

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-C5 PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPN) Y EL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO (SHUA)

REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/685,505, presentada el 15 de junio de 2018, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/685,425, presentada el 15 de junio de 2018, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/662,503, presentada el 25 de abril de 2018, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/643.608, presentada el 15 de marzo de 2018, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/643,056, presentada el 14 de marzo de 2018, y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/577,244, presentada el 26 de octubre, 2017. El contenido completo de las solicitudes mencionadas se incorpora aquí por referencia.

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se ha enviado electrónicamente en formato ASCII y se incorpora por referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 25 de octubre de 2018, se titula AXJ-224PC_SL.txt y tiene un tamaño de 59,066 bytes.

ANTECEDENTES

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

Si bien un sistema de complemento que funciona correctamente proporciona una defensa robusta contra los microbios infecciosos, la regulación o activación inadecuada de las vías del complemento se ha implicado en la patogénesis de una variedad de trastornos, incluida la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). La HPN y el SHUa son ambos trastornos ultra raros provocados por la activación crónica incontrolada del complemento. La inflamación resultante y el daño celular conducen a las manifestaciones clínicas devastadoras de estas enfermedades.

La HPN es una afección en la cual la actividad incontrolada del complemento conduce a complicaciones sistémicas, principalmente a través de la hemólisis intravascular y la activación plaquetaria (ver Socié G, *et al.*, Sociedad francesa de hematología. *Lancet*. 1996; 348 (9027): 573-577 y Brodsky, R., *Blood*. 2014; 124 (18): 2804-2811). La hemólisis intravascular persistente puede desencadenarse por varios factores estresantes, como infección o esfuerzo físico, y esto conduce a la contracción del músculo liso (hemoglobina libre), anemia crónica y un mayor riesgo de tromboembolismo grave. El tromboembolismo es la causa más común de mortalidad en pacientes con HPN, y la hipertensión pulmonar y el daño de órganos vitales, como el hígado, los riñones, el cerebro y los intestinos, son secuelas de tales eventos (Hillmen, P., *et al.*, *Am. J. Hematol.* 2010; 85 (8): 553-559). Debido a estos procesos patológicos adversos, los pacientes con HPN tienen una calidad de vida (QoL, por su sigla en inglés) disminuida, que puede incluir fatiga debilitante, dolor crónico, función física deficiente, dificultad para respirar, dolor abdominal, disfunción eréctil, necesidad de anticoagulación, transfusiones de sangre, y en algunos casos, necesidad de diálisis (Weitz, IC., *et al.*, *Thromb Res*. 2012; 130 (3): 361-368).

El síndrome hemolítico urémico (SHU) se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda. El SHU se clasifica en uno de dos tipos: asociado a diarrea (SHU + D; también denominado *E. coli* productora de toxina shiga SHU-ECTS) -o SHU típico) y SHU no diarreico o atípico (SHUa). SHU + D es la forma más común; representa más del 90% de los casos y es causada por una enfermedad previa con una bacteria productora de toxina tipo shiga, por ejemplo, *E. coli* O157:H7.

El SHUa puede ser genético, adquirido o idiopático. Las formas hereditarias de SHUa se pueden asociar con mutaciones en varios componentes del complemento humano que incluyen, por ejemplo, factor de complemento H (CFH, siglas en inglés), proteína cofactor de membrana (MCP, siglas en inglés), factor de complemento I (CFI, siglas en inglés), proteína de unión a C4b

(C4BP, siglas en inglés), complemento factor B (CFB, siglas en inglés) y componente complementario 3 (C3). Ver, por ejemplo, Caprioli *et al.* (2006). *Blood* 108: 1267-1279. Ciertas mutaciones en el gen que codifica CD55, aunque aún no están implicadas en el SHUa, están asociadas con la gravedad del SHUa. Ver, por ejemplo, Esparza-Gordillo *et al.* (2005) *Hum Mol Genet* 14: 703-712.

El SHUa es raro y tiene una tasa de mortalidad de hasta el 25%. Muchos pacientes con esta enfermedad sufrirán insuficiencia neurológica o renal permanente. Por ejemplo, al menos el 50% de los pacientes con SHU progresan a insuficiencia renal terminal (ESRF, siglas en inglés). Ver, por ejemplo, Kavanagh *et al.* (2006) *British Medical Bulletin* 77 y 78: 5-22. Hasta hace poco, las opciones de tratamiento para pacientes con SHU eran limitadas y a menudo involucraban infusión o intercambio de plasma. En algunos casos, los pacientes con SHU se someten a una nefrectomía uni- o bilateral o un trasplante renal (ver Artz *et al.* (2003) *Transplantation* 76: 821-826). Sin embargo, la recurrencia de la enfermedad en pacientes tratados es común.

Los pacientes con HPN o SHU tienen riesgo de morbilidad y mortalidad sustanciales. Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar métodos mejorados para tratar pacientes con HPN o SHUa.

RESUMEN

En el presente documento se proporcionan composiciones y métodos para tratar HPN o SHUa en un paciente humano, que comprenden administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en el que se administra el anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo (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).

Cualquier anticuerpo anti-C5 adecuado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, puede usarse en los métodos descritos en este documento. Un ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el ravulizumab (también conocido como Ultomiris™, ALXN1210 y el anticuerpo BNJ441) que comprende las cadenas pesada y ligera que tienen las secuencias que se muestran en las ID. DE SEC. No. 14 y 11, respectivamente, o fragmentos de unión a antígeno y variantes de los mismos. En otras realizaciones, el anticuerpo comprende las regiones determinantes de

complementariedad de cadena pesada y ligera (CDR, siglas en inglés) o regiones variables (VR, siglas en inglés) de ravulizumab. En consecuencia, en una realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena pesada (VH, siglas en inglés) de ravulizumab que tiene la secuencia que se muestra en la ID. DE SEC. No. 12, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región ligera variable de cadena (VL, siglas en inglés) de ravulizumab que tiene la secuencia mostrada en la ID. DE SEC. No. 8. En otra realización, el anticuerpo comprende las secuencias de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 19, 18 y 3, respectivamente, y las secuencias de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 4, 5 y 6, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende regiones VH y VL que tienen las secuencias de aminoácidos establecidas en las ID. DE SEC. No. 12 e ID. DE SEC. No. 8, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada como se establece en la ID. DE SEC. No. 13.

En otra realización, el anticuerpo comprende una región constante Fc humana variante que se une al receptor Fc neonatal humano (FcRn, siglas en inglés), 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 de una región constante de IgG Fc humana nativa, cada uno en numeración de la UE.

En otra realización, el anticuerpo comprende las secuencias de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 19, 18 y 3, respectivamente, y las secuencias de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 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 comprende sustituciones Met-429-Leu y Asn-435-Ser en los residuos correspondientes a metionina 428 y asparagina 434 de una región constante de IgG Fc humana nativa, cada una en numeración de la UE.

En otra realización, el anticuerpo se une al C5 humano a pH 7,4 y 25°C con una constante de disociación de afinidad (K_D) que está en el rango de $0,1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$. En otra realización, el anticuerpo se une a C5 humano a pH 6,0 y 25°C con una $K_D \geq 10 \text{ nM}$. En otra realización más, el [(K_D del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo para C5

humano a pH 6,0 y a 25°C)/(K_D del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo para C5 humano a pH 7,4 y a 25°C)] del anticuerpo es mayor que 25.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo 7086 descrito en las patentes de Estados Unidos números 8.241.628 y 8.883.158. En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o regiones variables del anticuerpo 7086 (véanse las patentes de EE. UU. Nos. 8.241.628 y 8.883.158). En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 21, 22 y 23, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, con las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 24, 25 y 26, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende la región VH del anticuerpo 7086 que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 27, y la región VL del anticuerpo 7086 que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 28.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo 8110, también descrito en las patentes de Estados Unidos números 8.241.628 y 8.883.158. En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o regiones variables del anticuerpo 8110. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 29, 30 y 31, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, con las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 32, 33 y 34, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende la región VH del anticuerpo 8110 que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 35, y la región VL del anticuerpo 8110 que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 36.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo 305LO5 descrito en US2016/0176954A1. En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o regiones variables del anticuerpo 305LO5. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 37, 38 y 39, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, con las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 40, 41 y 42, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende la región VH del anticuerpo 305LO5 que tiene la secuencia establecida en

la ID. DE SEC. No. 43, y la región VL del anticuerpo 305LO5 que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 44.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo SKY59 descrito en Fukuzawa T., *et al.*, Rep. 2017 24 de abril; 7 (1): 1080. En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o regiones variables del anticuerpo SKY59. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 45 y una cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 46.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo REGN3918 (también conocido como H4H12166PP) descrito en el documento US20170355757. En una realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 47 y una región variable de cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 48. En otra realización, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 49 y una cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 50.

En otra realización, el anticuerpo compite por unirse y/o se une al mismo epítipo en C5 que los anticuerpos mencionados anteriormente (por ejemplo, eculizumab, ravulizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918) En otra realización, el anticuerpo tiene al menos aproximadamente 90% de identidad de secuencia de aminoácidos de región variable con los anticuerpos mencionados anteriormente (por ejemplo, al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de región variable).

En una realización, la dosis del anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se basa en el peso del paciente. Por ejemplo, en una realización, se administran 2400 mg o 3000 mg del anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, a un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg. En otra realización, se administran 2700 mg o 3300 mg del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, a un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg. En otra realización, se administran 3000 mg o 3600 mg del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, a un paciente que pese ≥ 100 kg. En ciertas realizaciones, los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta deseada óptima (por ejemplo, una respuesta efectiva).

En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra 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 el fragmento de unión a antígeno del mismo, se administra una vez el día 1 del ciclo de administración, una vez el día 15 del ciclo de administración, y cada ocho semanas a partir de entonces. En una realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra cada ocho semanas después del ciclo de administración durante un período de extensión de hasta dos años (por ejemplo, a una dosis de 3000 mg, 3300 mg o 3600 mg).

En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra durante uno o más ciclos de administración. En una realización, el ciclo de administración es de 26 semanas. En otra realización, el tratamiento comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 ciclos. En otra realización, el tratamiento continúa durante toda la vida del paciente humano.

En otra realización, se proporciona un método para tratar a un paciente humano con HPN o SHUa. El método comprende administrar al paciente durante un ciclo de administración una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende CDR1, CDR2, y secuencias de cadena pesada de CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 19, 18 y 3, respectivamente, y secuencias de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se administra:

- (a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de 2400 mg para un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg, 2700 mg para un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg, o 3000 mg para un paciente que pese ≥ 100 kg; y
- (b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3000 mg para un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg, 3300 mg para un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg, o 3600 mg para un paciente que pese ≥ 100 kg.

En otra realización, se proporciona un método para tratar a un paciente humano con HPN o SHUa, donde el método comprende administrar al paciente durante un ciclo de administración una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende CDR1, CDR2, y secuencias de cadena pesada de CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 19, 18 y 3, respectivamente, secuencias de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 4, 5 y 6, respectivamente, y a una región constante de Fc humana variante que se une al receptor de Fc neonatal humano (FcRn), en donde la región

constante de Fc CH3 humana variante comprende sustituciones Met-429-Leu y Asn-435-Ser en los residuos correspondientes a metionina 428 y asparagina 434 de una región humana nativa constante de IgG Fc, cada una en numeración de la UE, en la que se administra el anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo:

(a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de: 2400 mg para un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg, 2700 mg para un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg, o 3000 mg para un paciente que pese ≥ 100 kg; y

(b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3000 mg para un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg, 3300 mg para un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg, o 3600 mg para un paciente que pese ≥ 100 kg.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra a un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg:

(a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de 2400 mg; y

(b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3000 mg.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra a un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg:

(a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de 2700 mg; y

(b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3300 mg.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra a un paciente que pese ≥ 100 kg:

(a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de 3000 mg; y

(b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3600 mg.

En algunas realizaciones, el paciente no ha sido tratado previamente con un inhibidor del complemento (por ejemplo, el paciente es un paciente sin tratamiento previo con el inhibidor del complemento).

En otras realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, y se cambia a otro anticuerpo anti-C5 durante el curso del tratamiento. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se administran diferentes anticuerpos

anti-C5 durante el curso del tratamiento. En una realización, se administran diferentes anticuerpos anti-C5 durante períodos de tratamiento y extensión separados. Por ejemplo, en una realización, el paciente se trata con eculizumab durante un período de tratamiento (por ejemplo, durante 26 semanas), seguido de tratamiento con otro anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918), por ejemplo, durante un período de extensión. En otra realización, eculizumab se administra al paciente a una dosis de 600 mg los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo de administración durante una fase de inducción, seguido de una dosis de mantenimiento de 900 mg de eculizumab el día 19 del ciclo de administración y cada dos semanas a partir de entonces (p. ej., durante un total de 26 semanas), seguido de tratamiento con ravulizumab durante un período de extensión de hasta dos años. En otra realización, el paciente se trata con ravulizumab (por ejemplo, durante 26 semanas), seguido de tratamiento con otro anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, eculizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918) durante, por ejemplo, un período de extensión.

Los ejemplos de anticuerpos anti-C5 alternativos incluyen, pero no se limitan a, (i) ALXN1210, (ii), un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que comprenden las ID. DE SEC. No. 21, 22, y 23, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las ID. DE SEC. No. 24, 25 y 26, respectivamente, (iii) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 28, (iv) un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que comprenden las ID. DE SEC. No. 29, 30 y 31, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las ID. DE SEC. No. 32, 33 y 34, respectivamente, (v) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 35 y una ligera región variable de la cadena que comprende la ID. DE SEC. No. 36, (vi) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que comprenden las ID. DE SEC. No. 37, 38 y 39, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las ID. DE SEC. No. 40, 41 y 42, respectivamente, (vii) un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que

comprende una región variable de cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 43 y una región variable de cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 44, (viii) un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 45 y una cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 46, (ix) un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 47 y una región variable de cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 48, y (x) un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 49 y una cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 50.

En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses o al menos 24 meses con un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, eculizumab) antes de cambiar a otro anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo (p. ej., ravulizumab). En una realización particular, el paciente ha sido tratado previamente durante al menos 6 meses con eculizumab.

En otra realización, donde un paciente (p. ej., un paciente con HPN o SHUa) se trata con un primer anticuerpo anti-C5 y luego se cambia a tratamiento con un segundo anticuerpo anti-C5 diferente, especialmente cuando el segundo anticuerpo anti-C5 diferente se une a un epítipo diferente en C5 que el primer anticuerpo anti-C5, los calendarios de administración tienen en cuenta la vida media del primer anticuerpo anti-C5. Por ejemplo, para garantizar que el primer anticuerpo anti-C5 se elimine (p. ej., "se lave") del paciente antes de administrar el segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 (p. ej., para evitar problemas asociados con la agregación, la formación de complejos inmunes, etc.), se toma en cuenta la vida media del primer anticuerpo anti-C5. En una realización, el segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 no se administra hasta que una duración de tiempo correspondiente a 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 veces la vida media del primer anticuerpo anti-C5 haya pasado después de la administración final del primer anticuerpo anti-C5.

En otra realización, el paciente ha sido tratado previamente con eculizumab y luego se cambia a tratamiento con un segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab,

anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918). En una realización donde eculizumab es el primer anticuerpo administrado, el segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 no se administra, por ejemplo, hasta al menos 36, 45, 54, 63, 72, 81, 90, 99, 108, 117, o 126 días después de la administración final de eculizumab.

En otra realización, el paciente ha sido tratado previamente con ravulizumab y luego se cambia a tratamiento con un anticuerpo anti-C5 diferente (por ejemplo, eculizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918). En una realización en la que el ravulizumab es el primer anticuerpo administrado, el segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 no se administra, por ejemplo, hasta al menos 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 375, o 400 días después de la administración final de ravulizumab.

Además, o alternativamente, se utilizan técnicas para eliminar o mejorar la eliminación del primer anticuerpo anti-C5 antes de cambiar al tratamiento con un segundo (diferente) anticuerpo anti-C5. Las técnicas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, plasmaféresis o transfusiones de sangre. En otra realización, un anticuerpo contra el primer anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, un anticuerpo anti-eculizumab, un anticuerpo anti-ravulizumab, un anticuerpo anti-7086, un anticuerpo anti-8110, un anticuerpo anti-305LO5, un anti-SKY59 anticuerpo, o un anticuerpo anti-REGN3918) se administra para eliminar o mejorar el aclaramiento del primer anticuerpo anti-C5 antes de administrar un segundo (diferente) anticuerpo anti-C5.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, ALXN1210), se administra a un paciente, donde el ciclo de administración comienza al menos aproximadamente dos semanas, al menos aproximadamente tres semanas, al menos aproximadamente cuatro semanas, al menos aproximadamente seis semanas, al menos aproximadamente siete semanas, o al menos aproximadamente ocho semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente. En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, ALXN1210), se administra a un paciente, donde el ciclo de administración comienza al menos dos semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente.

En algunas realizaciones, los pacientes tratados de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento han sido vacunados contra infecciones meningocócicas dentro de los 3 años anteriores al momento de iniciar el tratamiento. En una realización, los pacientes que recibieron tratamiento menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica

también se tratan con antibióticos profilácticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. En otra realización, los pacientes tratados de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento se vacunan contra los serotipos meningocócicos A, C, Y, W135 y/o B.

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

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

frecuencia para mantener entre 50 µg y 250 µg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener entre 100 µg y 200 µg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener aproximadamente 175 µg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente.

En otra realización, para obtener una respuesta efectiva, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener una concentración mínima de C5 libre. Por ejemplo, en una realización, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener una concentración de C5 libre de 0.2 µg/mL, 0.3 µg/mL, 0.4 µg/mL, 0.5 µg/mL o inferior. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener una concentración de C5 libre de 0,309 a 0,5 µg/ml o inferior. En otra realización, el tratamiento descrito en el presente documento reduce la concentración de C5 libre en más del 99% durante todo el período de tratamiento. En otra realización, el tratamiento reduce la concentración de C5 libre en más del 99,5% durante todo el período de tratamiento.

Los anticuerpos anti-C5, o sus fragmentos de unión a antígeno, se pueden administrar a un paciente por cualquier medio adecuado. En una realización, los anticuerpos se formulan para administración intravenosa.

La eficacia de los métodos de tratamiento proporcionados en este documento puede evaluarse usando cualquier medio adecuado. En una realización, para un paciente con HPN, el tratamiento produce al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en una reducción o interrupción de la fatiga, dolor abdominal, disnea, disfagia, dolor torácico y disfunción eréctil. En otra realización, para un paciente con SHUa, el tratamiento produce al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en una reducción o interrupción de la hipertensión severa, proteinuria, uremia, letargo/fatiga, irritabilidad, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y deterioro de la función renal (p. ej., insuficiencia renal aguda).

En otras realizaciones, el tratamiento da como resultado la inhibición terminal del complemento.

En otras realizaciones, el tratamiento produce un cambio hacia niveles normales de un biomarcador hematológico relacionado con la hemólisis, seleccionado del grupo que consiste en hemoglobina libre, haptoglobina, recuento de reticulocitos, clon de glóbulos rojos (RBC, siglas en inglés) de HPN y dímero D. En otra realización, el tratamiento produce un aumento en la estabilización de la hemoglobina desde la línea de base previa al tratamiento del paciente.

En otras realizaciones, el tratamiento produce un cambio hacia niveles normales de un biomarcador asociado a una enfermedad crónica, seleccionado del grupo que consiste en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe, siglas en inglés) y orina puntual: albúmina: creatinina y péptido natriurético cerebral (BNP, siglas en inglés) en plasma.

En otras realizaciones, el tratamiento produce una reducción en la necesidad de transfusiones de sangre. En otra realización, el tratamiento produce un aumento de más del 70% en la evitación de transfusiones.

En otras realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción en la hemólisis avanzada en relación con el tratamiento con eculizumab. En otra realización, el tratamiento da como resultado una eliminación de la hemólisis por penetración durante el período de tratamiento. En otra realización, el tratamiento da como resultado una reducción de la hemólisis avanzada en comparación con la cantidad inicial de hemólisis avanzada previa al tratamiento.

En otras realizaciones, el tratamiento produce una reducción en los eventos vasculares adversos mayores (MAVE, siglas en inglés).

En otras realizaciones, el tratamiento produce un cambio desde la línea de base en la calidad de vida según lo evaluado a través de la Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas – Escala de Fatiga (FACIT, siglas en inglés), versión 4 y el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer - Escala Core 30. En otra realización, el tratamiento produce un cambio con respecto al valor inicial en la calidad de vida, evaluado mediante la Evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas - Escala de Fatiga (FACIT), versión 4 y el Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer- Escala Core 30 en al menos 7 puntos del puntaje inicial no tratado de los pacientes.

En otra realización, el tratamiento no produce cambios en la calidad de vida (QoL) según lo evaluado a través de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Escala de Fatiga (FACIT), Versión 4, desde el inicio hasta el día 183. En otra realización, el

tratamiento resulta en un aumento en la calidad de vida (QoL) evaluado a través de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Escala de Fatiga (FACIT), Versión 4, desde el inicio hasta el día 183. En otra realización, el tratamiento resulta en evitar una transfusión desde el inicio hasta el día 183. En otra realización, el tratamiento resulta en evitar una disminución ≥ 2 g/dL en el nivel de hemoglobina desde la línea de base, en ausencia de una transfusión desde el inicio hasta el día 183.

En otras realizaciones, los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) se usan para evaluar la capacidad de respuesta a una terapia (por ejemplo, una reducción de la hemólisis según lo evaluado por los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) es indicativa de una mejora en al menos un signo de HPN). Por ejemplo, en una realización, los tratamientos descritos en el presente documento dan como resultado una normalización de los niveles de LDH. En otra realización, los pacientes tratados según los métodos descritos experimentan reducciones en los niveles de LDH a niveles casi normales o dentro del 10%, o dentro del 20% por encima de lo que se considera el nivel normal (por ejemplo, dentro de 105 - 333 UI/L (unidades internacionales por litro)). En otra realización, los niveles de LDH del paciente se normalizan durante todo el período de mantenimiento del tratamiento. En otra realización, los niveles de LDH del paciente tratado se normalizan al menos al menos el 95% del tiempo mientras está en el período de mantenimiento del tratamiento. En otra realización, los niveles de LDH del paciente tratado se normalizan al menos al menos 90%, 85% u 80% del tiempo durante el período de mantenimiento del tratamiento. En una realización, los niveles de LDH del paciente son $\geq 1,5$ veces superiores al límite superior de la normalidad ($\text{LDH} \geq 1.5 \times \text{ULN}$) antes de iniciar el tratamiento. En otra realización, el tratamiento da como resultado una normalización de los niveles de LDH por al menos el día 24 del tratamiento. En una realización, los pacientes tratados de acuerdo con los métodos divulgados experimentan reducciones en los niveles de LDH dentro de los niveles normales o dentro del 10%, 20%, 30%, 40% o dentro del 50% por debajo de lo que se considera el límite superior del nivel normal (por ejemplo, dentro de 105 - 333 UI/L (unidades internacionales por litro)). En una realización, los niveles de LDH del paciente son $\geq 1,5$ veces superiores al límite superior de la normalidad ($\text{LDH} \geq 1.5 \times \text{ULN}$) antes de iniciar el tratamiento. En una realización, el tratamiento da como resultado niveles de LDH inferiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (ULN, siglas en inglés).

En otro aspecto, se proporciona un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 12, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tienen la secuencia establecida en las ID. DE SEC. No. 8, para la administración a un paciente que tiene HPN o SHUa:

(a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de: 2400 mg para un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg, 2700 mg para un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg, o 3000 mg para un paciente que pese ≥ 100 kg; y

(b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3000 mg para un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg, 3300 mg para un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg, o 3600 mg para un paciente que pese ≥ 100 kg.

En una realización, se determina que el anticuerpo es seguro, tolerable y suficientemente no inmunogénica después de múltiples dosis IV para uso en pacientes con HPN y SHUa.

Además, se proporcionan kits que incluyen una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, como el anticuerpo ravulizumab, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una cantidad terapéuticamente efectiva adaptada para su uso en los métodos descritos en este documento. En una realización, el kit comprende:

(a) una dosis de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia establecida en las ID. DE SEC. No. 12, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 8; y

(b) instrucciones para usar el anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, en los métodos descritos en este documento.

En una realización, se administran 2400 mg o 3000 mg del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, a un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg. En otra realización, se administran 2700 mg o 3300 mg del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, a un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg. En otra realización, se administran 3000 mg o 3600 mg del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, a un paciente que pese ≥ 100 kg.

En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar a un paciente humano que tiene un trastorno asociado al complemento. En una realización, el método comprende tratar a un paciente humano que tiene un trastorno asociado al complemento que está siendo tratado con eculizumab, en el que el método comprende suspender el tratamiento con eculizumab y cambiar al paciente a un tratamiento con un inhibidor del complemento diferente. En otra realización, el método comprende tratar a un paciente humano que tiene un trastorno asociado al complemento que está siendo tratado con ravulizumab, en el que el método comprende suspender el tratamiento con ravulizumab y cambiar al paciente a un tratamiento con un inhibidor del complemento diferente. En una realización, el inhibidor de complemento diferente se selecciona del grupo que consiste de: una molécula pequeña, un polipéptido, un análogo de polipéptido, un peptidomimético, un ARNip o un aptámero. En otra realización, el inhibidor del complemento diferente inhibe uno o más de los componentes del complemento C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, Factor D, Factor B, properdina, MBL, MASP-1, MASP-2, o fragmentos biológicamente activos de los mismos. En otra realización, el inhibidor del complemento diferente es un anticuerpo anti-C5 diferente (por ejemplo, ravulizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918).

Los ejemplos de afecciones asociadas al complemento que pueden tratarse de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, nefritis lúpica, lesión por isquemia-reperusión, síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), síndrome hemolítico urémico típico, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), enfermedad por depósitos densos, neuromielitis óptica, neuropatía motora multifocal, esclerosis múltiple, degeneración macular, síndrome HELLP (, siglas en inglés), pérdida fetal espontánea, púrpura trombocitopénica trombótica, vasculitis inmuno pauci, epidermólisis ampollosa, pérdida cerebral recurrente, lesión recurrente de traumatismo fetal, miocarditis, un trastorno cerebrovascular, un trastorno vascular periférico, un trastorno renovascular, un trastorno vascular mesentérico/entérico, vasculitis, nefritis púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis sistémica asociada al lupus eritematoso, vasculitis asociada con artritis reumatoide, vasculitis del complejo inmune, enfermedad Takayasu, omiopatía cardiodilatada, angiopatía diabética, enfermedad de Kawasaki, embolia gaseosa venosa, reestenosis después de la colocación de un stent, aterectomía rotacional, angioplastia coronaria transluminal percutánea, miastenia gravis, enfermedad de aglutinina fría, dermatomiositis, hemoglobinuria

paroxística por frío, enfermedad antifosfolípida, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Graves, sepsis de respuesta inflamatoria sistémica, shock séptico, lesión de la médula espinal, glomerulonefritis, rechazo de trasplante, tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, psoriasis, pénfigo, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Degos y síndrome antifosfolípido catastrófico. En una realización, la condición asociada al complemento es HPN. En otra realización, la condición asociada al complemento es SHUa.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** es un esquema que representa el diseño de un ensayo clínico fase III de ALXN1210-HPN-301 en pacientes con HPN que no han recibido tratamiento con un inhibidor del complemento.

La **Figura 2** es un esquema que muestra la disposición de los pacientes en Fase III de ALXN1210-HPN-301.

La **Figura 3** es un esquema que muestra las características basales y la demografía de los pacientes en el ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-301.

La **Figura 4** es un esquema gráfico que muestra los resultados clave de eficacia de los dos puntos finales coprimarios.

La **Figura 5** es una visualización gráfica de los puntos finales secundarios clave que muestra que todos los puntos finales favorecen el ravulizumab (ALXN1210) y excedieron los márgenes de no inferioridad mostrados por los triángulos rojos en el gráfico.

La **Figura 6** es una tabulación de resultados clave de los puntos finales primarios y secundarios.

La **Figura 7** muestra los resultados de múltiples análisis de sensibilidad de los resultados de eficacia.

La **Figura 8** es un esquema gráfico que muestra la favorabilidad de subgrupos para ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab.

La **Figura 9** es una presentación gráfica de los niveles de LDH a lo largo del tiempo para pacientes tratados con ravulizumab (ALXN1210) o eculizumab.

La **Figura 10** es una presentación gráfica del tiempo para alcanzar la normalización de LDH (LDH-N) para pacientes tratados con ravulizumab (ALXN1210) o eculizumab.

La **Figura 11** es una presentación gráfica del porcentaje de pacientes que lograron LDH normalizada con ravulizumab (ALXN1210) o eculizumab en varios puntos de tiempo desde el día 8 hasta el día 183.

La **Figura 12** es una visualización gráfica del porcentaje de pacientes con una mejora de 10 puntos desde el inicio, por visita (conjunto de análisis completo), según la Subescala del Estado de Salud Global de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Cuestionario de Calidad de Vida Global Core 30.

La **Figura 13** es una visualización gráfica del porcentaje de pacientes con una mejora de 10 puntos desde el inicio, por visita (conjunto de análisis completo), según la subescala de funcionamiento físico de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Cuestionario de Calidad de Vida-Core 30.

La **Figura 14** es una presentación gráfica del porcentaje de pacientes con una mejora de 10 puntos con respecto al valor inicial, por visita (Conjunto de análisis completo), según la subescala de fatiga del cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Cuestionario de calidad de vida Core 30.

La **Figura 15** es una tabulación de los resultados clave de seguridad en el ensayo clínico fase III de ALXN1210-HPN-301.

La **Figura 16** es una tabulación de los eventos adversos emergentes de tratamiento (TEAE, siglas en inglés) más comunes en el ensayo clínico fase III de ALXN1210-HPN-301.

La **Figura 17** es una tabulación del tratamiento de eventos adversos graves emergentes (TESAE) en el ensayo clínico fase III de ALXN1210-HPN-301.

La **Figura 18** es una tabulación de los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) de especial interés en el ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-301.

La **Figura 19** es una visualización tabular de los resultados de cumplimiento de fármacos del paciente en el ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-301.

La **Figura 20** es una representación gráfica de la farmacocinética (PK, siglas en inglés) de ravulizumab (ALXN1210) y eculizumab mostrando la concentración sérica de cada fármaco a lo largo del tiempo (escala lineal).

La **Figura 21** es una representación gráfica de la farmacocinética (PK) de ravulizumab (ALXN1210) y eculizumab que muestra la concentración sérica de cada fármaco a lo largo del tiempo (escala semilogarítmica).

La **Figura 22** es una representación gráfica de la farmacodinámica (PD, siglas en inglés) de ravulizumab (ALXN1210) y eculizumab que muestra la concentración media de C5 en presencia de cada fármaco a lo largo del tiempo.

La **Figura 23** es una representación gráfica de la farmacodinámica (PD) de ravulizumab (ALXN1210) y eculizumab que muestra el cambio porcentual medio ($\pm$ 95% IC) desde el valor inicial para la concentración total de C5 en suero en presencia de cada fármaco a lo largo del tiempo.

La **Figura 24** es un esquema que representa el diseño del protocolo clínico ALXN1210 SHUa 311.

La **Figura 25** es un esquema que representa el diseño de un ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302 en pacientes con HPN que han sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos seis (6) meses, en el que se administra un inhibidor del complemento que no sea eculizumab pacientes

La **Figura 26** es un esquema que muestra el programa de dosificación para pacientes en el ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302, incluidos los días de infusión reales.

La **Figura 27** es un esquema que muestra la disposición de los pacientes incluidos en el ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 28** es un esquema que muestra las características basales y la demografía de los pacientes incluidos en el ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 29** es un esquema que muestra las características basales de la enfermedad de los pacientes incluidos en el ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 30** es un esquema gráfico que muestra los resultados clave de eficacia de los puntos finales primarios y secundarios del ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 31** es una tabulación de los resultados clave de eficacia de los puntos finales primarios y secundarios del ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 32** muestra los resultados de múltiples análisis de sensibilidad de los resultados de eficacia para el criterio de valoración primario del ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 33** es una gráfica que muestra resultados de eficacia para subgrupos para el criterio de valoración primario del ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 34** es una presentación gráfica de los niveles medios de LDH a lo largo del tiempo para los pacientes incluidos en el ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 35** es una presentación gráfica del porcentaje de pacientes que lograron LDH normalizada durante el ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 36** es una presentación gráfica del cambio medio en comparación con el valor inicial en la calidad de vida a lo largo del tiempo para los pacientes incluidos en el ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302, según la evaluación de la escala Terapia de Evaluación Funcional de Enfermedades Crónicas (FAICT, siglas en inglés).

La **Figura 37** es una presentación gráfica del valor medio de la calidad de vida a lo largo del tiempo para los pacientes incluidos en el ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302, tal como se evaluó mediante la escala de fatiga de la Evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas (FAICT).

La **Figura 38** es una tabulación de los resultados clave de seguridad del ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 39** es una tabulación del tratamiento de eventos adversos graves emergentes (TESAE) del ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 40** es una tabulación de los eventos adversos emergentes de tratamiento más comunes (TEAE) del ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 41** es una tabulación de infecciones del tracto respiratorio superior (URTI, siglas en inglés) del ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302, según lo determinado por la consulta estándar MedDRA (SMQ) (siglas en inglés).

La **Figura 42** es una tabulación de los eventos adversos emergentes de tratamiento de especial interés (TEAESI, siglas en inglés) del ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 43** es una visualización tabular de los resultados de cumplimiento de fármacos del paciente del ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-302.

La **Figura 44** es una representación gráfica de la farmacocinética (PK) de ALXN1210 y eculizumab que muestra la concentración sérica de cada fármaco a lo largo del tiempo.

La **Figura 45** es una representación gráfica de la farmacodinámica (PD) de ALXN1210 y eculizumab que muestra la concentración media de C5 en presencia de cada fármaco a lo largo del tiempo.

La **Figura 46** es una representación gráfica de ALXN1210 y eculizumab que muestra el cambio medio ($\pm$ 95% IC) desde el inicio para la concentración total de C5 en suero en presencia de cada fármaco a lo largo del tiempo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Anticuerpos anti-C5

Los anticuerpos anti-C5 descritos en este documento se unen al componente C5 del complemento (por ejemplo, C5 humano) e inhiben la escisión de C5 en fragmentos C5a y C5b. Como se describió anteriormente, dichos anticuerpos también tienen, por ejemplo, propiedades farmacocinéticas mejoradas en relación con otros anticuerpos anti-C5 (por ejemplo, eculizumab) utilizados con fines terapéuticos.

El término "anticuerpo" describe polipéptidos que comprenden al menos un sitio de unión a antígeno derivado de anticuerpo (por ejemplo, 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®, nanocuerpo o un anticuerpo de dominio. El anticuerpo también puede ser de cualquiera de los siguientes isotipos: 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 una técnica de ingeniería de proteínas (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 (por ejemplo, una propiedad funcional) del anticuerpo. 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 o modificados genéticamente que comprenden al menos un sitio de unión a antígeno derivado de anticuerpo.

Los anticuerpos anti-C5 (o dominios VH/VL derivados de los mismos) adecuados para usar en la invención pueden generarse usando métodos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, se pueden usar anticuerpos anti-C5 reconocidos en la técnica. Los anticuerpos

que compiten con cualquiera de estos anticuerpos reconocidos en la técnica para unirse a C5 también pueden usarse.

Eculizumab (también conocido como Soliris®) es un anticuerpo anti-C5 que comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 1, 2 y 3, respectivamente, y CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera dominios que tienen las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 4, 5 y 6, respectivamente. Eculizumab comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la ID. DE SEC. No. 7 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la ID. DE SEC. No. 8. Las regiones variables de eculizumab se describen en PCT/US1995/005688 y la Patente de los Estados Unidos No. 6.355.245, cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia. Eculizumab comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la ID. DE SEC. No. 10 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la ID. DE SEC. No. 11. Las cadenas pesadas y ligeras completas de eculizumab se describen en PCT/US2007/006606, cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia.

Un ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el ravulizumab, que comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en las ID. DE SEC. No. 14 y 11, respectivamente, o fragmentos de unión a antígeno y variantes de las mismas. El ravulizumab (también conocido como Ultomiris™, BNJ441 y ALXN1210) se describe en PCT/US2015/019225 y en la Patente de los Estados Unidos No. 9.079.949, cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia. Los términos ravulizumab, BNJ441 y ALXN1210 pueden usarse indistintamente en este documento, pero todos se refieren al mismo anticuerpo. El ravulizumab 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 C5a y la formación del complejo citolítico de ataque a la membrana formadora de poros (MAC) C5b-9 al tiempo que preserva los componentes proximales o tempranos de la activación del complemento (por ejemplo, C3 y C3b) esenciales para la opsonización de microorganismos y depuración de complejos inmunes.

En otras realizaciones, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o regiones variables de ravulizumab. Por ejemplo, en una realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH de ravulizumab que tiene la secuencia

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

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo BNJ421, que comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en las ID. DE SEC. No. 20 y 11, respectivamente, o fragmentos de unión a antígeno y variantes de los mismos. El BNJ421 (también conocido como ALXN1211) se describe en PCT/US2015/019225 y en la Patente de Estados Unidos No. 9.079.949, cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia.

En otras realizaciones, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera 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 ID. DE SEC. No. 12, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL de BNJ421 que tienen la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 8. En otra realización, el anticuerpo comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 19, 18 y 3, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que tienen las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 4, 5 y 6, respectivamente.

Los límites exactos de las CDR se han definido de manera diferente según los diferentes métodos. En algunas realizaciones, las posiciones de las CDR o regiones marco dentro de un dominio variable de cadena ligera o pesada pueden ser como se definen por Kabat *et al.* [(1991) "Secuencias de proteínas de interés inmunológico". Publicación NIH No. 91-3242, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Bethesda, MD]. En tales casos, los CDR pueden denominarse "Kabat CDR" (por ejemplo, "Kabat LCDR2" o "Kabat HCDR1"). En algunas realizaciones, las posiciones de las CDR de una región variable de cadena ligera o pesada pueden ser como se definen por Chothia *et al.* (1989) *Nature* 342: 877-883. En consecuencia, estas regiones pueden denominarse "CDR Chothia" (por ejemplo, "Chothia

LCDR2" o "Chothia HCDR3"). En algunas realizaciones, las posiciones de las CDR de las regiones variables de la cadena ligera y pesada pueden ser como se definen mediante una definición combinada de Kabat-Chothia. En tales realizaciones, estas regiones se pueden denominar "CDR combinadas de Kabat-Chothia". Thomas y col. [(1996) *Mol Immunol* 33 (17/18): 1389-1401] ejemplifica la identificación de los límites de CDR de acuerdo con las definiciones de Kabat y Chothia.

En otra realización, el anticuerpo comprende regiones VH y VL que tienen las secuencias de aminoácidos establecidas en la ID. DE SEC. No. 12 y la ID. DE SEC. No. 8, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada como se establece en la ID. DE SEC. No. 13. En otra realización, el anticuerpo comprende un polipéptido de cadena pesada como se establece en la ID. DE SEC. No. 14 y un polipéptido de cadena ligera como se establece en la ID. DE SEC. No. 11. En otra realización, el anticuerpo comprende una región constante Fc humana variante 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 de una región constante de IgG Fc humana nativa, cada una en numeración de la UE.

En otra realización, el anticuerpo comprende las secuencias de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 19, 18 y 3, respectivamente, y las secuencias de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 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 comprende sustituciones Met-429-Leu y Asn-435-Ser en los residuos correspondientes a metionina 428 y asparagina 434 de una región constante de IgG Fc humana nativa, cada una en numeración de la UE.

En otras realizaciones, un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende, o que consiste en, la siguiente secuencia de aminoácidos: GHIFS¹NYWIQ (ID. DE SEC. No. 19). En otra realización, un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento comprende una CDR2 de cadena pesada que comprende, o que consiste en, la siguiente secuencia de aminoácidos: EILPGSGHTEYTENFK¹D (ID. DE SEC. No. 18).

En otra realización, el anticuerpo se une a C5 humano a pH 7,4 y 25°C con una constante de disociación de afinidad (KD) que está en el rango de $0,1 \text{ nM} \leq \text{KD} \leq 1 \text{ nM}$. En otra realización, el anticuerpo se une a C5 humano a pH 6,0 y 25°C con una $\text{KD} \geq 10 \text{ nM}$. En otra realización más, el $[(\text{KD del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo para C5 humano a pH 6,0 y a } 25^\circ\text{C})/(\text{KD del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo para C5 humano a pH 7,4 y a } 25^\circ\text{C})]$ del anticuerpo es mayor que 25.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo 7086 descrito en las patentes de Estados Unidos números 8.241.628 y 8.883.158. En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o regiones variables del anticuerpo 7086 (véanse las patentes de EE. UU. Nos. 8.241.628 y 8.883.158). En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 21, 22 y 23, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, con las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 24, 25 y 26, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende la región VH del anticuerpo 7086 que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 27, y la región VL del anticuerpo 7086 que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 28.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo 8110, también descrito en las patentes de Estados Unidos números 8.241.628 y 8.883.158. En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o regiones variables del anticuerpo 8110. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 29, 30 y 31, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, con las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 32, 33 y 34, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende la región VH del anticuerpo 8110 que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 35, y la región VL del anticuerpo 8110 que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 36.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo 305LO5 descrito en US2016/0176954A1. En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o regiones variables del anticuerpo 305LO5. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de

cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 37, 38 y 39, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, con las secuencias establecidas en las ID. DE SEC. No. 40, 41 y 42, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende la región VH del anticuerpo 305LO5 que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 43, y la región VL del anticuerpo 305LO5 que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 44.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo SKY59 descrito en Fukuzawa T., *et al.*, Rep. 2017 24 de abril; 7 (1): 1080). En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o regiones variables del anticuerpo SKY59. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 45 y una cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 46.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo REGN3918 (también conocido como H4H12166PP) descrito en el documento US20170355757. En una realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 47 y una región variable de cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 48. En otra realización, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 49 y una cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 50.

En otra realización, el anticuerpo compite por unirse y/o se une al mismo epítipo en C5 que los anticuerpos mencionados anteriormente (por ejemplo, eculizumab, ravulizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918). En otra realización, el anticuerpo tiene al menos aproximadamente 90% de identidad de secuencia de aminoácidos de región variable con los anticuerpos mencionados anteriormente (por ejemplo, al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de región variable).

Un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento puede, en algunas realizaciones, comprender una región constante de Fc humana variante que se une al receptor de Fc neonatal humano (FcRn) con mayor afinidad que la de la región constante de Fc humana nativa a partir de la cual la región constante de Fc humana variante se derivó. Por ejemplo, la región constante de Fc puede comprender una o más sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho o más) en relación con la región constante de Fc humana nativa a partir de la cual la constante Fc humana variante región fue derivada. Las sustituciones pueden

aumentar la afinidad de unión de un anticuerpo IgG que contiene la región constante de Fc variante a FcRn a pH 6,0, mientras se mantiene la dependencia del pH de la interacción. Los métodos para probar si una o más sustituciones en la región constante de Fc de un anticuerpo aumentan la afinidad de la región constante de Fc por FcRn a pH 6,0 (mientras se mantiene la dependencia del pH de la interacción) se conocen en la técnica y se ilustran en los ejemplos de trabajo. Véanse, por ejemplo, PCT/US2015/019225 y la Patente de los Estados Unidos No. 9.079.949, cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

Las sustituciones que mejoran la afinidad de unión de una región constante de anticuerpo Fc para FcRn son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, (1) la triple sustitución M252Y/S254T/T256E descrita por Dall'Acqua *et al.* (2006) *J Biol Chem* 281: 23514-23524; (2) las sustituciones M428L o T250Q/M428L descritas en Hinton *et al.* (2004) *J Biol Chem* 279: 6213-6216 y Hinton *et al.* (2006) *J Immunol* 176: 346-356; y (3) las sustituciones N434A o T307/E380A/N434A descritas en Petkova *et al.* (2006) *Int Immunol* 18 (12): 1759-69. Los emparejamientos de sustitución adicionales: P257I/Q311I, P257I/N434H y D376V/N434H se describen, por ejemplo, en Datta-Mannan *et al.* (2007) *J Biol Chem* 282 (3): 1709-1717, cuya divulgación se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

En algunas realizaciones, la región constante variante tiene una sustitución en el residuo de aminoácido 255 de la UE por valina. En algunas realizaciones, la región constante variante tiene una sustitución en el residuo de aminoácido de la UE 309 por asparagina. En algunas realizaciones, la región constante variante tiene una sustitución en el residuo de aminoácido de la UE 312 por isoleucina. En algunas realizaciones, la región constante variante tiene una sustitución en el residuo de aminoácido 386 de la UE.

En algunas realizaciones, la región constante de Fc variante comprende no más de 30 (por ejemplo, no más de 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, nueve, ocho, siete, seis, cinco, cuatro, tres o dos) sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en relación con la región constante nativa de la que se deriva. En algunas realizaciones, la región constante de Fc variante comprende una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en: M252Y, S254T, T256E, N434S, M428L, V259I, T250I y V308F. En algunas realizaciones, la región constante de Fc humana variante comprende una metionina en la posición 428 y una asparagina en la posición 434, cada una en numeración de la UE. En algunas realizaciones, la región constante de Fc variante comprende

una sustitución doble 428L/434S como se describe, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 8.088.376.

En algunas realizaciones, la ubicación precisa de estas mutaciones puede desplazarse desde la posición de la región constante de Fc humana nativa debido a la ingeniería de anticuerpos. Por ejemplo, la doble sustitución 428L/434S, cuando se usa en un Fc quimérico IgG2/4, puede corresponder a 429L y 435S, como en las variantes M429L y N435S encontradas en BNJ441 (ravulizumab) y descritas en la Patente de Estados Unidos Número 9.079.949, cuya divulgación se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

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

posición 315; alanina por lisina en la posición 317; glicina por aspargina en la posición 325; valina por isoleucina en la posición 332; leucina por lisina en la posición 334; histidina por lisina en la posición 360; alanina por ácido aspártico en la posición 376; alanina por ácido glutámico en la posición 380; alanina por ácido glutámico en la posición 382; alanina por aspargina o serina en la posición 384; ácido aspártico o histidina por glicina en la posición 385; prolina por glutamina en la posición 386; ácido glutámico por prolina en la posición 387; alanina o serina por aspargina en la posición 389; alanina por serina en la posición 424; alanina, ácido aspártico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, aspargina, prolina, glutamina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina por metionina en la posición 428; lisina por histidina en la posición 433; alanina, fenilalanina, histidina, serina, triptófano o tirosina por aspargina en la posición 434; e histidina por tirosina o fenilalanina en la posición 436, todos en numeración de la UE.

Los anticuerpos anti-C5 adecuados para usar en los métodos descritos en el presente documento, en algunas realizaciones, comprenden un polipéptido de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en la ID. DE SEC. No. 14 y/o un polipéptido de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en la ID. DE SEC. No. 11. Alternativamente, los anticuerpos anti-C5 para usar en los métodos descritos en el presente documento, en algunas realizaciones, comprenden un polipéptido de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en la ID. DE SEC. No. 20 y/o un polipéptido de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en la ID. DE SEC. No. 11.

En una realización, el anticuerpo se une a C5 a pH 7,4 y 25°C (y, de lo contrario, en condiciones fisiológicas) con una constante de disociación de afinidad (KD) que es al menos 0,1 (por ejemplo, al menos 0.15, 0.175, 0.2, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.375, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.525, 0.55, 0.575, 0.6, 0.625, 0.65, 0.675, 0.7, 0.725, 0.75, 0.775, 0.8, 0.825, 0.85, 0.875, 0.9, 0.925, 0.95 o 0.975) nM. En algunas realizaciones, la KD del anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión a antígeno del mismo, no es mayor que 1 (por ejemplo, no mayor que 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3 o 0.2) nM.

En otras realizaciones, la [(KD del anticuerpo para C5 a pH 6,0 a C)/(KD del anticuerpo para C5 a pH 7,4 a 25°C)] es mayor que 21 (por ejemplo, mayor que 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170,

180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500 u 8000).

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 puede detectarse y/o cuantificarse usando una variedad de técnicas tales como, pero sin limitarse a, método de Western blot, dot blot, resonancia de plasmón superficial (SPR) (por ejemplo, sistema BIAcore; Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia y Piscataway, NJ), o ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Véase, por ejemplo, Benny K. C. Lo (2004) "Ingeniería de anticuerpos: métodos y protocolos", Humana Press (ISBN: 1588290921); Johne y col. (1993) *J Immunol Meth* 160: 191-198; Jonsson y col. (1993) *Ann Biol Clin* 51:19-26; y Jonsson et al. (1991) *Biotechniques* 11: 620-627. Además, en los ejemplos de trabajo se exponen métodos para medir la afinidad (por ejemplo, constantes de disociación y asociación).

Como se usa en el presente documento, el término " k_a " se refiere a la constante de velocidad para la asociación de un anticuerpo a un antígeno. El término " k_d " se refiere a la constante de velocidad para la disociación de un anticuerpo del complejo anticuerpo/antígeno. Y el término "KD" se refiere a la constante de disociación de equilibrio de una interacción anticuerpo-antígeno. La constante de disociación de equilibrio se deduce de la relación de las constantes de velocidad cinética, $KD = k_a/k_d$. Dichas determinaciones se miden preferiblemente a 25°C o 37°C (véanse los ejemplos de trabajo). Por ejemplo, la cinética de la unión del anticuerpo al C5 humano se puede determinar a pH 8.0, 7.4, 7.0, 6.5 y 6.0 mediante resonancia de plasmón superficial (SPR, siglas en inglés) en un instrumento BIAcore 3000 usando un método de captura anti-Fc para inmovilizar el anticuerpo.

En una realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión al antígeno, bloquea la generación o actividad de los fragmentos activos C5a y/o C5b de una proteína C5 (por ejemplo, una proteína C5 humana). A través de este efecto de bloqueo, los anticuerpos inhiben, por ejemplo, los efectos proinflamatorios de C5a y la generación del complejo de ataque de membrana (MAC) C5b-9 en la superficie de una célula.

Los métodos para determinar si un anticuerpo particular descrito en el presente documento inhibe la escisión de C5 son conocidos en la técnica. La inhibición del componente

del complemento humano C5 puede reducir la capacidad de lisis celular del complemento en los fluidos corporales de un sujeto. Dichas reducciones de la capacidad de lisis celular del complemento presente en los fluidos corporales se pueden medir mediante métodos bien conocidos en la técnica, como, por ejemplo, mediante un ensayo hemolítico convencional como el ensayo de hemólisis descrito por Kabat y Mayer (eds.), "Inmunoquímica Experimental, 2da Edición", 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), páginas 135-139, o una variación convencional de ese ensayo tal como el método de hemólisis de eritrocitos de pollo como se describe en, p. ej., Hillmen y col. (2004) *N Engl J Med* 350 (6): 552. Los métodos para determinar si un compuesto candidato inhibe la escisión de C5 humano en formas C5a y C5b se conocen en la técnica y se describen en Evans et al. (1995) *Mol Immunol* 32 (16): 1183-95. Por ejemplo, la concentración y/o actividad fisiológica de C5a y C5b en un fluido corporal puede medirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Para C5b, se pueden usar ensayos hemolíticos o ensayos para C5b-9 soluble como se discute aquí. También se pueden usar otros ensayos conocidos en la técnica. Usando ensayos de estos u otros tipos adecuados, pueden seleccionarse agentes candidatos capaces de inhibir el componente del complemento humano C5.

Las técnicas inmunológicas tales como, entre otras, ELISA, pueden usarse para medir la concentración de proteína de C5 y/o sus productos divididos para determinar la capacidad de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, para inhibir la conversión de C5 en productos biológicamente activos. En algunas realizaciones, se mide la generación de C5a. En algunas realizaciones, los anticuerpos específicos de neoepítipo C5b-9 se usan para detectar la formación de complemento terminal.

Los ensayos hemolíticos pueden usarse para determinar la actividad inhibitoria de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en la activación del complemento. Para determinar el efecto de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, en la hemólisis mediada por la vía del complemento clásica en una solución de prueba *in vitro*, por ejemplo, eritrocitos de oveja recubiertos con hemolisina o eritrocitos de pollo sensibilizados con anticuerpos contra eritrocitos de pollo, se utilizan como células diana. El porcentaje de lisis se normaliza considerando un 100% de lisis igual a la lisis que ocurre en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, la ruta clásica del complemento es activada por un anticuerpo IgM humano, por ejemplo, tal como se utiliza en el Kit de Complemento de Ruta Clásica Wieslab® (Wieslab® COMPL CP310, Euro-Diagnostica, Suecia). Brevemente, el suero

de prueba se incubaba con un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en presencia de un anticuerpo IgM humano. La cantidad de C5b-9 que se genera se mide poniendo en contacto la mezcla con un anticuerpo anti-C5b-9 conjugado con enzima y un sustrato fluorogénico y midiendo la absorbancia a la longitud de onda apropiada. Como control, el suero de prueba se incubaba en ausencia del anticuerpo anti-C5, o del fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el suero de prueba es un suero deficiente en C5 reconstituido con un polipéptido C5.

Para determinar el efecto de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, sobre la hemólisis mediada por la vía alternativa, se pueden usar eritrocitos de conejo o cobaya no sensibilizados como células diana. En algunas realizaciones, la solución de prueba de suero es un suero deficiente en C5 reconstituido con un polipéptido C5. El porcentaje de lisis se normaliza considerando un 100% de lisis igual a la lisis que ocurre en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, la ruta alternativa del complemento es activada por moléculas de lipopolisacárido, por ejemplo, tal como se utiliza en el Kit de Complemento de Ruta Alternativa Wieslab® (Wieslab® COMPL AP330, Euro-Diagnostica, Suecia). Brevemente, el suero de prueba se incubaba con un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, en presencia de lipopolisacárido. La cantidad de C5b-9 que se genera se mide poniendo en contacto la mezcla con un anticuerpo anti-C5b-9 conjugado con enzima y un sustrato fluorogénico y midiendo la fluorescencia a la longitud de onda apropiada. Como control, el suero de prueba se incubaba en ausencia del anticuerpo anti-C5, o del fragmento de unión al antígeno del mismo.

En algunas realizaciones, la actividad de C5, o su inhibición, se cuantifica usando un ensayo CH50eq. El ensayo CH50eq es un método para medir la actividad del complemento clásico total en suero. Esta prueba es un ensayo lítico, que utiliza eritrocitos sensibilizados con anticuerpos como el activador de la vía clásica del complemento y varias diluciones del suero de prueba para determinar la cantidad requerida para dar un 50% de lisis (CH50). El porcentaje de hemólisis se puede determinar, por ejemplo, usando un espectrofotómetro. El ensayo CH50eq proporciona una medida indirecta de la formación del complejo del complemento terminal (TCC, siglas en inglés), ya que los propios TCC son directamente responsables de la hemólisis que se mide.

El ensayo es bien conocido y comúnmente practicado por los expertos en la materia. Brevemente, para activar la vía clásica del complemento, se añaden muestras de suero sin diluir

(por ejemplo, muestras de suero humano reconstituido) a los pocillos de microensayo que contienen los eritrocitos sensibilizados con anticuerpos para generar de ese modo el TCC. A continuación, los sueros activados se diluyen en pocillos de microensayo, que se recubren con un reactivo de captura (por ejemplo, un anticuerpo que se une a uno o más componentes del TCC). El TCC presente en las muestras activadas se une a los anticuerpos monoclonales que recubren la superficie de los pocillos de microensayo. Los pocillos se lavan y a cada pocillo se le agrega un reactivo de detección que se marca de manera detectable y reconoce el TCC unido. El marcador detectable puede ser, por ejemplo, un marcador fluorescente o un marcador enzimático. Los resultados del ensayo se expresan en unidades equivalentes de CH50 por mililitro (CH50 U Eq/mL).

La inhibición, por ejemplo, en lo que respecta a la actividad del complemento terminal, incluye al menos un 5 (por ejemplo, al menos un 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, o 60)% de disminución en la actividad del complemento terminal en, por ejemplo, un ensayo hemolítico o un ensayo CH50eq en comparación con el efecto de un anticuerpo de control (o fragmento de unión a antígeno del mismo) en condiciones similares y a una concentración equimolar. La inhibición sustancial, como se usa en el presente documento, se refiere a la inhibición de una actividad dada (por ejemplo, actividad del complemento terminal) de al menos 40 (por ejemplo, al menos 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, o 95 o más) %. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento contiene una o más sustituciones de aminoácidos con respecto a las CDR de eculizumab (es decir, ID. DE SEC. No. 1-6), pero conserva al menos 30 (por ejemplo, al menos 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, o 95)% de la actividad inhibidora del complemento de eculizumab en un ensayo hemolítico o ensayo CH50eq.

Un anticuerpo anti-C5 descrito aquí tiene una vida media en suero en humanos que es de al menos 20 (por ejemplo, al menos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 o 55) días. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 descrito en este documento tiene una vida media en suero en humanos que es de al menos 40 días. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 descrito en este documento tiene una semivida en suero en humanos que es de aproximadamente 43 días. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 descrito en este documento tiene una semivida en suero en humanos que está entre 39-48 días. Los métodos para medir la vida media en suero de un anticuerpo son

conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, descrito aquí, tiene una vida media en suero que es al menos 20 (por ejemplo, al menos 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400, 500) % más que la vida media en suero de eculizumab, p. ej., medido en uno de los sistemas modelo de ratones descritos en los ejemplos de trabajo (p. ej., el modelo de ratón transgénico deficiente en C5/NOD/scid o el ratón transgénico hFcRn).

En una realización, el anticuerpo compite por unirse y/o se une al mismo epítipo en C5 que los anticuerpos descritos en este documento. El término "se une al mismo epítipo" con referencia a dos o más anticuerpos significa que los anticuerpos se unen al mismo segmento de residuos de aminoácidos, según lo determinado por un método dado. Las técnicas para determinar si los anticuerpos se unen al "mismo epítipo en C5" con los anticuerpos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, métodos de 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 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 de 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 métodos se basan en la capacidad del anticuerpo de interés para aislar por afinidad péptidos cortos específicos de bibliotecas de péptidos de presentación de fagos combinatorios. 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 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 inhibe 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%, 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 de bloqueo" (es decir, el anticuerpo frío que se incubó primero con el objetivo). Los anticuerpos competidores se unen al mismo epítipo, un epítipo

superpuesto o a epítomos adyacentes (por ejemplo, como se evidencia por un impedimento estérico).

Los anticuerpos anti-C5, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos descritos en este documento, 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 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 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. Alternativamente, se pueden aislar secuencias de ADN que codifican un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión del mismo mediante el rastreo de una biblioteca de ADN de células B humanas, de acuerdo con el protocolo general esbozado por Huse et al., *Science* 246: 1275-1281 (1989).

II. Composiciones

Además, en el presente documento se proporcionan composiciones que comprenden un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En una realización, la composición comprende un anticuerpo anti-C5 que comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 en una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 12, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 en una cadena ligera región variable que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 8. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en las ID. DE SEC. No. 14 y 11, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en las ID. DE SEC. No. 20 y 11, respectivamente.

Las composiciones pueden formularse como una solución farmacéutica, por ejemplo, para administración a un sujeto para el tratamiento o prevención de un trastorno asociado al complemento, tal como HPN o SHUa. Las composiciones farmacéuticas generalmente incluirán un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a, e incluye, todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares que son fisiológicamente compatibles. Las composiciones pueden incluir una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de adición de ácido o una sal de adición de base, azúcares, carbohidratos, polioles y/o modificadores de tonicidad.

Las composiciones pueden formularse de acuerdo con métodos estándar. La formulación farmacéutica es un arte bien establecido, y se describe adicionalmente en, por ejemplo, Gennaro (2000) "Remington: La ciencia y la práctica de la farmacia", vigésima edición, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel y col. (1999) "Formas de dosificación farmacéutica y sistemas de administración de medicamentos", 7ª edición, Lippincott Williams & Wilkins Editores (ISBN: 0683305727); y Kibbe (2000) "Manual de Excipientes Farmacéuticos Asociación Farmacéutica Americana", 3ª edición (ISBN: 091733096X). En algunas realizaciones, una composición puede formularse, por ejemplo, como una solución tamponada a una concentración adecuada y adecuada para el almacenamiento a 2-8°C (por ejemplo, 4°C). En algunas realizaciones, se puede formular una composición para almacenamiento a una temperatura inferior a 0°C (por ejemplo, -20°C o -80°C). En algunas realizaciones, la composición puede formularse para almacenamiento durante hasta 2 años (por ejemplo, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 1½ años o 2 años) a 2-8°C (por ejemplo, 4°C). Por lo tanto, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento son estables en almacenamiento durante al menos 1 año a 2-8°C (por ejemplo, 4°C).

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una variedad de formas. Estas formas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, tabletas, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma preferida depende, en parte, del modo previsto de administración y aplicación terapéutica. Por ejemplo, las

composiciones que contienen una composición 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 (por ejemplo, inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular). La “administración 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, sin limitación, intravenosa, intranasal, intraocular, pulmonar, inyección intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intrapulmonar, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural, intracerebral, intracraneal, intracarótida e inyección intraesternal.

En una realización, la composición comprende ALXN1210 (también conocido como Ultomiris™, anticuerpo BNJ441 o ravulizumab) para inyección. En una realización, la inyección es una solución estéril, transparente a translúcida, de color ligeramente blanquecino, sin conservantes para uso intravenoso. En otra realización, cada vial de dosis única contiene 300 mg de ALXN1210 para inyección a una concentración de 10 mg/ml con un pH de 7.0. En otra realización, ALXN1210 para inyección requiere dilución a una concentración final de 5 mg/ml. En otra realización, cada ml comprende además polisorbato 80 (0.2 mg) (origen vegetal), cloruro de sodio (8.77 mg), fosfato de sodio dibásico (1.78 mg), fosfato de sodio monobásico (0.46 mg) y agua para inyección.

III. Métodos de tratamiento

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

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

Como se usa en este documento, los términos "mantenimiento" y "fase de mantenimiento" se usan indistintamente y se refieren a la segunda fase de tratamiento en el ensayo clínico. En ciertas realizaciones, el tratamiento continúa mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca una toxicidad inmanejable o una progresión de la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" o "paciente" es un paciente humano (por ejemplo, un paciente que tiene una afección asociada al complemento, como HPN o SHUa).

En una realización, la afección asociada al complemento es la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La HPN es un trastorno hemolítico adquirido que ocurre con mayor frecuencia en adultos (Brodsky RA., *Blood*. 2015; 126: 2459-65). La enfermedad comienza con la expansión clonal de una célula madre hematopoyética que ha adquirido una mutación somática en el gen PIGA (Brodsky RA., *Blood*. 2014; 124: 2804-1). En consecuencia, las células sanguíneas HPN carecen de la proteína de anclaje de glicofosfatidilinositol (GPI) y son deficientes en las proteínas inhibitoras del complemento unidas a la membrana CD55 y CD59. En ausencia de CD55, hay una mayor deposición de los productos de escisión de la proteína C3 del complemento en las superficies de la membrana de las células sanguíneas, lo que a su vez conduce a la escisión de C5 en C5a y C5b. La patología y las presentaciones clínicas en pacientes con HPN están impulsadas por la activación incontrolada del complemento terminal.

C5a es una potente anafilatoxina, factor quimiotáctico y molécula activadora de células que media múltiples actividades proinflamatorias y protrombóticas (Matis LA, et al., *Nat. Med.* 1995; 1: 839-42; Proding et al., Complemento. En: Paul WE, editor. *Inmunología fundamental* (4ta ed). Filadelfia: Lippincott-Raven, Editores; 1999. p. 967-95). C5b recluta los componentes del complemento terminal C6, C7, C8 y C9 para formar la molécula de poro citolítica proinflamatoria, protrombótica C5b-9, un proceso que en circunstancias normales sería bloqueado en la membrana de los glóbulos rojos (RBC) por CD59. Sin embargo, en pacientes con HPN, estos pasos finales proceden sin control, culminando en la hemólisis y la liberación de hemoglobina libre, así como la activación plaquetaria (Hill, et al., *Blood*. 2013; 121: 4985-96). Los signos y síntomas de la HPN pueden atribuirse a la escisión crónica y no controlada del complemento C5, y la liberación de C5a y C5b-9 que conducen a la hemólisis de glóbulos rojos, que en conjunto resultan en (Hill, et al., *Blood* 2013; 121: 4985-96; Brodsky RA., *Blood*. 2014; 124: 2804-1): liberación de hemoglobina libre intracelular y lactato deshidrogenasa (LDH) en

circulación como consecuencia directa de la hemólisis, unión irreversible e inactivación de óxido nítrico (NO, siglas en inglés) por la hemoglobina, e inhibición de la síntesis de NO, vasoconstricción e isquemia del lecho tisular debido a la ausencia de NO vasodilatador, así como posibles microtrombos que se manifiestan como dolor abdominal, disfagia y disfunción eréctil, activación plaquetaria y/o estado proinflamatorio y protrombótico. Una proporción sustancial de pacientes con HPN experimenta disfunción renal e hipertensión pulmonar (Hillmen, et al., *Am J Hematol.* 2010; 85: 553-9. [Erratum en *Am J Hematol.* 2010; 85: 911.]; Hill, et. al., *Br. J Haematol.* 2012; 158: 409-14; Hill, et al., *Blood.* 2013; 121: 4985-96). Los pacientes también experimentan trombosis venosa o arterial en diversos sitios, incluido el abdomen o el sistema nervioso central (Brodsky RA., *Blood.* 2014; 124: 2804-1).

En otra realización, la afección asociada al complemento es el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). La patología y las presentaciones clínicas de los pacientes con SHUa también están impulsadas por la activación terminal del complemento. Más específicamente, la activación de C5 y la desregulación de la activación del complemento conducen a daño endotelial, consumo de plaquetas y eventos microangiopáticos trombóticos (TMA, siglas en inglés), caracterizados por trombocitopenia, hemólisis intravascular mecánica y daño renal. Es importante destacar que aproximadamente el 20% de los pacientes experimentan también manifestaciones extrarrenales de la enfermedad, incluidos el sistema nervioso central, las extremidades cardíacas, gastrointestinales, distales y la afectación grave de los órganos sistémicos (Loirat, et al., *Orphanet. J. Rare Dis.* 2011; 6:60). Los expertos en el arte de la medicina de enfermedades raras o enfermedades renales conocen bien los síntomas de SHUa e incluyen, por ejemplo, hipertensión severa, proteinuria, uremia, letargo/fatiga, irritabilidad, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y deterioro de la función renal (por ejemplo, insuficiencia renal aguda).

El SHUa puede ser genético, adquirido o idiopático. El SHUa puede considerarse genético cuando dos o más (por ejemplo, tres, cuatro, cinco o seis o más) miembros de la misma familia se ven afectados por la enfermedad con al menos seis meses de diferencia y se ha excluido la exposición a un agente desencadenante común, o cuando una o más mutaciones genéticas asociadas a SHUa (por ejemplo, una o más mutaciones en CFH, MCP/CD46, CFB o CFI) se identifican en un sujeto. Por ejemplo, un sujeto puede tener SHUa asociado a CFH, SHUa asociado a CFB, SHUa asociado a CFI o SHUa asociado a MCP. Hasta el 30% de SHUa

genético está asociado con mutaciones en CFH, 12% con mutaciones en MCP, 5-10% con mutaciones en CFI y menos del 2% con mutaciones en CFB. El SHUa genético puede ser multiplex (es decir, familiar; dos o más miembros de la familia afectados) o simplex (es decir, una sola ocurrencia en una familia). El SHUa puede considerarse adquirido cuando se puede identificar un factor ambiental subyacente (p. ej., un fármaco, una enfermedad sistémica o agentes virales o bacterianos que no producen exotoxinas similares a Shiga) o un desencadenante. El SHUa puede considerarse idiopático cuando no es evidente ningún desencadenante (genético o ambiental).

Se pueden realizar pruebas de laboratorio para determinar si un sujeto humano tiene trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática o insuficiencia renal aguda. La trombocitopenia puede ser diagnosticada por un profesional médico como uno o más de: (i) un recuento de plaquetas inferior a 150,000/mm³ (por ejemplo, inferior a 60,000/mm³); (ii) una reducción en el tiempo de supervivencia de las plaquetas que se reduce, lo que refleja una mayor alteración de las plaquetas en la circulación; y (iii) plaquetas gigantes observadas en un frotis periférico, que es consistente con la activación secundaria de trombocitopoyesis. La anemia hemolítica microangiopática puede ser diagnosticada por un profesional médico como uno o más de: (i) concentraciones de hemoglobina que son menores de 10 mg/dL (por ejemplo, menos de 6.5 mg/dL); (ii) aumento de las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa (LDH) (> 460 U/L); (iii) hiperbilirrubinemia, reticulocitosis, hemoglobina libre circulante y concentraciones de haptoglobina bajas o indetectables; y (iv) la detección de glóbulos rojos fragmentados (esquistocitos) con el aspecto típico de las rebabas o células del casco en el frotis periférico junto con una prueba de Coombs negativa. Ver, por ejemplo, Kaplan et al. (1992) "Síndrome hemolítico urémico y púrpura trombocitopénica trombótica", Informa Health Care (ISBN 0824786637) y Zipfel (2005) "Complemento y enfermedad renal", Springer (ISBN 3764371668). Las concentraciones sanguíneas de C3 y C4 también se pueden usar como una medida de activación o desregulación del complemento. Además, la condición de un sujeto se puede caracterizar aún más identificando al sujeto como albergando una o más mutaciones en un gen asociado con SHUa como CFI, CFB, CFH o MCP (supra). Los métodos adecuados para detectar una mutación en un gen incluyen, por ejemplo, secuenciación de ADN y técnicas de matriz de ácido nucleico. Ver, por ejemplo, Breslin *et al.* (2006) *Clin Am Soc Nephrol* 1: 88-99 y Goicoechea de Jorge et al. (2007) *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 240-245.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento efectivo" se refiere a un tratamiento que produce un efecto beneficioso, por ejemplo, mejora de al menos un síntoma de una enfermedad o trastorno. Un efecto beneficioso puede tomar la forma de una mejora sobre la línea de base, es decir, una mejora sobre una medición u observación realizada antes del inicio de la terapia de acuerdo con el método. En el contexto de la HPN, por ejemplo, el tratamiento efectivo puede referirse al alivio de uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en fatiga, dolor abdominal, disnea, disfagia, dolor torácico y/o disfunción eréctil. En el contexto de SHUa, por ejemplo, el tratamiento efectivo puede referirse al alivio de uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en hipertensión severa, proteinuria, uremia, letargo/fatiga, irritabilidad, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y/o renal deterioro de la función (p. ej., insuficiencia renal aguda).

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 signos, síntomas o 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 un fragmento de unión a antígeno del mismo, clínicamente probado para aliviar al menos un síntoma de HPN (p. ej., fatiga, dolor abdominal, disnea, disfagia, dolor torácico o disfunción eréctil) o al menos un síntoma de SHU (p. ej., hipertensión grave, proteinuria, uremia, letargo/fatiga, irritabilidad, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y deterioro de la función renal (p. ej., insuficiencia renal aguda)). Se puede administrar una cantidad efectiva en una o más administraciones.

En una realización, la dosis del anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se basa en el peso del paciente. Por ejemplo, en una realización, se administran 2400 mg o 3000 mg del anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, a un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg. En otra realización, se administran 2700 mg o 3300 mg del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, a un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg. En otra realización, se administran 3000 mg o 3600 mg del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, a un paciente que pese ≥ 100 kg. En ciertas realizaciones, los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta deseada óptima (por ejemplo, una respuesta efectiva).

En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra 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 el fragmento de unión a antígeno del mismo, se administra una vez el día 1 del ciclo de administración, una vez el día 15 del ciclo de administración, y cada ocho semanas a partir de entonces. En una realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra cada ocho semanas después del ciclo de administración durante un período de extensión de hasta dos años (por ejemplo, a una dosis de 3000 mg, 3300 mg o 3600 mg).

En otra realización, se proporciona un método para tratar a un paciente humano con HPN o SHUa. El método comprende administrar al paciente durante un ciclo de administración una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende CDR1, CDR2, y secuencias de cadena pesada de CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 19, 18 y 3, respectivamente, y secuencias de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se administra:

- (a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de: 2400 mg para un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg, 2700 mg para un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg, o 3000 mg para un paciente que pese ≥ 100 kg; y
- (b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3000 mg para un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg, 3300 mg para un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg, o 3600 mg para un paciente que pese ≥ 100 kg.

En otra realización, se proporciona un método para tratar a un paciente humano con HPN o SHUa. El método comprende administrar al paciente durante un ciclo de administración una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende CDR1, CDR2, y secuencias de cadena pesada de CDR3 como se establece en las ID. DE SEC. No. 19, 18 y 3, respectivamente, secuencias de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en la ID. DE SEC. No. 4, 5 y 6, respectivamente, y a región constante de Fc humana variante que se une al receptor de Fc neonatal humano (FcRn), en donde la región constante de Fc CH3 humana variante comprende sustituciones Met-429-Leu y Asn-435-Ser en los residuos correspondientes a metionina 428 y asparagina 434 de una región constante humana nativa de IgG Fc, cada una en numeración de la UE, en la que se administra el anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo:

(a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de: 2400 mg para un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg, 2700 mg para un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg, o 3000 mg para un paciente que pese ≥ 100 kg; y

(b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3000 mg para un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg, 3300 mg para un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg, o 3600 mg para un paciente que pese ≥ 100 kg.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra a un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg:

(a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de 2400 mg; y

(b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3000 mg.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra a un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg:

(a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de 2700 mg; y

(b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3300 mg.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra a un paciente que pese ≥ 100 kg:

(a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de 3000 mg; y

(b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3600 mg.

En algunas realizaciones, el paciente no ha sido tratado previamente con un inhibidor del complemento (por ejemplo, el paciente es un paciente sin tratamiento previo con el inhibidor del complemento).

En otras realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, y se cambia a otro anticuerpo anti-C5 durante el curso del tratamiento. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se administran diferentes anticuerpos anti-C5 durante el curso del tratamiento. En una realización, se administran diferentes anticuerpos anti-C5 durante períodos de tratamiento y extensión separados. Por ejemplo, en una realización, el paciente se trata con eculizumab durante un período de tratamiento (por ejemplo, durante 26 semanas), seguido de tratamiento con otro anticuerpo anti-C5 (por ejemplo,

ravulizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918), por ejemplo, durante un período de extensión. En otra realización, eculizumab se administra al paciente a una dosis de 600 mg los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo de administración durante una fase de inducción, seguido de una dosis de mantenimiento de 900 mg de eculizumab el día 19 del ciclo de administración y cada dos semanas a partir de entonces (p. ej., durante un total de 26 semanas), seguido de tratamiento con ravulizumab durante un período de extensión de hasta dos años. En otra realización, el paciente se trata con ravulizumab (por ejemplo, durante 26 semanas), seguido de tratamiento con otro anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, eculizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918) durante, por ejemplo, un período de extensión.

Los ejemplos de anticuerpos anti-C5 alternativos incluyen, pero no se limitan a, (i) ALXN1210, (ii), un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que comprenden las ID. DE SEC. No. 21, 22, y 23, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las ID. DE SEC. No. 24, 25 y 26, respectivamente, (iii) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 28, (iv) un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que comprenden las ID. DE SEC. No. 29, 30 y 31, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las ID. DE SEC. No. 32, 33 y 34, respectivamente, (v) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 35 y una ligera región variable de la cadena que comprende la ID. DE SEC. No. 36, (vi) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que comprenden las ID. DE SEC. No. 37, 38 y 39, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las ID. DE SEC. No. 40, 41 y 42, respectivamente, (vii) un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 43 y una región variable de cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 44, (viii) un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 45 y una cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 46, (ix) un

anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 47 y una región variable de cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 48, y (x) un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una cadena pesada que comprende la ID. DE SEC. No. 49 y una cadena ligera que comprende la ID. DE SEC. No. 50.

En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses o al menos 24 meses con un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, eculizumab) antes de cambiar a otro anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno del mismo (p. ej., ravulizumab). En una realización particular, el paciente ha sido tratado previamente durante al menos 6 meses con eculizumab.

En otra realización, donde un paciente (p. ej., un paciente con HPN o SHUa) se trata con un primer anticuerpo anti-C5 y luego se cambia a tratamiento con un segundo anticuerpo anti-C5 diferente, especialmente cuando el segundo anticuerpo anti-C5 diferente se une a un diferente epítopo en C5 que el primer anticuerpo anti-C5, los calendarios de administración tienen en cuenta la vida media del primer anticuerpo anti-C5. Por ejemplo, para garantizar que el primer anticuerpo anti-C5 se elimine (p. ej., "se lave") del paciente antes de administrar el segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 (p. ej., para evitar problemas asociados con la agregación, la formación de complejos inmunes, etc.), se toma en cuenta la vida media del primer anticuerpo anti-C5. En una realización, el segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 no se administra hasta una duración de tiempo correspondiente a 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 veces la vida media del primer anticuerpo anti-C5 haya pasado, después de la administración final del primer anticuerpo anti-C5.

En otra realización, el paciente ha sido tratado previamente con eculizumab y luego se cambia a tratamiento con un segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918). En una realización donde eculizumab es el primer anticuerpo administrado, el segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 no se administra, por ejemplo, hasta que hayan pasado al

menos 36, 45, 54, 63, 72, 81, 90, 99, 108, 117, o 126 días después de la administración final de eculizumab.

En otra realización, el paciente ha sido tratado previamente con ravulizumab y luego se cambia a tratamiento con un anticuerpo anti-C5 diferente (por ejemplo, eculizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918). En una realización en la que el ravulizumab es el primer anticuerpo administrado, el segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 no se administra, por ejemplo, hasta que hayan pasado al menos 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 375, o 400 días después de la administración final de ravulizumab.

Además, o alternativamente, se utilizan técnicas para eliminar o mejorar la eliminación del primer anticuerpo anti-C5 antes de cambiar al tratamiento con un segundo (diferente) anticuerpo anti-C5. Las técnicas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, plasmaféresis o transfusiones de sangre. En otra realización, se administra un anticuerpo contra el primer anticuerpo anti-C5 para eliminar o mejorar la eliminación del primer anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, un anticuerpo anti-eculizumab, un anticuerpo anti-ravulizumab, un anticuerpo anti-7086, un anti -8110, un anticuerpo anti-305LO5, un anticuerpo anti-SKY59 o un anticuerpo anti-REGN3918) antes de administrar un segundo (diferente) anticuerpo anti-C5.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, ALXN1210), se administra a un paciente, en el que el ciclo de administración comienza al menos aproximadamente dos semanas, al menos aproximadamente tres semanas, al menos aproximadamente cuatro semanas, al menos aproximadamente seis semanas, al menos aproximadamente siete semanas, o al menos aproximadamente ocho semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente. En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, ALXN1210), se administra a un paciente, en el que el ciclo de administración comienza al menos dos semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente.

En algunas realizaciones, los pacientes tratados de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento han sido vacunados contra infecciones meningocócicas dentro de los 3 años anteriores o al momento de iniciar el tratamiento. En una realización, los pacientes que recibieron tratamiento menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica también se tratan con antibióticos profilácticos apropiados hasta 2 semanas después de la

vacunación. En otra realización, los pacientes tratados de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento se vacunan contra los serotipos meningocócicos A, C, Y, W135 y/o B.

Como se usa en el presente documento, el término "nivel mínimo en suero" se refiere al nivel más bajo al que el agente (por ejemplo, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión al antígeno del mismo) o medicamento está presente en el suero. En contraste, un "nivel sérico máximo" se refiere al nivel más alto del agente en el suero. El "nivel sérico promedio" se refiere al nivel medio del agente en el suero a lo largo del tiempo.

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

En otra realización, para obtener una respuesta efectiva, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener al menos 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120

μg, 125 μg, 130 μg, 135 μg, 140 μg, 145 μg, 150 μg, 155 μg, 160 μg, 165 μg, 170 μg, 175 μg, 180 μg, 185 μg, 190 μg, 195 μg, 200 μg, 205 μg, 210 μg, 215 μg, 220 μg, 225 μg, 230 μg, 235 μg, 240 μg, 245 μg, 250 μg, 255 μg o 260 μg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener entre 50 μg y 250 μg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener entre 100 μg y 200 μg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener aproximadamente 175 μg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente.

En otra realización, para obtener una respuesta efectiva, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener una concentración mínima de C5 libre. Por ejemplo, en una realización, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener una concentración de C5 libre de 0.2 μg/mL, 0.3 μg/mL, 0.4 μg/mL, 0.5 μg/mL o inferior. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener una concentración de C5 libre de 0,309 a 0,5 μg/ml o inferior. En otra realización, el tratamiento descrito en el presente documento reduce la concentración de C5 libre en más del 99% durante todo el período de tratamiento. En otra realización, el tratamiento reduce la concentración de C5 libre en más del 99,5% durante todo el período de tratamiento.

En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar a un paciente humano que tiene un trastorno asociado al complemento. En una realización, el método comprende tratar a un paciente humano que tiene un trastorno asociado al complemento que está siendo tratado con eculizumab, en el que el método comprende suspender el tratamiento con eculizumab y cambiar al paciente a un tratamiento con un inhibidor del complemento diferente. En otra realización, el método comprende tratar a un paciente humano que tiene un trastorno asociado al complemento que está siendo tratado con ravulizumab, en el que el método comprende suspender el tratamiento con ravulizumab y cambiar al paciente a un tratamiento con un inhibidor del complemento diferente. En una realización, el inhibidor de complemento diferente se selecciona del grupo que consiste en: una molécula pequeña, un polipéptido, un análogo de polipéptido, un peptidomimético, un ARNip o un aptámero. En otra realización, el inhibidor del complemento diferente inhibe uno o

más de los componentes del complemento C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, Factor D, Factor B, properdina, MBL, MASP-1, MASP-2, o fragmentos biológicamente activos de los mismos. En otra realización, el inhibidor del complemento diferente es un anticuerpo anti-C5 diferente (por ejemplo, ravulizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918).

Los ejemplos de afecciones asociadas al complemento que pueden tratarse de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, nefritis lúpica, lesión por isquemia-reperusión, síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), síndrome hemolítico urémico típico, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), enfermedad por depósitos densos, neuromielitis óptica, neuropatía motora multifocal, esclerosis múltiple, degeneración macular, síndrome HELLP, pérdida fetal espontánea, púrpura trombocitopénica trombótica, vasculitis inmuno pauci, epidermólisis ampollosa, pérdida cerebral recurrente, lesión recurrente de traumatismo fetal, miocarditis, un trastorno cerebrovascular, un trastorno vascular periférico, un trastorno renovascular, un trastorno vascular mesentérico/entérico, vasculitis, nefritis púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis sistémica asociada al lupus eritematoso, vasculitis asociada con artritis reumatoide, vasculitis del complejo inmune, enfermedad de Takayasu, omiopatía cardio-dilatada, angiopatía diabética, enfermedad de Kawasaki, embolia gaseosa venosa, reestenosis después de la colocación de un stent, aterectomía rotacional, angioplastia coronaria transluminal percutánea, miastenia gravis, enfermedad de aglutinina fría, dermatomiositis, hemoglobinuria paroxística por frío, enfermedad antifosfolípida, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Graves, sepsis de respuesta inflamatoria sistémica, shock séptico, lesión de la médula espinal, glomerulonefritis, rechazo de trasplante, tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, psoriasis, pénfigo, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Degos y síndrome antifosfolípido catastrófico. En una realización, la condición asociada al complemento es HPN. En otra realización, la condición asociada al complemento es SHUa.

IV. Resultados

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar HPN o SHUa en un paciente que comprenden administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

Los síntomas de la HPN incluyen, entre otros, fatiga (p. ej., cansancio, actividades diarias difíciles de realizar, dificultad para concentrarse, mareos, debilidad), dolor (p. ej., dolor de estómago, dolor o hinchazón en las piernas, dolor en el pecho, dolor de espalda), orina de color oscuro, dificultad para respirar, dificultad para tragar, coloración amarillenta de la piel y/o los ojos, disfunción eréctil, coágulos de sangre, enfermedad renal, daño a los órganos, accidente cerebrovascular o ataque cardíaco. Los pacientes tratados de acuerdo con los métodos descritos en este documento preferiblemente experimentan una mejora en al menos un signo de HPN. Por ejemplo, el tratamiento puede producir al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en una reducción o interrupción de la fatiga, dolor abdominal, disnea, disfagia, dolor torácico y disfunción eréctil.

Los síntomas del SHUa incluyen, entre otros, hipertensión severa, proteinuria, uremia, letargo/fatiga, irritabilidad, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y deterioro de la función renal (por ejemplo, insuficiencia renal aguda). Los pacientes tratados de acuerdo con los métodos descritos en este documento preferiblemente experimentan una mejora en al menos un signo de SHUa. Por ejemplo, el tratamiento puede producir al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en una reducción o interrupción de la hipertensión, proteinuria, uremia, letargo/fatiga, irritabilidad, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y deterioro de la función renal.

En otras realizaciones, el tratamiento da como resultado la inhibición terminal del complemento.

En otras realizaciones, el tratamiento produce un cambio hacia niveles normales de un biomarcador hematológico relacionado con la hemólisis, seleccionado del grupo que consiste en hemoglobina libre, haptoglobina, recuento de reticulocitos, clon de glóbulos rojos (RBC) de HPN y dímero D. En otra realización, el tratamiento produce un aumento en la estabilización de la hemoglobina desde la línea de base previa al tratamiento del paciente.

En otras realizaciones, el tratamiento produce un cambio hacia niveles normales de un biomarcador asociado a una enfermedad crónica, seleccionado del grupo que consiste en la tasa

de filtración glomerular estimada (TFGe) y orina puntual: albúmina: creatinina y péptido natriurético cerebral (BNP) en plasma.

En otras realizaciones, el tratamiento produce una reducción en la necesidad de transfusiones de sangre. En otra realización, el tratamiento produce un aumento de más del 70% en la evitación de transfusiones.

En otras realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción en la hemólisis avanzada en relación con el tratamiento con eculizumab. En otra realización, el tratamiento da como resultado una eliminación de la hemólisis por penetración durante el período de tratamiento. En otra realización, el tratamiento da como resultado una reducción de la hemólisis avanzada en comparación con la cantidad inicial de hemólisis avanzada previa al tratamiento.

En otras realizaciones, el tratamiento produce una reducción en los eventos vasculares adversos mayores (MAVE).

En otras realizaciones, el tratamiento produce un cambio desde la línea de base en la calidad de vida según lo evaluado a través de la Evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas - Escala de Fatiga (FAICT), versión 4 y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Cuestionario de calidad de vida-Escala Core 30. En otra realización, el tratamiento produce un cambio con respecto al valor inicial en la calidad de vida, evaluado mediante la Evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas - Escala de Fatiga (FAICT), versión 4 y el Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer- Escala de Core 30 en al menos 7 puntos de la puntuación inicial no tratada de los pacientes.

En otra realización, el tratamiento no produce cambios en la calidad de vida (QoL) según lo evaluado a través de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Escala de Fatiga (FAICT), Versión 4, desde el inicio hasta el día 183. En otra realización, el tratamiento resulta en un aumento en la calidad de vida (QoL) evaluado a través de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Escala de Fatiga (FAICT), Versión 4, desde el inicio hasta el día 183. En otra realización, el tratamiento resulta en evitar transfusiones desde el inicio hasta el día 183. En otra realización, el tratamiento resulta en evitar una disminución ≥ 2 g/dL en el nivel de hemoglobina desde la línea de base, en ausencia de una transfusión desde el inicio hasta el día 183.

En otras realizaciones, los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) se usan para evaluar la capacidad de respuesta a una terapia (por ejemplo, una reducción de la hemólisis según lo evaluado por los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) es indicativa de una mejora en al menos un signo de HPN). LDH es un marcador de hemólisis intravascular (Hill, A. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 149: 414-25, 2010; Hillmen, P. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 350: 552-9, 2004; Parker, C. *et al.*, *Blood*, 106: 3699-709, 2005). Los glóbulos rojos contienen grandes cantidades de LDH, y se ha informado una correlación entre la hemoglobina libre de células y la concentración de LDH in vitro (Van Lente, F. *et al.*, *Clin. Chem.*, 27: 1453-5, 1981) e in vivo (Kato, G. y col., *Blood*, 107: 2279-85, 2006). Las consecuencias de la hemólisis son independientes de la anemia (Hill, A. *et al.*, *Haematologica*, 93 (s1): 359 Abs.0903, 2008; Kanakura, Y. *et al.*, *Int. J. Hematol.*, 93:36-46, 2011). La concentración de LDH obtenida al inicio y luego en serie durante un período de tratamiento es una medida importante de hemólisis. Los niveles basales de hemoglobina plasmática libre de células son muy elevados en pacientes con HPN, con $LDH \geq 1.5$ veces superior al límite superior de la normalidad ($LDH \geq 1.5 \times ULN$), y con una correlación significativa entre LDH y hemoglobina plasmática libre de células (Hillmen, P. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 355: 1233-43, 2006). El rango normal de valores LDH es 105 - 333 UI/L (unidades internacionales por litro).

Los niveles de LDH se pueden medir utilizando cualquier prueba o ensayo adecuado, como los descritos por Ferri FF, ed. *Asesor clínico de Ferri* 2014. Filadelfia: Pa: Elsevier Mosby; 2014: Sección IV - Pruebas de laboratorio e interpretación de resultados. La concentración de LDH se puede medir en varias muestras obtenidas de un paciente, en particular, muestras de suero. Como se usa en el presente documento, el término "muestra" se refiere a material biológico de un sujeto. Aunque la concentración de LDH en suero es de interés, las muestras pueden derivarse de otras fuentes, que incluyen, por ejemplo, células individuales, células múltiples, tejidos, tumores, fluidos biológicos, moléculas biológicas o sobrenadantes o extractos de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos incluyen tejido extraído para biopsia, tejido extraído durante resección, muestras de sangre, orina, tejido linfático, líquido linfático, líquido cefalorraquídeo, mucosas y heces. La muestra utilizada variará según el formato del ensayo, el método de detección y la naturaleza de los tumores, tejidos, células o extractos a analizar. Los métodos para preparar muestras son conocidos en la técnica y se pueden adaptar fácilmente para obtener una muestra que sea compatible con el método utilizado.

En una realización, los tratamientos descritos en el presente documento dan como resultado una normalización de los niveles de LDH. En otra realización, los pacientes tratados según los métodos descritos experimentan reducciones en los niveles de LDH a niveles casi normales o dentro del 10%, o dentro del 20% por encima de lo que se considera el nivel normal (por ejemplo, dentro de 105 - 333 UI/L (unidades internacionales por litro)). En otra realización, los niveles de LDH del paciente se normalizan durante todo el período de mantenimiento del tratamiento. En otra realización, los niveles de LDH del paciente tratado se normalizan al menos al menos el 95% del tiempo mientras está en el período de mantenimiento del tratamiento. En otra realización, los niveles de LDH del paciente tratado se normalizan al menos al menos 90%, 85% u 80% del tiempo durante el período de mantenimiento del tratamiento. En una realización, los niveles de LDH del paciente son $\geq 1,5$ veces superiores al límite superior de la normalidad ($LDH \geq 1.5 \times ULN$) antes de iniciar el tratamiento. En otra realización, el tratamiento da como resultado una normalización de los niveles de LDH por al menos el día 24 del tratamiento. En una realización, los pacientes tratados de acuerdo con los métodos divulgados experimentan reducciones en los niveles de LDH dentro de los niveles normales o dentro del 10%, 20%, 30%, 40% o dentro del 50% por debajo de lo que se considera el límite superior del nivel normal (por ejemplo, dentro de 105 - 333 UI/L (unidades internacionales por litro)). En una realización, los niveles de LDH del paciente son $\geq 1,5$ veces superiores al límite superior de la normalidad ($LDH \geq 1.5 \times ULN$) antes de iniciar el tratamiento. En una realización, el tratamiento da como resultado niveles de LDH inferiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (ULN).

V. Kits y formas de dosificación unitarias

También se proporcionan en el presente documento kits que incluyen una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, como ravulizumab, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una cantidad terapéuticamente efectiva adaptada para uso en los métodos descritos en este documento. Opcionalmente, los kits también pueden incluir instrucciones, por ejemplo, que comprenden programas de administración, para permitir que un profesional (por ejemplo, un médico, enfermera o paciente) administre la composición contenida en el mismo para administrar la composición a un paciente que tiene HPN o SHUa. El kit también puede incluir una jeringa.

Opcionalmente, los kits incluyen paquetes múltiples de las composiciones farmacéuticas de dosis única, cada una de las cuales contiene una cantidad eficaz del anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, para una administración única 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 un fragmento de unión al antígeno del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un kit para tratar HPN o SHUa en un paciente humano, donde el kit comprende:

- (a) una dosis de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 12, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia establecida en la ID. DE SEC. No. 8; y
- (b) instrucciones para usar el anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en este documento.

En una realización, el kit comprende una dosis de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, en el que el anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra a un paciente que pese ≥ 40 a <60 kg:

- (a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de 2400 mg; y
- (b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3000 mg.

En otra realización, el kit comprende una dosis de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, en donde el anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra a un paciente que pese ≥ 60 a <100 kg:

- (a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de 2700 mg; y
- (b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3300 mg.

En otra realización, el kit comprende una dosis de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, en el que el anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra a un paciente que pese ≥ 100 kg:

- (a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de 3000 mg; y
- (b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas a partir de entonces a una dosis de 3600 mg.

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 de Genbank, patentes y solicitudes de patentes publicadas citadas en esta solicitud se incorporan expresamente aquí por referencia.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Estudio de fase 3, aleatorizado, abierto, controlado y activo de ALXN1210 (ravulizumab) versus Eculizumab en pacientes adultos no tratados previamente con inhibidores del complemento con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

En los estudios de fase 1b/2, el tratamiento con ravulizumab administrado a intervalos de dosificación prolongados logró una reducción rápida y sostenida de la hemólisis mediada por el complemento en pacientes con HPN. Estos estudios demostraron relaciones fármaco/exposición versus respuesta, con una mayor exposición mínima a ravulizumab (cohorte 1800-mg-q4w) asociada con una mayor proporción de pacientes que alcanzan los niveles plasmáticos de LDH considerados de bajo riesgo de hemólisis (normalización [o inferior a 1,5 x ULN]), reducciones en la hemoglobina libre y falta de hemólisis de progreso en relación con todas las demás cohortes. Sobre la base de estos resultados y los análisis de exposición-respuesta posteriores, se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado activo, de fase 3 para evaluar la seguridad y la eficacia de ALXN1210 (ravulizumab) versus eculizumab administrado por infusión intravenosa (IV) a pacientes adultos con HPN que son nuevos al tratamiento del complemento con inhibidores. En el estudio de fase 3 en este documento, los pacientes asignados al azar a ravulizumab recibieron una dosis de carga (2400 mg para pacientes ≥ 40 kg a < 60 kg, 2700 mg para pacientes ≥ 60 kg a < 100 kg, 3000 mg para pacientes ≥ 100 kg) el día 1, seguida de dosis de mantenimiento de ravulizumab (3000 mg para pacientes ≥ 40 kg a < 60 kg, 3300 mg para pacientes ≥ 60 a < 100 kg, 3600 mg para pacientes ≥ 100 kg) en el día 15 y a partir de entonces q8.

1. Objetivos

El objetivo principal del estudio fue evaluar la no inferioridad de ALXN1210 (ravulizumab) en comparación con eculizumab en pacientes adultos con HPN que nunca han sido tratados con un inhibidor del complemento.

Se afirmó la no inferioridad si después de 26 semanas de tratamiento: 1) el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% para la diferencia (ALXN1210-eculizumab) en la tasa de evitación de transfusiones (TA, siglas en inglés) es mayor que -20%, y 2) el límite inferior del IC del 95% para la tasa de probabilidad de ALXN1210 en comparación con eculizumab para la normalización de la lactato deshidrogenasa (LDH-N) es mayor a 0.39.

Los objetivos secundarios incluyeron caracterizar la seguridad y la tolerabilidad de ALXN1210 en esta población de pacientes, evaluar la eficacia de ALXN1210 mediante medidas de eficacia adicionales que caracterizan la farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) y la inmunogenicidad de ALXN1210, y evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de ALXN1210.

2. Diseño del estudio

El diseño general del estudio, los tratamientos y la duración del estudio se muestran en la Figura 1. El estudio ALXN1210-HPN-301 es un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado activo, de fase 3, abierto, controlado para evaluar la seguridad y eficacia de ALXN1210 versus eculizumab administrado por infusión intravenosa (IV) a pacientes adultos con HPN que no han sido tratados previamente con inhibidores del complemento. El estudio diseñado incluyó aproximadamente 214 pacientes (107 pacientes por grupo de tratamiento), pero finalmente se inscribieron 246 sujetos y se completaron al menos 183 días de tratamiento. Al finalizar el estudio, 246 sujetos se inscribieron en el estudio de extensión y 2 sujetos descontinuaron. El estudio consistió en un período de detección de 4 semanas, un período de tratamiento aleatorizado de 26 semanas y un período de extensión de hasta 2 años. Los pacientes se estratificaron en 1 de 6 grupos según su historial de transfusión (0, 1 a 14 o > 14 unidades de pRBC en el año anterior a la primera dosis del fármaco del estudio) y los niveles de detección de LDH ($1.5 \text{ a } < 3 \times \text{ULN}$ o $\geq 3 \times \text{ULN}$). Los pacientes dentro de cada uno de los 6 grupos fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir ALXN1210 o eculizumab. La inscripción de pacientes sin antecedentes de transfusión en el último año se limitó al 20%.

Antes de la aleatorización y dentro de los 5 días previos a la administración del medicamento del estudio en el día 1, la hemoglobina de cada paciente fue evaluada por un laboratorio local o central. Si en ese momento el valor de la hemoglobina del paciente cumplía

con las pautas de transfusión especificadas en el protocolo, el paciente fue transfundido con pRBC a un nivel de hemoglobina por encima del umbral de transfusión especificado en el protocolo para ser elegible para la aleatorización. El valor de la hemoglobina posterior a la transfusión del paciente fue confirmado por el laboratorio local o central por encima del umbral de transfusión especificado por el protocolo.

Los pacientes asignados al azar al grupo ALXN1210 recibieron una dosis de carga de ALXN1210 (2400 mg para pacientes que pesen ≥ 40 a <60 kg, 2700 mg para pacientes que pesen ≥ 60 a <100 kg, 3000 mg para pacientes que pesen ≥ 100 kg) el día 1, seguido de dosis de mantenimiento de ALXN1210 (3000 mg para pacientes que pesen ≥ 40 a <60 kg, 3300 mg para pacientes que pesen ≥ 60 a <100 kg, 3600 mg para pacientes que pesen ≥ 100 kg) el día 15 y cada 8 semanas (q8w) a partir de entonces durante un total de 26 semanas de tratamiento. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de ecilizumab recibieron tratamiento de inducción con 600 mg de ecilizumab IV los días 1, 8, 15 y 22, seguido de tratamiento de mantenimiento con ecilizumab 900 mg el día 29 y cada 2 semanas (q2w) a partir de entonces durante un total de 26 semanas de tratamiento. Después de completar todas las evaluaciones el día 183, los pacientes ingresaron a un período de extensión durante el cual los pacientes recibieron ALXN1210 hasta que el producto se registre o apruebe (de acuerdo con las regulaciones específicas del país) o hasta por 2 años, lo que ocurra primero. A partir del día 183, los pacientes que habían sido asignados al azar al grupo de tratamiento ALXN1210 recibieron una dosis de mantenimiento (como se describió anteriormente) de ALXN1210 q8w por hasta dos años, y los pacientes que fueron asignados al azar al grupo de ecilizumab recibieron una dosis de carga (como se describe arriba) de ALXN1210 seguida 2 semanas después y q8w a partir de entonces por una dosis de mantenimiento basada en peso de ALXN1210. Se administró una transfusión de pRBC cuando un paciente tuvo un valor de hemoglobina de 9 g/dL o inferior con signos o síntomas de gravedad suficiente para justificar una transfusión, o un valor de hemoglobina de 7 g/dL o inferior, independientemente de la presencia de signos o síntomas clínicos.

1. Puntos finales

Los puntos finales de eficacia coprimaria del estudio fueron (1) evitar la transfusión, definida como la proporción de pacientes que permanecen libres de transfusión y no requieren una transfusión según las pautas especificadas por el protocolo hasta el Día 183 (Semana 26), y (2) hemólisis según medida directamente por los niveles de LDH-N desde el día 29 (primer

estado de evaluación programada después del inicio de la dosificación de mantenimiento) hasta el día 183 (semana 26).

Los puntos finales secundarios clave de eficacia del estudio (probada de manera jerárquica) fueron:

1. Cambio porcentual en LDH desde el inicio hasta el día 183 (semana 26);
2. Cambio en la calidad de vida (QoL) evaluado mediante la Evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas - Escala de Fatiga (FAICT), Versión 4, desde el inicio hasta el día 183 (semana 26);
3. Proporción de pacientes con hemólisis avanzada, definida como al menos un síntoma nuevo o que empeora o signo de hemólisis intravascular (fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, dificultad para respirar [disnea], anemia [hemoglobina <10 g/dL], evento vascular adverso mayor [MAVE, incluyendo trombosis], disfagia o disfunción eréctil) en presencia de LDH elevada $\geq 2 \times$ límite superior de la normalidad [ULN], después de la reducción previa de LDH a $<1.5 \times$ ULN en la terapia; y
4. Proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada, definida como la evitación de una disminución ≥ 2 g/dL en el nivel de hemoglobina desde el inicio en ausencia de transfusión hasta el día 183 (semana 26).

Otros puntos finales secundarios de eficacia del estudio fueron:

- Cambio en el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) - Escala Core 30 (QLQ-C30), Versión 3.0, desde el inicio hasta el día 183 (semana 26);
- Tiempo hasta la primera aparición de LDH-N;
- Número total de unidades de glóbulos rojos empaquetados (pRBC) transfundidos hasta el día 183 (semana 26);
- Cambio en las manifestaciones clínicas de la HPN (fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, dificultad para respirar, anemia, disfagia y disfunción eréctil) desde el inicio hasta el día 183 (semana 26); y
- Proporción de pacientes que experimentan un MAVE hasta el día 183 (semana 26).

Los puntos finales farmacocinéticos y farmacodinámicos del estudio fueron: cambio en suero ALXN1210 y concentración de eculizumab con el tiempo, cambio en actividad hemolítica

en glóbulos rojos de pollo (cRBC) en el tiempo (exploratoria), y cambio en el complemento libre de concentraciones de componente 5 (C5) a lo largo del tiempo.

Los puntos finales exploratorios incluyeron síntomas de HPN informados por el paciente y utilización de recursos sanitarios. La seguridad y tolerabilidad del ALXN1210 en comparación con eculizumab se evalúa mediante exámenes físicos, signos vitales, electrocardiogramas (ECG), evaluaciones de laboratorio e incidencia de eventos adversos (EA) y eventos adversos graves (SAE, siglas en inglés). También se evaluó la proporción de pacientes que desarrollan anticuerpos antidrogas (ADA, siglas en inglés).

Tabla 1: Calendario de visitas y evaluaciones del estudio: Detección hasta el final del período de tratamiento aleatorizado

[illegible]

Análisis de orina y química de orina ^k	X	X		X		X			X				X				X
Muestreo PK/PD		X _l	X _m	X _l	X _m	X _m	X _m	X _m	X _l	X _m	X _m	X _m	X _l	X _m	X _m	X _m	X _l
Inmunogenicidad (ADA) _n		X							X				X				X
Revisar tarjeta de seguridad		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hemolisis de progreso		← Monitorear continuamente →															
Medicaciones concomitantes	X	← Monitorear continuamente →															
Eventos adversos	X	← Monitorear continuamente →															
Aleatorización ^p		X															
Administración ALXN1210q		X		X					X				X				--r
Administración de ecuzumab		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Abreviaturas (siglas en inglés): ADA = anticuerpo antidroga; ECG = electrocardiograma; EORTC QLQ-C30 = Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Cuestionario de calidad de vida Escala Core 30; ET = terminación anticipada; FAICT-Fatiga = Evaluación funcional de crónica Escala de Terapia de Enfermedad-Fatiga; LDH = lactato deshidrogenasa; N/A = no aplicable; PD = farmacodinámica PK = farmacocinética; HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna; RBC = glóbulo rojo; WBC = glóbulo blanco.

^a Todos los pacientes fueron vacunados contra infecciones meningocócicas dentro de los 3 años anteriores o al momento de iniciar el fármaco del estudio. Los pacientes que inician el tratamiento farmacológico del estudio menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica deben recibir tratamiento con antibióticos profilácticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación.

^b WBC (granulocitos y monocitos) y el tamaño del clon RBC medido por citometría de flujo de alta sensibilidad en el cribado y el día 1; tamaño de clon de glóbulos rojos solo el día 71 y el día 183.

^c Pacientes de sexo femenino en edad fértil únicamente. Prueba de embarazo en suero en Detección y día 183; prueba de embarazo en orina en todos los demás puntos de tiempo requeridos. Se requirió un resultado negativo de la prueba de orina antes de administrar ALXN1210 o ecuzumab a pacientes femeninas en edad fértil en las visitas indicadas.

^d Se registraron las transfusiones administradas durante y entre visitas.

^e Antes de la aleatorización y dentro de los 5 días previos a la administración del medicamento del estudio el día 1, la hemoglobina de cada paciente fue evaluada por el laboratorio local o central. Si en ese momento el valor de hemoglobina del paciente cumplía con las pautas de transfusión especificadas en el protocolo, el paciente fue transfundido con pRBC a un nivel de hemoglobina por encima del umbral de transfusión especificado en el protocolo para ser elegible para la aleatorización. El valor de la hemoglobina posterior a la transfusión del paciente fue confirmado por el laboratorio local o central por encima del umbral de transfusión especificado por el protocolo.

^f Evaluación del investigador o designado de los siguientes eventos: fatiga, dolor abdominal, disnea, disfagia, dolor de pecho y disfunción eréctil.

^g Las evaluaciones informadas por el médico y el paciente se realizaron antes de la administración del fármaco del estudio.

^h El examen físico abreviado consiste en un examen relevante del sistema corporal basado en el

juicio del investigador (o designado) y los síntomas del paciente. Se verificó al menos 1 sistema corporal para un examen físico abreviado.

- ⁱ Las mediciones de los signos vitales se tomaron después de que el paciente haya estado en reposo durante al menos 5 minutos e incluyen presión arterial sistólica y diastólica (milímetros de mercurio [mmHg]), frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura oral o timpánica (grados Celsius [°C] o grados Fahrenheit [°F]). En los días de dosificación, se tomaron signos vitales antes de la administración del fármaco del estudio.
- ^j El ECG individual de 12 derivaciones se recolecta en el cribado y la predosificación el día 57 y el día 183. Los pacientes deben estar en posición supina durante aproximadamente 5 a 10 minutos antes de la recolección del ECG y permanecer en posición supina pero despiertos durante la recolección del ECG.
- ^k Las mediciones de laboratorio clínico se recogieron antes de la dosis en los días de dosificación. Los niveles de la hormona folículo estimulante se midieron durante el cribado solo para confirmar el estado posmenopáusico.
- ^l Las muestras de suero para análisis PK/PD se recolectaron antes de la dosis (dentro de las 0.5 horas previas al inicio de la infusión) y al final de la infusión (dentro de las 0.5 horas después del final de la infusión). Se tomaron muestras al final de la infusión del brazo opuesto, no infundido, del paciente. Todos los tiempos de recolección se registraron en el eCRF. En caso de hemólisis avanzada, se recoge una muestra de suero para el análisis PK/PD.
- ^m Se recogieron muestras de suero para análisis PK/PD antes de la dosis (dentro de las 0.5 horas previas al inicio de la perfusión) para pacientes tratados con eculizumab y en cualquier momento para pacientes tratados con ALXN1210. Todos los tiempos de recolección se registraron en el eCRF. En caso de hemólisis avanzada, se recoge una muestra de suero para el análisis PK/PD.
- ⁿ Se recogieron muestras para ADA antes de la dosis. Si los resultados de la prueba fueron positivos, la prueba puede repetirse cada 3 meses hasta que los resultados se vuelvan negativos o se estabilicen, según el título medido y las evaluaciones de seguridad.
 - Si se sospecha un evento de hemólisis avanzada, los parámetros LDH, PK y PD se analizan en el laboratorio central. Si el presunto evento de avance no ocurre en una visita programada, se realiza una visita no programada para la evaluación del paciente y la recolección de los parámetros requeridos de LDH, PK y PD.
 - Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento basado en el resultado de la detección de LDH y el historial de transfusiones de sangre a través de un sistema interactivo de voz o respuesta web (IxRS).
 - La dosis de ALXN1210 se basa en el peso corporal de la última visita de estudio registrada del paciente.
 - La evaluación del punto final de eficacia primaria es antes de la dosificación en el día 183. La dosificación en el día 183 es el comienzo del período de extensión. Consulte los procedimientos adicionales posteriores a la dosis del día 183 en la Tabla 2 y la Tabla 3.

Tabla 2: Calendario de visitas y evaluaciones del estudio: Período de extensión: pacientes que ingresan del grupo ALXN1210

Periodo	Periodo de extensión
---------	----------------------

Día de estudio	18 3a	23 9	29 5	35 1	40 7	46 3	51 9	57 5	63 1	68 7	74 3	79 9	85 5	911 EOS/ ET
Ventana (día)	± 2	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7
Tamaño de clon HPN ^b		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Peso		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prueba de embarazo ^c		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Registro de transfusiones y parámetros de transfusión ^d		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sintomatología HPN ^e		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FAICT-Fatiga ^f				X				X			X			X
EORTC QLQ-C30 ^f				X				X			X			X
Cuestionario de pacientes con síntomas de HPN ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cuestionario de utilización de recursos para pacientes ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen físico abreviado ^g		X		X		X		X		X		X		X
Signos vitales ^h		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Seguridad ECGi de 12 derivaciones ⁱ														X
Química incluyendo LDH ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematología que incluye hemoglobina libre y coagulación ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de orina y química urinaria ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Muestreo PK/PD ^k	X			X				X			X			X
Inmunogenicidad (ADA) ^l		X		X		X		X		X		X		X
Revisar tarjeta de seguridad		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hemolismo revelador ^m	← Monitorear continuamente →													
Medicaciones concomitantes	← Monitorear continuamente →													
Eventos adversos	← Monitorear continuamente →													
Administración ALXN1210 ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Abreviaturas (siglas en inglés): ADA = anticuerpo antidroga; ECG = electrocardiograma; EORTC QLQ-C30 = Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Cuestionario de calidad de vida Escala Core 30; ET = terminación anticipada; FAICT-Fatiga = Evaluación funcional de crónica Escala de Terapia de Enfermedad-Fatiga; LDH = lactato deshidrogenasa; N/A = no aplicable; PD = farmacodinámica PK = farmacocinética; HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna; RBC = glóbulo rojo

^a Todos los pacientes que se transfieren al Período de extensión reciben ALXN1210 el día 183 después de que se hayan realizado todas las evaluaciones.

^b Tamaño de clon de granulocitos y eritrocitos medido por citometría de flujo de alta sensibilidad en los días 351 y 743; tamaño del clon de glóbulos rojos solo en otras visitas.

^c Pacientes de sexo femenino en edad fértil únicamente. Prueba de embarazo en suero solo en ET; prueba de embarazo en orina en todos los demás puntos temporales. Se requiere un resultado negativo de la prueba de orina antes de administrar ALXN1210 a pacientes femeninas en edad fértil en los días de dosificación.

^d Se registraron las transfusiones administradas durante y entre visitas.

^e Evaluación del investigador o la persona designada de los siguientes eventos: fatiga, dolor abdominal, disnea, disfagia, dolor torácico y disfunción eréctil.

^f Las evaluaciones informadas por el médico y el paciente se realizaron antes de la administración del fármaco del estudio.

- ^g El examen físico abreviado consiste en un examen relevante del sistema corporal basado en el juicio del investigador (o designado) y los síntomas del paciente. Se debe verificar al menos un sistema corporal para un examen físico abreviado.
- ^h Las mediciones de los signos vitales se tomaron después de que el paciente haya estado en reposo durante al menos 5 minutos e incluyen presión arterial sistólica y diastólica (milímetros de mercurio [mmHg]), frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura oral o timpánica (grados Celsius [°C] o grados Fahrenheit [°F]). Se tomaron signos vitales antes de la administración de cada fármaco del estudio.
- ⁱ El ECG individual de 12 derivaciones se recolecta el día 911 o ET. Los pacientes deben estar en decúbito supino durante aproximadamente 5 a 10 minutos antes de la recolección de ECG y permanecer en decúbito supino pero despiertos durante la recolección de ECG.
- ^j Las mediciones clínicas de laboratorio se recogieron antes de la dosis en los días de dosificación.
- ^k Se recogieron muestras de suero para análisis PK/PD al final de la infusión el día 183; predosis (dentro de las 0.5 horas previas al inicio de la infusión) y al final de la infusión (dentro de las 0.5 horas posteriores al final de la infusión) los días 351, 575 y 743; y en cualquier momento el día 911 o ET. Se tomaron muestras al final de la infusión del brazo opuesto, no infundido, del paciente. Todos los tiempos de recolección se registraron en el eCRF. En caso de hemólisis avanzada, se recoge una muestra de suero para el análisis PK/PD.
- ^l Se recogieron muestras para ADA antes de la dosis. Si los resultados de la prueba fueron positivos, la prueba puede repetirse cada 3 meses hasta que los resultados se vuelvan negativos o se estabilicen, según el título medido y las evaluaciones de seguridad.
- ^m Si se sospecha un evento de hemólisis avanzada, los parámetros LDH, PK y PD se analizaron en el laboratorio central. Si el presunto evento avanzado no ocurre en una visita programada, se realiza una visita no programada para la evaluación del paciente y la recolección de los parámetros requeridos de LDH, PK y PD.
- ⁿ La dosis de ALXN1210 se basa en el peso corporal de la última visita de estudio registrada del paciente.

Tabla 3: Calendario de visitas y evaluaciones del estudio: Período de extensión: pacientes que ingresan del grupo Eculizumab

Periodo	Periodo de extensión
---------	----------------------

Día de estudio	18 3a	19 7	25 3	30 9	36 5	42 1	47 7	53 3	58 9	64 5	70 1	75 7	81 3	86 9	925 EO S/E T
Ventana (día)	± 2	± 3	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7
Tamaño de clon HPN ^b		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Peso		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prueba de embarazo ^c		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Registro de transfusiones y parámetros de transfusión ^d		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sintomatología HPN ^e		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FAICT-Fatiga ^f					X				X			X			X
EORTC QLQ-C30 ^f					X				X			X			X
Cuestionario de pacientes con síntomas de HPN ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cuestionario de utilización de recursos para pacientes ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen físico abreviado ^g		X	X		X		X		X		X		X		X
Signos vitales ^h		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Seguridad ECGi de 12 derivaciones ⁱ															X
Química incluyendo LDH ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematología que incluye hemoglobina libre y coagulación ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de orina y química urinaria ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Muestreo PK/PD ^k	X	X			X				X			X			X
Inmunogenicidad (ADA) ^l			X		X		X		X		X		X		X
Revisar tarjeta de seguridad		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hemolismo revelador ^m	← Monitorear continuamente →														
Medicaciones concomitantes	← Monitorear continuamente →														
Eventos adversos	← Monitorear continuamente →														
Administración ALXN1210 ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Abreviaturas (siglas en inglés): ADA = anticuerpo antidroga; ECG = electrocardiograma; EORTC QLQ-C30 = Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Cuestionario de calidad de vida Escala Core 30; ET = terminación anticipada; FAICT-Fatiga = Evaluación funcional de crónica Escala de Terapia de Enfermedad-Fatiga; LDH = lactato deshidrogenasa; N/A = no aplicable; PD = farmacodinámica PK = farmacocinética; HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna; RBC = glóbulo rojo

^a Todos los pacientes que se transfieren al Periodo de extensión reciben ALXN1210 el día 183 después de que se hayan realizado todas las evaluaciones.

^b Tamaño de clon de granulocitos y eritrocitos medido por citometría de flujo de alta sensibilidad en los días 351 y 743; tamaño del clon de glóbulos rojos solo en otras visitas.

^c Pacientes de sexo femenino en edad fértil únicamente. Prueba de embarazo en suero solo en ET; prueba de embarazo en orina en todos los demás puntos temporales. Se requiere un resultado negativo de la prueba de orina antes de administrar ALXN1210 a pacientes femeninas en edad fértil en los días de dosificación.

^d Se registraron las transfusiones administradas durante y entre visitas.

^e Evaluación del investigador o la persona designada de los siguientes eventos: fatiga, dolor abdominal, disnea, disfagia, dolor torácico y disfunción eréctil.

^f Las evaluaciones informadas por el médico y el paciente se realizaron antes de la administración del fármaco del estudio.

- ^g El examen físico abreviado consiste en un examen relevante del sistema corporal basado en el juicio del investigador (o designado) y los síntomas del paciente. Se debe verificar al menos un sistema corporal para un examen físico abreviado.
- ^h Las mediciones de los signos vitales se tomaron después de que el paciente haya estado en reposo durante al menos 5 minutos e incluyen presión arterial sistólica y diastólica (milímetros de mercurio [mmHg]), frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura oral o timpánica (grados Celsius [°C] o grados Fahrenheit [°F]). Se tomaron signos vitales antes de la administración de cada fármaco del estudio.
- ⁱ El ECG individual de 12 derivaciones se recolecta el día 911 o ET. Los pacientes deben estar en decúbito supino durante aproximadamente 5 a 10 minutos antes de la recolección de ECG y permanecer en decúbito supino pero despiertos durante la recolección de ECG.
- ^j Las mediciones clínicas de laboratorio se recogieron antes de la dosis en los días de dosificación.
- ^k Se recogieron muestras de suero para análisis PK/PD al final de la infusión el día 183; predosis (dentro de las 0.5 horas previas al inicio de la infusión) y al final de la infusión (dentro de las 0.5 horas posteriores al final de la infusión) los días 351, 575 y 743; y en cualquier momento el día 911 o ET. Se tomaron muestras al final de la infusión del brazo opuesto, no infundido, del paciente. Todos los tiempos de recolección se registraron en el eCRF. En caso de hemólisis avanzada, se recoge una muestra de suero para el análisis PK/PD.
- ^l Se recogieron muestras para ADA antes de la dosis. Si los resultados de la prueba fueron positivos, la prueba puede repetirse cada 3 meses hasta que los resultados se vuelvan negativos o se estabilicen, según el título medido y las evaluaciones de seguridad.
- ^m Si se sospecha un evento de hemólisis avanzada, los parámetros LDH, PK y PD se analizaron en el laboratorio central. Si el presunto evento avanzado no ocurre en una visita programada, se realiza una visita no programada para la evaluación del paciente y la recolección de los parámetros requeridos de LDH, PK y PD.
- ⁿ La dosis de ALXN1210 se basa en el peso corporal de la última visita de estudio registrada del paciente.

4. Población de estudio

Un total de aproximadamente 246 pacientes con HPN documentada fueron inscritos y asignados al azar al tratamiento con ALXN1210 o eculizumab en aproximadamente 300 sitios de investigación a nivel mundial. Las personas que no cumplieron con los criterios para participar en este estudio (falla en el cribado) podrían ser evaluadas nuevamente. No se permitió la aprobación prospectiva de las desviaciones del protocolo a los criterios de reclutamiento e inscripción, también conocidas como exenciones o exenciones de protocolo.

Los pacientes eran elegibles para inscripción en el estudio solo si cumplían con todos los siguientes criterios y ninguno de los criterios de exclusión:

1. Hombre o mujer, de 18 años de edad o mayor en el momento del consentimiento.

2. Diagnóstico documentado de HPN, confirmado por evaluación de citometría de flujo de alta sensibilidad (Borowitz MJ, et al., "Directrices para el diagnóstico y monitoreo de la hemoglobinuria paroxística nocturna y trastornos relacionados por citometría de flujo", Citometría Parte B. 2010; 78B: 211-230) de glóbulos rojos y glóbulos blancos (WBC), con un tamaño de clon de granulocitos o monocitos de $\geq 5\%$.
3. Presencia de 1 o más de los siguientes signos o síntomas relacionados con la HPN dentro de los 3 meses posteriores a la detección: fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, dificultad para respirar (disnea), anemia (hemoglobina <10 g/dL), antecedentes de una enfermedad evento vascular adverso mayor (incluida la trombosis), disfagia o disfunción eréctil; o antecedentes de transfusión de pRBC debido a HPN.
4. Nivel de LDH $\geq 1.5 \times$ ULN en la detección.
5. Para reducir el riesgo de infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*), todos los pacientes deben haber sido vacunados contra las infecciones meningocócicas dentro de los 3 años anteriores o al momento de iniciar el fármaco del estudio. Los pacientes que inician el tratamiento farmacológico del estudio menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica deben recibir tratamiento con antibióticos profilácticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación.
6. Las pacientes en edad fértil y los pacientes varones con parejas en edad fértil deben seguir las pautas especificadas por el protocolo para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 8 meses después de la última dosis del fármaco del estudio.
7. Los pacientes deben dar su consentimiento informado por escrito y cumplir con todas las visitas y procedimientos del estudio, incluido el uso de cualquier dispositivo de recolección de datos para registrar directamente los datos del paciente.

Los pacientes fueron excluidos de la inscripción en el estudio si cumplían alguno de los siguientes criterios:

1. Tratamiento actual o anterior con un inhibidor del complemento.
2. Recuento de plaquetas $<30,000/\text{mm}^3$ ($30 \times 10^9/\text{L}$) en el cribado.
3. Recuento absoluto de neutrófilos $<500/\mu\text{L}$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$) en el cribado.
4. Historia de trasplante de médula ósea.

5. Peso corporal <40 kg en el cribado.
6. Antecedentes de infección por *N. meningitidis*.
7. Antecedentes de infección recurrente e inexplicable.
8. Infección bacteriana, viral o fúngica sistémica activa dentro de los 14 días previos a la administración del fármaco del estudio el día 1.
9. Presencia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) dentro de los 7 días previos a la administración del medicamento del estudio el día 1.
10. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (evidenciada por el título de anticuerpos VIH-1 o VIH-2).
11. Inmunizado con una vacuna viva atenuada 1 mes antes de la administración del fármaco en estudio el día 1.
12. Historia de malignidad dentro de los 5 años de la detección, con la excepción de cáncer de piel no melanoma o carcinoma in situ del cuello uterino que ha sido tratado sin evidencia de recurrencia.
13. Antecedentes de enfermedad cardíaca, pulmonar, renal, endocrina o hepática importante o en curso (p. ej., hepatitis activa) que, en opinión del investigador o patrocinador, impide la participación del paciente en un ensayo clínico en investigación.
14. Condiciones médicas inestables (p. ej., isquemia miocárdica, sangrado gastrointestinal activo, insuficiencia cardíaca congestiva grave, necesidad anticipada de cirugía mayor dentro de los 6 meses posteriores a la aleatorización, anemia crónica coexistente no relacionada con la HPN) que hacen que sea improbable que se toleren los requisitos del protocolo (por ejemplo, pautas de transfusión).
15. El uso concomitante de cualquiera de los siguientes medicamentos estaba prohibido si no estaba en un régimen estable durante el período de tiempo indicado antes del examen:
 - a) Eritropoyetina o inmunosupresores durante al menos 8 semanas.
 - b) Corticosteroides sistémicos durante al menos 4 semanas.

- c) Antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina) con un índice normalizado internacional estable (INR) durante al menos 4 semanas
 - d) Suplementos de hierro o ácido fólico durante al menos 4 semanas.
 - e) Heparina de bajo peso molecular durante al menos 4 semanas.
16. Antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes del fármaco del estudio (p. ej., polisorbato 80).
 17. Mujeres que planean quedar embarazadas o que actualmente están embarazadas o amamantando.
 18. Mujeres que tienen un resultado positivo en la prueba de embarazo en el cribado o en el día 1.
 19. Participación en otro estudio de tratamiento intervencionista o uso de cualquier terapia experimental dentro de los 30 días antes del inicio del fármaco del estudio en el día 1 de este estudio o dentro de las 5 semividas de ese producto en investigación, lo que sea mayor.
 20. Historial conocido o sospechado de abuso o dependencia de drogas o alcohol dentro de 1 año antes del inicio de la detección.
 21. Condiciones o factores médicos o psicológicos conocidos o factor de riesgo que, en opinión del investigador, podría interferir con la plena participación del paciente en el estudio, presentar un riesgo adicional para el paciente o confundir la evaluación del paciente o el resultado del estudio.

Un paciente puede retirarse del estudio en cualquier momento. Si un paciente retira su consentimiento, se realizan las evaluaciones especificadas para la visita de Terminación Temprana (ET, siglas en inglés). Los pacientes que se retiraron del estudio no fueron reemplazados.

Un paciente puede ser suspendido del fármaco del estudio si lo mejor para el paciente es suspender el tratamiento. Si se suspendió a un paciente del fármaco del estudio, se alentó al paciente a regresar por el resto de sus visitas de protocolo programadas hasta comenzar una terapia diferente dirigida al complemento.

Si un paciente fue suspendido del estudio con un evento adverso en curso o un resultado de laboratorio no resuelto que está significativamente fuera del rango de referencia y clínicamente significativo, el investigador intentará proporcionar un seguimiento hasta lograr una resolución clínica satisfactoria del resultado de laboratorio o evento adverso.

El Patrocinador o la Autoridad Competente podrían finalizar el estudio por una causa razonable. El final del estudio se define como la fecha de la última visita del último paciente en el Período de extensión.

5. Tratamiento del estudio

Los fármacos del estudio en este estudio fueron ALXN1210 (ravulizumab) y eculizumab (control activo). Tanto ALXN1210 como eculizumab fueron anticuerpos monoclonales humanizados anti-C5.

Eculizumab es una inmunoglobulina IgG2/4 kappa que consiste en regiones constantes humanas y regiones determinantes de complementariedad murinas injertadas en regiones variables de cadena ligera y pesada de marco humano. Para ser claros, IgG2/4 es una forma abreviada de describir la cadena pesada que no se produce naturalmente, diseñada por proteínas, que comprende elementos de las cadenas pesadas IgG2 e IgG4. Esta cadena pesada única se describió por primera vez para su uso en un anticuerpo anti-C5 para eculizumab. Eculizumab se compone de dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos.

ALXN1210 se obtuvo a través de la ingeniería mínima dirigida de eculizumab mediante la introducción de 4 sustituciones de aminoácidos únicos en su cadena pesada para extender la vida media de los anticuerpos. ALXN1210 y eculizumab comparten más del 99% de identidad de secuencia de aminoácidos primarios y tienen una farmacología muy similar.

Los productos farmacológicos ALXN1210 y eculizumab se suministraron para estudios clínicos como soluciones de 10 mg/ml estériles y sin conservantes en viales de un solo uso, y diseñados para perfusión diluyéndolos en solución salina disponible en el mercado (inyección de cloruro de sodio al 0,9%; farmacopea específica del país) para administración por infusión IV. La Tabla 4, el ALXN1210 IB actual y el etiquetado local aprobado de eculizumab o el eculizumab IB actual proporcionan información adicional.

Tabla 4: Droga del estudio

	Droga del estudio	
Nombre del producto	ALXN1210	Eculizumab

	Droga del estudio	
Forma de dosificación	Solución concentrada (10 mg/ml) para perfusión	Solución concentrada (10 mg/ml) para perfusión
Ruta de administración	Infusión intravenosa	Infusión intravenosa
Descripción física	Claro a translúcido, color ligeramente blanquecino, prácticamente libre de partículas	Solución transparente e incolora, prácticamente libre de partículas.
Fabricante	Alexion Pharmaceuticals, Inc. u Organización de fabricación contratada	Alexion Pharmaceuticals, Inc. u Organización de fabricación contratada

ALXN1210 y eculizumab se empacaron en viales de vidrio de borosilicato tipo 1 de la Farmacopea de EE. UU./Farmacopea Europea y se taponaron con un tapón de goma de butilo con un sello de aluminio y una tapa abatible. El fármaco del estudio se suministra en kits. El fármaco del estudio se libera a cada sitio al recibir todos los documentos esenciales requeridos según las regulaciones aplicables.

Al llegar los kits de medicamentos del estudio al sitio del estudio, el farmacéutico o la persona designada retira rápidamente los kits de medicamentos del estudio del refrigerador de envío y los almacena en sus cajas originales en condiciones refrigeradas de 2°C a 8°C (35°F a 47°F) y protegidos de la luz. ALXN1210 y eculizumab no debían congelarse. El medicamento del estudio se almacena en un área de almacenamiento segura y de acceso limitado, y la temperatura debe controlarse diariamente.

El medicamento está a temperatura ambiente antes de la administración. El material no se calienta (p. ej., utilizando un microondas u otra fuente de calor) que no sea la temperatura ambiente.

Eculizumab o ALXN1210 no se administraron como inyección intravenosa o inyección en bolo. Las infusiones del fármaco del estudio se prepararon utilizando una técnica aséptica. La dosis requerida del paciente de ALXN1210 o eculizumab se diluye adicionalmente en solución salina disponible en el mercado (cloruro de sodio al 0.9%; farmacopea específica del país) en el volumen especificado en la Tabla 5 para ALXN1210 o la Tabla 6 para eculizumab (consulte también el etiquetado local aprobado o el IB actual para eculizumab). El ALXN1210 o solución de eculizumab en diluyente se administra al paciente usando un conjunto de administración de tubos IV a través de una bomba de infusión. Se requiere el uso de un filtro en línea para infusión.

Tabla 5: Tabla de referencia de dosificación para la preparación de dosis de ALXN1210

Tipo de dosis	Peso corporal (kg) ^a	Dosis (mg)	Volumen ALXN1210 (mL)	Volumen salino (mL)	Volumen Total (mL)	Duración mínima de infusión minutos (horas)	Tasa máxima de infusión (mL/hora)
Carga	≥ 40 a < 60	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	≥ 60 a < 100	2700	270	270	540	102 (1.7)	333
	≥ 100	3000	300	300	600	108 (1.8)	333
Mantenimiento	≥ 40 a < 60	3000	300	300	600	138 (2.3)	267
	≥ 60 a < 100	3300	330	330	660	120 (2.0)	333
	≥ 100	3600	360	360	720	132 (2.2)	333

Nota: Consulte el Manual de farmacia para obtener instrucciones adicionales de preparación de dosis.

^a Peso corporal según lo registrado en la última visita de estudio.

Tabla 6: Tabla de referencia de dosificación para la preparación de dosis de eculizumab

Tipo de dosis	Dosis (mg)	Volumen Eculizumab (mL)	Volumen Salino (mL)	Volumen Total (mL)	Duración de infusión (minutos)	Velocidad de infusión aproximada (ml/hora)
Inducción	600	60	60	120	35	200
Mantenimiento	900	90	90	180	35	300

Las dosis del medicamento del estudio solo fueron preparadas y dispensadas por un farmacéutico o un miembro del personal médicamente calificado. El fármaco del estudio se distribuye solo a los pacientes inscritos que se confirmaron elegibles para participar en este estudio. Una vez que el fármaco del estudio se prepara para un paciente, solo se administra a ese paciente. Los viales del fármaco del estudio se usaron solo una vez y cualquier medicamento restante en el vial no se usó para otro paciente. Cualquier medicamento restante en el tubo de infusión o bolsa de infusión no se usó para otro paciente.

Este estudio implica una comparación directa de ALXN1210 versus el control activo, eculizumab. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir ALXN1210 o eculizumab durante 26 semanas. El fármaco del estudio se administró como una infusión intravenosa lenta (ver Tabla 5 y Tabla 6).

El régimen de dosis para ALXN1210 fue una dosis de carga en el día 1 seguido de dosis de mantenimiento en el día 15 y q8w a partir de entonces. La dosis de ALXN1210 se basó en el peso corporal del paciente en el momento de la administración de la dosis, como se indica en la Tabla 7.

Tabla 7: Dosis de ALXN1210 basadas en peso

Grupo de tratamiento ALXN1210 Peso corporal	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
≥ 40 a < 60 kg	2400 mg	3000 mg
≥ 60 a < 100 kg	2700 mg	3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	3600 mg

Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de eculizumab recibieron eculizumab de acuerdo con el régimen de dosificación aprobado para la indicación de HPN, que es 4 dosis de inducción semanales, seguidas de dosis de mantenimiento q2w a partir de la semana 5 (Tabla 8).

Tabla 8: Dosis de eculizumab

Grupo de tratamiento con eculizumab	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
Todos los pacientes	600 mg	900 mg

Después del período de tratamiento aleatorizado, todos los pacientes ingresaron al período de extensión y recibieron ALXN1210 hasta que el producto fue registrado o aprobado (de acuerdo con las regulaciones específicas del país) o hasta por 2 años, lo que ocurra primero. A partir del día 183, los pacientes que se asignaron al azar al grupo de tratamiento ALXN1210 reciben su dosis de mantenimiento basada en el peso de ALXN1210 q8w, y los pacientes que se asignaron al azar al grupo de eculizumab reciben una dosis de carga basada en el peso de ALXN1210 seguida 2 semanas después y q8w a partir de entonces por una dosis de mantenimiento basada en el peso de ALXN1210 (Tabla 7).

El tiempo real de todas las administraciones de dosis se registró en el eCRF del paciente.

Los pacientes que cumplen con todos los criterios de inscripción fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento de estudio con ALXN1210 o eculizumab en la visita inicial (día 1). La asignación al grupo de tratamiento se determinó mediante una secuencia aleatoria generada por computadora usando un sistema interactivo de respuesta de voz o web (IxRS). La aleatorización fue una aleatorización estratificada. Los pacientes se estratificaron en 1 de 6 grupos según su historial de transfusión (0, 1 a 14, o > 14 unidades de pRBC en el año anterior a la primera dosis del fármaco del estudio) y los niveles de detección de lactato deshidrogenasa (LDH) ($1.5 < 3 \times \text{ULN}$ o $\geq 3 \times \text{ULN}$). Los pacientes dentro de cada uno de los 6 grupos fueron asignados al azar en una proporción 1:1 para recibir ALXN1210 o eculizumab durante el período de tratamiento aleatorizado de 26 semanas.

Las dosis basadas en el peso de ALXN1210 en este estudio (Tabla 7) se basaron en los datos de PK/PD de estudios de desarrollo temprano en voluntarios adultos sanos, así como los datos disponibles de pacientes con HPN en un estudio de búsqueda de dosis de Fase 1b en curso (ALXN1210-HPN-103) y un estudio de prueba de concepto de fase 2 en curso (ALXN1210-HPN-201). La selección del régimen de dosis de ALXN1210 se basa en el objetivo de la inhibición inmediata, completa y sostenida del complemento terminal en pacientes con HPN.

La dosis de eculizumab es la dosis etiquetada para el tratamiento de pacientes con HPN (Soliris® USPI y SmPC).

La infusión de otros anticuerpos monoclonales se ha asociado con reacciones a la infusión, con inicio típicamente durante o poco después de la finalización de la infusión. Los medicamentos previos (incluidas vitaminas y preparaciones a base de hierbas), incluidos los discutidos en los criterios y procedimientos de exclusión (cualquier intervención terapéutica, como cirugía/biopsia o fisioterapia) que el paciente toma o a los que se somete dentro de los 28 días (o 3 años para la documentación de la vacuna contra el meningococo) antes del inicio de la detección hasta la primera dosis del fármaco del estudio, se registraron en el eCRF del paciente.

Las transfusiones de pRBC recibidas dentro de 1 año antes de la administración del fármaco del primer estudio se registraron en el eCRF del paciente.

Todo uso de medicamentos y los procedimientos realizados durante el estudio se registran en el documento fuente del paciente/historial médico y eCRF. Este registro incluye todos los medicamentos recetados, productos herbales, vitaminas, minerales, medicamentos de venta libre y medicamentos actuales para la HPN. Los medicamentos concomitantes se registraron desde la primera infusión del fármaco del estudio hasta 56 días después de la última dosis del paciente del fármaco del estudio. Cualquier cambio en los medicamentos concomitantes también se registró en el documento fuente del paciente/historial médico y eCRF. Cualquier medicamento concomitante que se considere necesario para el estándar de atención del paciente durante el estudio, o para el tratamiento de cualquier EA, junto con los medicamentos permitidos que se describen a continuación, se administran a criterio del investigador. Sin embargo, es responsabilidad del investigador asegurarse de que los detalles con respecto a todos los medicamentos se registren en su totalidad en el documento fuente del paciente/historial médico y eCRF.

Se permitieron los siguientes medicamentos concomitantes si aplican las siguientes condiciones, y no se esperaban ajustes de dosis durante el período de tratamiento aleatorizado:

- Eritropoyetina, si el paciente ha estado recibiendo una dosis estable durante al menos 8 semanas antes de la detección.
- Inmunosupresores, si el paciente ha estado recibiendo una dosis estable durante al menos 8 semanas antes de la detección.
- Corticosteroides, si el paciente ha estado recibiendo una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la detección.
- Antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina) con un INR estable durante al menos 4 semanas antes de la detección.
- Suplementos de hierro o ácido fólico, si el paciente ha estado recibiendo una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la detección.
- Heparina de bajo peso molecular, si el paciente ha estado recibiendo una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la detección.

Si se considera lo mejor para el paciente, la frecuencia o el nivel de dosis de cualquiera de los medicamentos anteriores podrían ajustarse.

Debido a su mecanismo de acción, el uso de eculizumab o ALXN1210 aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección meningocócica (*N. meningitidis*). Para reducir el riesgo de infección meningocócica, todos los pacientes fueron vacunados contra las infecciones meningocócicas dentro de los 3 años anteriores o al momento de iniciar el fármaco del estudio. Los pacientes que iniciaron el tratamiento farmacológico del estudio menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica recibieron tratamiento con antibióticos profilácticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomendaron vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B, donde estén disponibles, para prevenir los serotipos meningocócicos patógenos comunes. Los pacientes fueron vacunados o revacunados según las pautas nacionales de vacunación actuales o la práctica local para el uso de la vacuna con inhibidores del complemento (por ejemplo, eculizumab).

La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Se consideró la orientación oficial y la práctica local sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Todos los pacientes fueron monitoreados para detectar signos tempranos de

infección meningocócica, evaluados inmediatamente si se sospechaba infección y tratados con antibióticos apropiados, si es necesario.

6. Evaluaciones de eficacia

Se administró una transfusión de pRBC cuando un paciente tenía un valor de hemoglobina de 9 g/dL o inferior con signos o síntomas de gravedad suficiente para justificar una transfusión o un valor de hemoglobina de 7 g/dL o menos, independientemente de la presencia de signos o síntomas clínicos.

Los signos o síntomas típicamente asociados con o que precipitaron la necesidad de transfusión del paciente se documentaron en el eCRF para cada paciente individual. Los síntomas típicos relacionados con la anemia que justifican las transfusiones incluyen angina, cambio en el estado mental (por ejemplo, síncope, aturdimiento, confusión, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio), dificultad para respirar severa o que empeora, y fatiga severa o que empeora.

Si un paciente cumplió cualquiera de los criterios de transfusión durante el estudio, el investigador determinó el número apropiado de unidades de pRBC para transfundir. Se recomendó que la transfusión se realizara dentro de las 48 horas posteriores a la determinación de hemoglobina responsable de la transfusión. La administración de una transfusión, incluido el resultado de la hemoglobina y los síntomas que desencadenaron la transfusión, y el número de unidades transfundidas se documentaron en el eCRF.

Antes de la aleatorización y dentro de los 5 días previos a la administración del medicamento del estudio en el día 1, la hemoglobina de cada paciente fue evaluada por un laboratorio local o central. Si en ese momento el valor de hemoglobina del paciente cumplía con estas pautas de transfusión, el paciente fue transfundido con pRBC a un nivel de hemoglobina por encima del umbral de transfusión para ser elegible para la aleatorización. El valor de la hemoglobina posterior a la transfusión del paciente fue confirmado por el laboratorio local o central para estar por encima del umbral de transfusión.

A. LDH y otros parámetros de laboratorio relacionados con enfermedades

Se recogieron muestras de sangre y orina. Los siguientes parámetros de laboratorio relacionados con la enfermedad se midieron durante el estudio: LDH, hemoglobina libre, sangre oculta, orina, C5 total, haptoglobina, recuento de reticulocitos, tamaño de clon RBC HPN evaluado por citometría de flujo de alta sensibilidad, concentración de dímero D, estimado de

tasa de filtración glomerular (calculada usando la fórmula Modificación de la dieta en la enfermedad renal), relación de creatinina:albúmina en la orina, y proteína C reactiva.

B. Medidas de resultado informadas por el paciente

Se administraron dos escalas de calidad de vida validadas a los pacientes antes de la administración del fármaco del estudio. La escala FAICT-Fatiga, Versión 4.0, es una colección de cuestionarios de calidad de vida relacionados con el manejo de los síntomas de fatiga debido a una enfermedad crónica. El FAICT-Fatiga es un cuestionario de 13 ítems que evalúa la fatiga autoinformada y su impacto en las actividades y funciones diarias durante los 7 días anteriores. Los pacientes puntúan cada ítem en una escala de 5 puntos: 0 (en absoluto) a 4 (mucho). Las puntuaciones totales oscilan entre 0 y 52, con una puntuación más alta que indica una mejor calidad de vida.

El Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) - Escala Core 30 (QLQ-C30), Versión 3.0, es un cuestionario desarrollado para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. El cuestionario incluye las siguientes subescalas: estado de salud global, escalas funcionales (funcionamiento físico, funcionamiento de roles, funcionamiento emocional, funcionamiento cognitivo y actividad social), escalas de síntomas (fatiga, náuseas y vómitos y dolor) y elementos únicos (disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades financieras). Contiene treinta preguntas relacionadas con la calidad de vida, con las primeras 28 preguntas calificadas en una escala de 4 puntos (1 = nada a 4 = mucho) y las últimas 2 preguntas que analizan la salud general del paciente y la calidad de vida calificada en una escala de 1 (muy pobre) a 7 (excelente). Cada subescala tiene un rango de 0 a 100%, con un puntaje alto que representa un nivel de respuesta más alto. Por lo tanto, una puntuación alta para una escala funcional representa un alto nivel de funcionamiento, pero una puntuación alta para una escala de síntomas representa un alto nivel de sintomatología/problema.

Los pacientes completaron dos cuestionarios adicionales para evaluar la carga de la enfermedad. Estos cuestionarios se administraron a los pacientes antes de infundir el fármaco del estudio. El cuestionario de síntomas de la HPN enumera los siguientes síntomas: decoloración amarilla de los ojos, decoloración de la orina, dolor en el pecho, dificultad para respirar, dolor de cabeza, fatiga, dolor abdominal, confusión, disfunción eréctil, dificultad para tragar y otros. Los pacientes indican si han experimentado cada uno de los síntomas en la última semana y, de ser

así, califican la frecuencia (escala de 4 puntos que varía de rara vez a casi constante), la gravedad (escala de 4 puntos que varía de leve a muy grave) y grado de angustia/molestia asociada con él (escala de 5 puntos que varía de nada a mucho).

El Cuestionario de utilización de recursos le pide a los pacientes que proporcionen la cantidad de veces durante el último mes que visitaron a su proveedor de atención médica principalmente para el tratamiento de su HPN (excluyendo las visitas de estudio especificadas por el protocolo), que fueron a una sala de urgencias principalmente para el tratamiento de su HPN, que ingresaron en un hospital principalmente para el tratamiento de HPN, tuvieron orina oscura y/o faltaron al trabajo como resultado de los síntomas de la HPN.

C. Eventos vasculares adversos mayores

Los eventos vasculares adversos mayores (MAVE) se evaluaron como parte de la evaluación planificada de eventos adversos (EA). La descripción del MAVE, el sitio anatómico, el método de diagnóstico (p. ej., resonancia magnética, ultrasonido, angiografía), la fecha del diagnóstico y la fecha de resolución (o en curso) se recopilaron en el eCRF como parte del historial médico del paciente (antes de línea basal) y durante el estudio.

Un MAVE se define de la siguiente manera:

- a) Tromboflebitis/trombosis venosa profunda
- b) Embolia pulmonar
- c) Infarto de miocardio
- d) Ataque isquémico transitorio
- e) Angina inestable
- f) Trombosis de la vena renal
- g) Oclusión vascular periférica aguda.
- h) Trombosis o infarto de la vena mesentérica/visceral
- i) Trombosis o infarto arterial mesentérico/visceral
- j) Trombosis de la vena hepática/porta (síndrome de Budd-Chiari)
- k) Oclusión arterial cerebral/accidente cerebrovascular
- l) Oclusión venosa cerebral
- m) Trombosis arterial renal
- n) Gangrena (no traumática; no diabética)

- o) Amputación (no traumática; no diabética)
- p) Trombosis dérmica
- q) Otro, especifique

D. Eventos vasculares adversos mayores

Se realizó una revisión de los parámetros demográficos, incluyendo la edad, el género, la raza y el origen étnico. Se tomó y documentó un historial médico completo. Se registraron el peso y la altura. La altura se midió solo en el cribado.

El historial médico de la HPN del paciente, incluido el inicio del primer síntoma de HPN, la fecha de diagnóstico, el tamaño del clon de la HPN, las transfusiones de pRBC y el historial de cualquier MAVE, se documentaron en la visita de detección.

El historial médico del paciente, incluidas las afecciones/trastornos previos y concomitantes y el historial de transfusiones, se registraron en la visita de detección. También se registró el uso de medicamentos (recetados o de venta libre, incluidas vitaminas y/o suplementos herbales) durante los 28 días (o 3 años para la documentación de la vacunación meningocócica) antes del inicio de la detección, además de la vacunación meningocócica.

El examen físico incluyó las siguientes evaluaciones: apariencia general; piel; cabeza, oreja, ojo, nariz y garganta; cuello; ganglios linfáticos; pecho; corazón; cavidad abdominal; extremidades; sistema nervioso central; y sistema musculoesquelético. Un examen físico abreviado consistió en un examen relevante del sistema corporal basado en el juicio del investigador y los síntomas del paciente.

Las mediciones de signos vitales se tomaron después de que el paciente estuvo descansando durante al menos 5 minutos, e incluyeron presión arterial sistólica y diastólica (PA; milímetros de mercurio [mmHg]), frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura oral o timpánica (grados Celsius [°C] o grados Fahrenheit [°F]).

Se realizaron muestras de suero de embarazo, hematología, química, coagulación y análisis de orina. Se recogieron muestras para evaluaciones de laboratorio antes de cada administración de fármacos del estudio. Si se sospecha un evento de hemólisis avanzada, se realiza una visita no programada en la que el laboratorio central recolecta una muestra para el análisis de LDH y PK/PD.

Se anticipó que algunos valores de laboratorio estarían fuera del rango de valores normales debido a la enfermedad subyacente. Los investigadores utilizaron su juicio médico al evaluar la importancia clínica de estos valores. La importancia clínica se define como cualquier variación en las mediciones de laboratorio que tenga relevancia médica y que resulte en un cambio en la atención médica. Si se observaron cambios de laboratorio clínicamente significativos con respecto al valor basal, los cambios se documentaron como EA en el eCRF EA. El investigador también evaluó la relación con el tratamiento del estudio para todos los valores fuera de rango clínicamente significativos. El investigador continuó monitoreando al paciente a través de evaluaciones de laboratorio adicionales hasta que (1) los valores volvieron al rango normal o al nivel de referencia, o (2) a juicio del investigador, los valores que estaban fuera del rango normal no estaban relacionados con la administración de estudiar medicamentos u otros procedimientos específicos del protocolo.

Se analizaron muestras de sangre para determinar los parámetros químicos del suero. La bilirrubina indirecta se calcula a partir de los valores de bilirrubina total y directa; por lo tanto, los resultados indirectos de la bilirrubina no estarán disponibles si la bilirrubina directa está por debajo del límite de cuantificación. Los niveles séricos de FSH se midieron durante la detección de pacientes femeninas posmenopáusicas para confirmar su estado posmenopáusico. Se realizaron evaluaciones químicas. La tasa de filtración glomerular estimada se calculó utilizando la fórmula Modificación de la dieta en la enfermedad renal, para todas las visitas en las que se recogieron las químicas del suero. Se analizaron muestras de sangre para los parámetros de coagulación.

Se analizaron muestras de orina. Se realizó un examen microscópico de las muestras de orina si los resultados del análisis macroscópico eran anormales. También se analizaron muestras de orina para medir las proteínas y la creatinina con el fin de calcular la relación proteína/creatinina en la orina.

La prueba de VIH para el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y el virus de inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) se requiere para todos los pacientes antes de la inscripción. Los pacientes VIH positivos conocidos no fueron incluidos.

Para cada paciente, se recolectaron ECG digitales individuales de 12 derivaciones. Los pacientes deben estar en decúbito supino durante aproximadamente 5 a 10 minutos antes de la

recolección de ECG y permanecer en decúbito supino pero despiertos durante la recolección de ECG.

Se recogieron muestras de sangre para evaluar la presencia y el título de ADA para ALXN1210 o eculizumab en suero antes de la administración del fármaco del estudio. Si los resultados de la prueba fueron positivos, la prueba se repitió cada 3 meses hasta que los resultados se volvieron negativos o se estabilizaron, según el título medido y las evaluaciones de seguridad. Se realizó una caracterización adicional de las respuestas de anticuerpos según sea apropiado, incluyendo anticuerpos de unión y neutralización, PK/PD, seguridad y actividad de ALXN1210 o eculizumab.

Un EA es cualquier acontecimiento médico desagradable en un paciente al que se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo desfavorable o involuntario (por ejemplo, un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un medicamento, independientemente de que se considere relacionado con el medicamento.

Situaciones en las que no ocurrió un incidente médico desagradable (por ejemplo, hospitalización por cirugía electiva si se planificó antes del inicio del estudio, ingresos por razones sociales o por conveniencia) y fluctuaciones diarias anticipadas de enfermedades preexistentes) o las condiciones presentes o detectadas al comienzo del estudio que no empeoran no fueron EAs.

La falta de efecto del fármaco no es un EA en estudios clínicos, porque el propósito del estudio clínico es establecer el efecto del fármaco.

Un error de medicación (incluido el uso indebido, abuso y sobredosis intencional del producto) o un uso diferente al que se define en el protocolo no se considera un EA a menos que haya un incidente médico desagradable como resultado de un error de medicación.

Los casos de embarazo que ocurren durante la exposición materna o paterna al producto en investigación se informaron dentro de las 24 horas posteriores al conocimiento del investigador/sitio. Los datos sobre el resultado fetal y la lactancia materna se recopilan para informes regulatorios y evaluación de seguridad.

Los eventos adversos se registraron desde el momento del consentimiento firmado. Un EA informado después del consentimiento informado, pero antes de la administración de medicamentos del estudio se considera un EA previo al tratamiento.

Se sabe que la inhibición de C5 aumenta la susceptibilidad a las infecciones causadas por bacterias encapsuladas, particularmente *N. meningitidis*. Los siguientes eventos fueron riesgos importantes identificados en este estudio: infecciones meningocócicas, sepsis, infecciones graves, infección por *Aspergillus* y reacciones a la infusión. Los eventos adicionales de interés en este estudio incluyeron los siguientes: reacciones adversas cutáneas graves, trastornos cardíacos (incluida la fibrilación ventricular) y angioedema.

La gravedad de los EA se calificó utilizando Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE), versión 4.03 o superior. Se proporcionó una escala de calificación (gravedad) para cada término de EA. Cada término CTCAE es un término de nivel más bajo (LLT, siglas en inglés) según el Diccionario médico para actividades reguladoras (MedDRA®). Cada LLT se codifica con un término preferido de MedDRA (PT).

El grado se refiere a la gravedad de la EA. El CTCAE asigna un grado de 1 a 5, con descripciones clínicas únicas de gravedad para cada EA (Tabla 9).

Tabla 9: Escala de calificación de gravedad de eventos adversos

Grado	Descripción
Grado 1	Leve; asintomático o síntomas leves; observaciones clínicas o diagnósticas solamente; intervención no indicada
Grado 2	Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitar las actividades instrumentales apropiadas para la edad de la vida diaria (AVD) ^a
Grado 3	Grave o medicamento significativo, pero no inmediatamente mortal; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; incapacitante limitación del autocuidado ADL ^b
Grado 4	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada.
Grado 5	Muerte relacionada con EA.

Abreviaturas: ADL = actividades de la vida diaria; EA = evento adverso

^a ADL instrumental se refiere a preparar comidas, comprar comestibles o ropa, usar el teléfono, administrar dinero, etc.

^b La ADL de autocuidado se refiere a bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no estar en cama.

Un investigador debe haber proporcionado una evaluación de causalidad (no relacionada, improbable, posible, probable o definitiva) para todos los EA (tanto graves como no graves) basada en el juicio médico del investigador y los síntomas observados asociados con el evento (Tabla 10). Esta evaluación se registró en el eCRF y en cualquier formulario adicional, según corresponda.

Tabla 10: Descripciones de la evaluación de causalidad

Evaluación	Descripción
No relacionado/no conectado	Sugiere que no existe una asociación causal entre el producto en investigación y el evento informado.
Poco probable relacionado	Sugiere que el cuadro clínico es altamente consistente con una causa diferente al producto en investigación, pero la atribución no puede hacerse con absoluta certeza y una relación entre el producto en investigación y el EA no puede excluirse con total confianza.
Posiblemente relacionado	Sugiere que el tratamiento con el producto en investigación puede haber causado o contribuido al EA (es decir, el evento sigue una secuencia temporal razonable desde el momento de la administración del medicamento y/o sigue un patrón de respuesta conocido al producto en investigación, pero también podría haberse producido por otros factores).
Probablemente relacionado	Sugiere que existe una secuencia temporal razonable del evento con la administración del producto en investigación y la probable asociación causal del evento con el producto en investigación. Esto se basa en la acción farmacológica conocida del producto en investigación, las reacciones adversas conocidas o previamente reportadas al producto en investigación o la clase de medicamentos, o el juicio basado en la experiencia clínica del investigador.
Definitivamente relacionado	Relación temporal con el producto en investigación, otras afecciones (enfermedad concurrente, reacción simultánea a la medicación o progresión/expresión del estado de la enfermedad) no parecen explicar el evento, corresponde con el perfil farmacéutico conocido, mejora en la interrupción, reaparición en el nuevo desafío.

Un evento adverso grave (SAE, siglas en inglés) es cualquier evento médico desfavorable que resulta en la muerte, pone en peligro la vida (es decir, el paciente estaba en riesgo de muerte en el momento del evento), requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, resulta en discapacidad/incapacidad persistente o significativa, y/o es una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

Los eventos médicos importantes que pueden no provocar la muerte, poner en peligro la vida de inmediato o requerir hospitalización podrían considerarse un evento adverso grave cuando, según el criterio médico apropiado, podrían haber puesto en peligro al paciente o haber requerido una intervención para prevenir uno de los resultados enumerados encima.

Las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas (SUSAR, siglas en inglés) fueron eventos graves que no estaban incluidos en el IB y que el investigador identifica como relacionados con el producto o procedimiento de investigación.

Todos los EA (graves y no graves) se obtuvieron de la firma del ICF hasta 56 días después de la última dosis del fármaco del estudio para pacientes con TE, o hasta 56 días después de la última dosis del fármaco del estudio para pacientes que completaron el estudio.

7. Farmacocinética y farmacodinámica

Se recogieron muestras de sangre para determinar las concentraciones del fármaco en suero y las evaluaciones de DP antes y después de la administración del fármaco del estudio. Se registraron la fecha y hora reales (24 horas de reloj) de cada muestreo. El número de puntos de tiempo de muestreo PK para cualquier paciente dado no excedió el número de puntos de tiempo planificado actualmente; en caso de hemólisis avanzada, se requirió una muestra adicional de PK/PD.

Las muestras de sangre para la evaluación de PK y PD se recogieron del brazo opuesto al brazo utilizado para infundir las drogas.

Las evaluaciones para PK/PD fueron las siguientes: cambio en la concentración sérica de ALXN1210 y eculizumab con el tiempo, cambio en la actividad hemolítica de cRBC con el tiempo (exploratorio), y cambio en las concentraciones de C5 libre y total a lo largo del tiempo.

8. Métodos estadísticos y análisis planificados

Todos los datos recopilados se presentan en tabulaciones resumidas. Todos los datos, así como cualquier resultado derivado de los datos, se presentan en listados detallados de datos. También se proporcionaron gráficas, cuando fue apropiado. Todos los análisis se realizaron con la versión SAS®, versión 9.4 o superior (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE. UU.) u otro software estadístico validado. Las variables continuas se resumieron utilizando estadísticas descriptivas, que incluyen el número de observaciones y valores medios, desviaciones estándar, mediana, mínimo y máximo. Las variables categóricas se resumieron por conteos de frecuencia y porcentaje de pacientes. Todas las pruebas estadísticas realizadas se basaron en un nivel de significación del 5% a 2 lados, a menos que se especifique lo contrario. Antes de finalizar y bloquear la base de datos, todas las decisiones relacionadas con la inclusión o exclusión de datos del análisis para cada paciente fueron determinadas por personal médico y estadístico apropiado. Todas y cada una de las exclusiones se documentaron en los listados de pacientes.

Los detalles de los análisis estadísticos descritos a continuación se especificaron en un Plan de análisis estadístico (SAP, siglas en inglés) separado antes del bloqueo y análisis de la base de datos. Cualquier cambio en los métodos de análisis de datos descritos en el protocolo requiere una enmienda solo si cambia los objetivos primarios o secundarios clave o la conducta del estudio. Cualquier otro cambio en los métodos de análisis de datos descritos en el protocolo o SAP, y la justificación para realizar el cambio, se describe en el informe del estudio clínico (CSR, siglas en inglés). Se realizaron análisis exploratorios adicionales de los datos según se consideró apropiado.

Se produjo una CSR basada en los datos de eficacia, seguridad, PK y PD recopilados hasta el final del período de tratamiento aleatorizado de 26 semanas (Día 183). Un CSR final para resumir los parámetros de eficacia, seguridad, PK y PD a largo plazo se produjo al finalizar el estudio.

Aproximadamente 246 pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir ALXN1210 (N = 107) o eculizumab (N = 107) para garantizar al menos 193 pacientes evaluables (se supone que no hay más de un 10% de tasa de abandono). La estimación del tamaño de la muestra se basó en un diseño de no inferioridad que compara a los pacientes tratados con ALXN1210 con los tratados con eculizumab. Los criterios de valoración coprimarios de hemólisis medidos directamente por la normalización de LDH (LDH-N) desde el día 29 hasta el día 183 y la proporción de pacientes que lograron evitar la transfusión (AT) hasta el día 183 se usaron para evaluar la no inferioridad. El tamaño de la muestra se basa en el punto final que requiere el mayor número de pacientes.

Para el criterio de valoración coprimario de LDH-N, usando un margen de no inferioridad (NIM, siglas en inglés) basado en el beneficio relativo de eculizumab con respecto al placebo de 0,39 y un error tipo I de 2,5% en un lado, un mínimo de 142 pacientes proporciona una potencia del 80% para demostrar la no inferioridad de ALXN1210 a eculizumab. El NIM se determinó en base a un estudio aleatorizado controlado con placebo (Hillmen P., et al., *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355: 1233-1243) que mostró un beneficio relativo de eculizumab sobre placebo con una probabilidad relación de 6.5. Esto se basó en varios factores. Como la LDH basal es un predictor de la tasa de normalización, para preservar el supuesto de constancia la tasa de LDH-N se calculó ajustada a la LDH-N basal observada de los datos actuales de las Fases 1b y 2 de ALXN1210. La estimación de LDH-N para eculizumab se calculó entonces como un promedio

ponderado de las proporciones de LDH-N desde el día 29 hasta el día 183, para ser coherente con el plan de análisis propuesto para este estudio. Como la proporción de LDH-N para los pacientes tratados con placebo fue del 0% en todas las visitas, se utilizó el límite superior del IC del 95% para poder calcular una tasa de probabilidad. La estimación final del beneficio se basó en una proporción de LDH-N del 42% para los pacientes tratados con eculizumab y del 10% para el placebo. Una opción tradicional de NIM es aquella con una pérdida de beneficio de $\leq 50\%$ que resulta en un NIM de una razón de probabilidades de 0.39. El cálculo de NIM sigue a Ng TH (*Statist. Med.* 2008; 27: 5392-5406) en el que el NIM viene dado por $1/\{OR^{0.5}\}$ donde OR representa la razón de posibilidades de eculizumab en comparación con placebo y está dado por $[0.42/(1-0.42)]/[0.1/(1-0.1)]$, y 0.5 es la fracción de beneficio a preservar. Este enfoque elige el NIM en la escala de probabilidades de registro, como se describe en la Sección IV de la Guía de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de 2010 para la industria: Ensayos clínicos de no inferioridad. Si bien se podrían utilizar enfoques más conservadores para la construcción del NIM, como el uso del límite inferior del IC del 95% para eculizumab, el tamaño de muestra estimado resultante hace que este estudio sea inviable desde el punto de vista operacional a la luz de la rareza de la HPN y la escasez de pacientes sin tratamiento previo con eculizumab.

Para el otro criterio de valoración coprimario de la proporción de pacientes que no recibieron ninguna transfusión hasta el día 183, utilizando un NIM de -20% y un error tipo I de 2.5% de un lado, un mínimo de 193 pacientes proporciona un poder del 80% para demostrar la no inferioridad entre los brazos de tratamiento. El NIM se determinó con base en el Registro global de HPN para pacientes tratados con eculizumab que se inscribieron en el registro en 2012 o más tarde (Procedimiento de variación Soliris Tipo II No. EMEA/H/C/000791/II/66). El historial de transfusión es un predictor de la transfusión en tratamiento, por lo que, para preservar el supuesto de constancia, el NIM se evaluó en función de los datos disponibles de pacientes tratados y no tratados en proporción a las expectativas de inscripción en el estudio actual. Los pacientes tratados con eculizumab (tasa de TA del 57.1%) mostraron un beneficio sobre los pacientes no tratados (tasa de TA del 18.6%) con una diferencia de aproximadamente el 40% (38.5%) después del ajuste por antecedentes de transfusiones 12 meses antes de la inscripción. El ajuste proviene de una proporción esperada de pacientes sin antecedentes de transfusiones de no

más del 20%. La inscripción de pacientes para este estudio tiene un límite del 20% para pacientes sin antecedentes de transfusiones para garantizar que se cumpla la constancia.

Una opción tradicional de NIM es aquella con una pérdida de beneficio de $\leq 50\%$, lo que da un NIM de aproximadamente -20%. Se puede usar un NIM más conservador utilizando el límite inferior del IC del 95% para la diferencia en las tasas, pero el tamaño de muestra estimado resultante hace que el estudio sea inviable desde el punto de vista operacional a la luz de la rareza de la HPN y la escasez de pacientes sin tratamiento previo con eculizumab con y sin antecedentes de transfusiones. Además, dada la proporción de pacientes con AT observada en los resultados preliminares del programa de Fase 1b/2, se puede demostrar la no inferioridad con NIM más conservadores para el tamaño de muestra dado con pérdida limitada de potencia.

Debido a que la estimación del tamaño de la muestra basada en LDH-N es menor que la basada en la TA (Tabla 11), la estimación final del tamaño de la muestra seleccionada para este estudio se basó en el punto final de la TA. Ajustando una posible tasa de abandono del 10%, aproximadamente 246 pacientes se inscribieron en este estudio.

Tabla 11: Resumen de los parámetros utilizados en la estimación del tamaño de la muestra con puntos finales coprimarios

Parámetros	Normalización LDH (LDH-N)	Evitación de transfusiones (TA, siglas en inglés)
Poder	80%	80%
Error tipo I	1 cara 0.025	1 cara 0.025
Margen de no inferioridad	0.39	-0.20
Proporción de asignación	1:1	1:1
Respuesta media de eculizumab	0.42a	0.57b
Desviación estándar de la respuesta de eculizumab	NA	NA
Diferencia de tratamiento supuesta	1	0
Tamaño de muestra estimado (SS)	142	193
SS ajustado para abandonos del 10%	158	214

Nota: Paquete de software: Hintze, J. (2011). PASO 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, EE. UU. www.ncss.com.

a. Tasa de respuesta del estudio TRIUMPH ajustada para LDH basal.

b. Tasa de respuesta del Registro Global de HPN ajustada para antecedentes de transfusión.

Los análisis de eficacia se realizaron sobre el Conjunto de análisis completo (FAS, siglas en inglés). Los análisis de punto final de eficacia coprimaria, así como los análisis de punto final secundario clave, se realizaron en el conjunto Por Protocolo (PP). El FAS es la población

primaria para todos los análisis de eficacia. El FAS incluye a todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de ALXN1210 o eculizumab y tienen al menos 1 evaluación de eficacia después de la primera perfusión.

El conjunto PP, que se finaliza antes del bloqueo de la base de datos, consiste en pacientes con SAF que cumplen con todos los siguientes criterios:

- a) No omitieron ninguna dosis de ALXN1210 o no más de 1 dosis de eculizumab durante el período de tratamiento aleatorizado de 26 semanas
- b) Cumplieron los criterios de inclusión # 2, 3 y 4
- c) No cumplieron con los criterios de exclusión # 1, 2, 3 o 4
- d) Nunca recibieron el tratamiento aleatorizado incorrecto
- e) Siguiéron las pautas de transfusión especificadas en el protocolo

Los análisis de seguridad se realizaron en el Conjunto de seguridad, definido como todos los pacientes que reciben al menos 1 dosis del fármaco del estudio. Se realizaron análisis farmacocinéticos y de DP en todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio y que tuvieron datos evaluables de PK y PD.

Las características demográficas y basales de los pacientes, incluidos el historial médico y el historial de transfusiones, se resumieron por grupo de tratamiento y en general para los conjuntos de FAS, seguridad y PP. No se hicieron comparaciones estadísticas formales.

Todos los pacientes se incluyeron en los resúmenes de disposición del paciente, que describen la frecuencia y el porcentaje de pacientes examinados y tratados y que completaron o interrumpieron el estudio, junto con el motivo de la interrupción, por grupo de tratamiento. Se identificaron todos los pacientes que abandonaron el estudio y se informó el alcance de su participación en el estudio. Si se conoce, se da una razón para su interrupción. El número de pacientes que fueron tratados, descontinuaron el tratamiento (junto con el motivo de la interrupción del tratamiento), ingresaron al Período de extensión y descontinuaron el Período de extensión (junto con el motivo de la interrupción) fueron tabulados por grupo de tratamiento y en general.

El uso de medicamentos anteriores y concomitantes de cada paciente se codificó utilizando el Diccionario de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, y se resume la frecuencia y el porcentaje de medicamentos concomitantes. Los medicamentos se resumieron según la clase Anatómica-Terapéutica-Química (ATC, siglas en inglés) y el nombre del fármaco

preferido utilizando conteos de frecuencia y porcentajes de pacientes en los conjuntos FAS, Seguridad y PP.

Los puntos finales de eficacia coprimaria fueron 1) la diferencia entre los grupos de tratamiento en la proporción de pacientes que alcanzaron TA hasta el día 183, y 2) el efecto relativo entre los tratamientos en LDH-N desde el día 29 hasta el día 183, expresado como una tasa de probabilidad.

La evitación de la transfusión se logra solo en aquellos pacientes que no recibieron una transfusión y no cumplieron con las pautas de transfusión especificadas en el protocolo. El porcentaje de pacientes que alcanzan TA con IC del 95% se calcula en el día 183 para los grupos de tratamiento ALXN1210 y eculizumab y los estratos de aleatorización. Se calcula una diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzan TA en los 2 grupos de tratamiento entre ALXN1210 y los grupos de tratamiento con eculizumab, junto con un IC del 95% para la diferencia. La diferencia entre los grupos de tratamiento ALXN1210 y eculizumab se calcula como una combinación ponderada de las diferencias entre los grupos de tratamiento ALXN1210 y eculizumab dentro de los grupos de estratificación (utilizando Mantel-Haenszel). El IC del 95% para la diferencia entre los grupos de tratamiento con ALXN1210 y eculizumab se calcula utilizando el método de intervalo de confianza estratificado de Newcombe.

La LDH-N se analizó utilizando un enfoque de ecuación de estimación generalizada (GEE, siglas en inglés) que explica las medidas repetidas de LDH-N en cada visita (Liang K-Y, et al., *Biometrika*. 1986; 73 (1): 13-22). El enfoque GEE proporciona tasa de probabilidades e IC del efecto del tratamiento mientras controla la correlación entre las visitas de un paciente determinado y otros factores de referencia. La LDH-N desde el día 29 hasta el día 183 se usa como la variable dependiente y se incluyen una variable indicadora para el tratamiento, el historial de transfusión (como una variable categórica basada en los niveles del factor de estratificación) y el nivel basal de LDH (como una variable continua) en el modelo, como variables explicativas. La correlación intrapaciente supone una estructura autorregresiva de primer orden que supone que la correlación más alta es entre las visitas más cercanas en el tiempo. El día 29 fue la primera evaluación programada después del inicio de la dosificación de mantenimiento, y la experiencia con eculizumab y los datos de la fase 1b/2 ALXN1210 demuestran una supresión casi máxima de LDH a las 4 semanas de tratamiento. Los resultados del modelo se presentaron como tasa de probabilidades con intervalos de confianza del 95%.

Para concluir que ALXN1210 no es inferior al eculizumab, ambos puntos finales coprimarios se necesitan individualmente para demostrar la no inferioridad. Si el límite inferior del IC del 95% para la diferencia (ALXN1210-eculizumab) fue mayor que el NIM de -20% para TA y el límite inferior del IC del 95% para la razón de probabilidad de ALXN1210 en comparación con eculizumab fue mayor que el NIM de 0.39 para LDH-N, entonces se concluyó que el tratamiento con ALXN1210 no es inferior al eculizumab. Si se cumple la no inferioridad para ambos puntos finales coprimarios y se observa un efecto mayor para ALXN1210 en cualquiera de los puntos finales coprimarios, entonces la superioridad se evaluó utilizando un enfoque de comparación múltiple de Hochberg.

Los 4 puntos finales de eficacia secundarios clave se resumieron por estratos de aleatorización y por grupo de tratamiento al inicio del estudio, y en las visitas de estudio donde se recogieron estas evaluaciones durante el período de tratamiento aleatorizado de 26 semanas. El cambio en la FAICT-Fatiga (y el cambio porcentual en LDH) desde el inicio hasta la semana 26 se analiza utilizando un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM; ver, por ejemplo, Mallinckrodt CH, et al., *J. Biopharm. Stat.* 2001; 11: 9-21 y Mallinckrodt CH, et al., *Clinical Trials*. 2004; 1: 477-489) con los efectos fijos y categóricos del tratamiento, los indicadores de aleatorización de estratificación del historial de transfusiones (0, 1 a 14, o > 14 unidades de pRBC en el año anterior a la primera dosis del fármaco del estudio) y los niveles de detección de LDH ($1.5 \leq \text{LDH} < 3 \times \text{ULN}$ o $\text{LDH} \geq 3 \times \text{ULN}$), visita de estudio y visita de estudio por interacción del grupo de tratamiento, así como las covariables fijas continuas de línea de base FAICT-Fatiga (o LDH) y línea de base FAICT-Fatiga (o LDH) por interacción de visita como covariables. Para el cambio porcentual en LDH, se incluye el nivel basal de LDH como variable continua. La aproximación de Kenward-Roger se usa para estimar los grados de libertad del denominador. Se calcula una diferencia entre los grupos de tratamiento ALXN1210 y eculizumab junto con un IC del 95% a 2 lados.

Para la hemólisis de progreso y la hemoglobina estabilizada, se empleó el mismo enfoque utilizado para TA. Estos puntos finales secundarios clave se probaron de forma jerárquica siempre que se declarara la no inferioridad para los puntos finales coprimarios. Si se estableció la no inferioridad para un punto final secundario clave y se observa un efecto mayor para ALXN1210, entonces se evaluó la superioridad utilizando una prueba de 0.05 de 2 lados para cada parámetro.

Al realizar los análisis de los puntos finales de eficacia secundarios clave, se utilizó un procedimiento de prueba cerrada para que la falta de relevancia de una prueba impida la evaluación de las pruebas posteriores. Se calcularon las estimaciones y los IC para todos estos puntos finales de eficacia secundarios clave, independientemente de si la falta de importancia de una prueba impide la evaluación de las pruebas posteriores. Si el límite superior del IC del 95% para la diferencia entre los grupos de tratamiento con ALXN1210 y eculizumab en el cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 26 en LDH fue menor que el NIM del 20%, entonces el ALXN1210 se declaró no inferior para este parámetro y el siguiente parámetro fue probado. Si el límite inferior del IC del 95% para la diferencia entre los grupos de tratamiento ALXN1210 y eculizumab en cambio con respecto al valor inicial en FAICT-Fatiga fue mayor que el NIM de -5, entonces el ALXN1210 se declaró no inferior para ese parámetro y se probó el siguiente. Si el límite superior del IC del 95% para la diferencia entre los grupos de tratamiento con ALXN1210 y eculizumab en la proporción de pacientes con hemólisis avanzada fue menor que el NIM del 20%, entonces el ALXN1210 se declaró no inferior para este parámetro y se probó el siguiente parámetro. Si el límite inferior del IC del 95% para la diferencia entre los grupos de tratamiento con ALXN1210 y eculizumab en la proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada fue mayor que el NIM de -20%, entonces el ALXN1210 se declaró no inferior para este parámetro. Debido al orden de prueba jerárquico que se especifica previamente, no fue necesario ajustar el error tipo I.

Los cambios desde el inicio en EORTC-QLQ-C30 se resumieron por grupo de tratamiento al inicio y en las visitas de estudio donde se recogieron estas evaluaciones. Los cambios desde el inicio en las manifestaciones clínicas de la HPN se resumieron por grupo de tratamiento y en las visitas de estudio donde se recogieron estas evaluaciones. El grupo de tratamiento mostró el número de MAVE emergentes del tratamiento (n) y el número de pacientes con eventos (n,%). El número total de unidades de pRBC transfundidas durante el tratamiento se resumió por grupo de tratamiento. Se produjeron curvas de Kaplan-Meier para ambos grupos de tratamiento y estimaciones del tiempo hasta la primera aparición de LDH-N desde que se produjo el primer fármaco del estudio. No se planea inferencia estadística de estos parámetros.

Todos los análisis de seguridad se realizaron para el conjunto de Seguridad, definido como todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de ALXN1210 o eculizumab. Hasta el día 183, los resultados de seguridad se informaron por grupo de tratamiento.

Se utilizaron las siguientes definiciones para los EA:

- a) Evento adverso previo al tratamiento: cualquier EA que comienza después de dar el consentimiento informado, pero antes de la primera infusión del fármaco del estudio
- b) Evento adverso emergente del tratamiento: cualquier EA que comienza durante o después de la primera infusión del fármaco del estudio.
- c) SAE emergente de tratamiento: una EA emergente de tratamiento (TEAE, siglas en inglés) que es grave.

Se resumieron la incidencia de TEAE, interrupciones debidas a TEAE, TEAE relacionados con medicamentos, TEAE durante la administración del fármaco en estudio, TEAE y SAE graves. Todos los EA se codificaron con MedDRA versión 18 o superior, y se resumieron por sistema de clasificación de órganos (SOC) y PT. Se proporcionaron listados detallados por paciente de TEAE, SAE, , TEAE relacionados, TEAE durante la administración del fármaco del estudio y las interrupciones debidas a TEAE. Los cambios adversos desde el inicio en los hallazgos del examen físico se clasificaron como EA y se analizaron en consecuencia.

Los signos vitales se resumieron descriptivamente en los puntos de tiempo basales y posbasales y para los cambios respecto al valor basal por grupo de tratamiento. Se proporcionaron listados de datos por paciente.

Los cambios en la química clínica, la hematología y los resultados del análisis de orina desde los puntos de tiempo de estudio basales hasta los post-basales se resumieron descriptivamente por grupo de tratamiento. Se presentaron tablas de turnos a lo largo del tiempo para todos los valores del laboratorio central, en su caso, utilizando los criterios de calificación de CTCAE v4.03. Se proporcionaron listados de pacientes con resultados anormales.

Se proporcionaron listados de datos por paciente de los parámetros de ECG. Los cambios desde el inicio en los intervalos de electrocardiograma (PR, RR, QT y QTcF) fueron proporcionados por el grupo de tratamiento. El intervalo QT se corrigió para la frecuencia cardíaca utilizando la fórmula de Fridericia (QTcF).

Los resultados de inmunogenicidad anormal, incluida la incidencia y los títulos de ADA para ALXN1210 o eculizumab, se resumieron en formato tabular por grupo de tratamiento. Se exploró la proporción de pacientes siempre positivos y la proporción de pacientes siempre negativos.

Los datos de concentración sérica individual para todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio (es decir, ALXN1210 o eculizumab) y que tenían datos de PK evaluables se usaron para derivar los parámetros de PK para ALXN1210 y eculizumab. Se construyeron gráficos de los perfiles medios de concentración sérica-tiempo. También se proporcionaron gráficos de perfiles de concentración sérica-tiempo para pacientes individuales. La administración de dosis real y los tiempos de muestreo se utilizaron para todos los cálculos. Se calcularon estadísticas descriptivas para los datos de concentración sérica en cada momento de muestreo, según corresponda. La evaluación de la población-PK se consideró utilizando los datos de este estudio o en combinación con los datos de otros estudios.

Se realizaron análisis de PD para todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de ALXN1210 o eculizumab y que tenían datos de PD evaluables. Se presentaron estadísticas descriptivas para todos los puntos finales de ALXN1210 y eculizumab PD en cada momento de muestreo. Los efectos de PD de ALXN1210 y eculizumab administrados por vía IV se evaluaron para valores absolutos y cambios, y para cambios porcentuales desde el inicio en las concentraciones séricas totales y libres de C5 y la hemólisis de cRBC a lo largo del tiempo, según corresponda.

EJEMPLO 2: Resultados del estudio de fase 3, aleatorizado, abierto, con control activo de ALXN1210 (Ravulizumab) versus Eculizumab en pacientes adultos con HPN no tratados previamente con inhibidores del complemento

El siguiente es un resumen de los datos obtenidos de un estudio clínico de fase 3 abierto y en curso realizado de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente en el Ejemplo 1. A continuación se presenta un resumen de los resultados de eficacia y seguridad.

1. Resumen del ensayo

Este ensayo clínico en fase III en humanos fue un estudio aleatorizado, abierto, controlado, activo, que comparó la no inferioridad de ALXN1210 versus Soliris® (eculizumab) en pacientes adultos con HPN que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor del complemento. El estudio incluyó a 246 pacientes en total. Un total de 244 pacientes completaron el estudio y fueron incluidos en este análisis por protocolo. Solo 2 sujetos interrumpieron durante el curso del estudio.

Este estudio de fase III cumplió su objetivo principal y demostró que ALXN1210 (ravulizumab) no era inferior a Soliris® (eculizumab). Específicamente, el estudio cumplió con los márgenes de no inferioridad (NIM) previamente designados para la normalización de LDH (LDH-N) y la evitación de transfusiones (TA) en un margen superior al 10% requerido por la FDA. Además, el punto final TA alcanzó NIM de menos del 5%. Mas aun, los 4 puntos finales secundarios clave favorecieron ALXN1210 y demostraron no inferioridad a Soliris® (eculizumab). La hemólisis de avanzada (BTH) también demostró una tendencia numérica que favoreció el ravulizumab a eculizumab en un 4% frente a un 10,7% respectivamente, pero no alcanzó la tabulación en este estudio ($p < 0,074$). La incidencia de hemólisis por penetración fue más de 2 veces mayor en el grupo Soliris® que en el grupo ALXN1210 y la diferencia se asoció con la inhibición subóptima de C5 en el grupo Soliris®, lo que sugiere que AXLN1210 reduce el riesgo de hemólisis por ruptura de un paciente a través de una constante completa inhibición de C5.

En resumen, Ravulizumab no fue estadísticamente y significativamente inferior a eculizumab tanto para los objetivos coprimarios como para todos los puntos finales clave secundarios: evitación de transfusiones (73.6% versus 66.1%; diferencia de 6.8% [IC 95%, -4.7, 18.1]), normalización LDH (53.6% versus 49.4%, tasa de probabilidad [1.19 (0.80, 1.77)]), reducción porcentual en LDH (76.8% versus 76.0%; diferencia [IC 95%], -0.83% [-5.2, 3.6]), cambio en el puntaje FAICT-Fatiga (7.1 versus 6.4; diferencia [IC 95%], 0.67 [-1.2, 2.6]), hemólisis avanzada (4.0% versus 10.7%; diferencia [IC 95%], -6.7% [-14.21, 0.18]) y estabilización de hemoglobina (68.0% versus 64.5%; diferencia [IC 95%], 2.9 [-8.8, 14.6]). Es importante destacar que el análisis de sensibilidad demostró resultados sólidos en todos los puntos finales de eficacia. Los datos se presentan en las figuras y tablas adjuntas y se analizan más detalladamente a continuación.

El diseño del estudio de no inferioridad que compara ALXN1210 y eculizumab se muestra en la Figura 1. El estudio compara un esquema de dosificación basado en el peso personalizado para ALXN1210 con el esquema de dosificación aprobado existente para eculizumab en HPN en un intento de mostrar la no inferioridad en pacientes con HPN previo al tratamiento con un inhibidor del complemento. La dosis elegida para ALXN1210 se basa en el peso y comprende una dosis de carga (2400 mg para pacientes ≥ 40 kg a < 60 kg, 2700 mg para pacientes ≥ 60 kg a < 100 kg, 3000 mg para pacientes ≥ 100 kg) en el día 1, seguida de dosis de

mantenimiento de ALXN1210 (3000 mg para pacientes ≥ 40 kg a < 60 kg, 3300 mg para pacientes ≥ 60 a < 100 kg, 3600 mg para pacientes ≥ 100 kg) el día 15 y a partir de entonces q8w. Ver la Figura 1. En contraste, la dosis de eculizumab comprende cuatro dosis de inducción de 600 mg en los días 1, 8, 15 y 22, seguidas de una dosis de mantenimiento de 900 mg administrados por vía intravenosa el día 29 y cada 2 semanas a partir de entonces. Ver la Figura 1.

El estudio inscribió a más pacientes de los planeados originalmente. Específicamente, 246 pacientes se inscribieron en el estudio y se asignaron al azar al grupo ALXN1210 o al grupo eculizumab. Ver la Figura 2. Un total de 39 sujetos fallaron el examen. De los 246 pacientes que ingresaron y completaron el período de tratamiento de 26 semanas, 243 continuaron con el estudio de extensión en curso. Consulte la Figura 2. Las características basales y la demografía de la población de estudio se muestran en la Figura 3.

Los 246 pacientes tratados (125 pacientes en el grupo ALXN1210 y 121 pacientes en el grupo eculizumab) se incluyeron en el FAS y el Conjunto de seguridad, como se establece en la Tabla 12. Dos pacientes fueron excluidos del Conjunto PP. Un paciente en el grupo ALXN1210 y un paciente en el grupo eculizumab cumplieron los criterios especificados por el protocolo para la transfusión de pRBC (hemoglobina ≤ 7 g/dL) pero no se transfundieron en ese momento o en ningún otro momento durante el Período de evaluación primaria. Aunque otros pacientes cumplieron con los criterios de transfusión en una visita en particular, pero no recibieron una transfusión, estos pacientes fueron incluidos en el PP Set porque recibieron al menos 1 transfusión de acuerdo con los criterios de transfusión.

Tabla 12: Conjuntos de datos de análisis (todos los pacientes aleatorizados)

	ALXN1210 n (%)	Eculizumab n (%)	Total n (%)
Número de pacientes aleatorizados.	125 (100)	121 (100)	246 (100)
Número de pacientes en el FAS	125 (100)	121 (100)	246 (100)
Número de pacientes excluidos del FAS	0	0	0
Número de pacientes en el conjunto de PP	124 (99.2)	120 (99.2)	244 (99.2)
Número de pacientes excluidos del conjunto PP	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Número de pacientes en el set de seguridad	125 (100)	121 (100)	246 (100)
Número de pacientes excluidos del conjunto de seguridad	0	0	0

	ALXN1210 n (%)	Eculizumab n (%)	Total n (%)
Número de pacientes en el conjunto de análisis PK	125 (100)	121 (100)	246 (100)
Número de pacientes excluidos del conjunto de análisis PK	0	0	0

Abreviaturas: FAS = Conjunto de análisis completo; PP = por protocolo

No hubo diferencias en la estratificación real en el momento de la aleatorización en comparación con la estratificación observada para los grupos LDH (LDH 1.5 a $<3 \times \text{ULN}$ versus $\text{LDH} \geq 3 \times \text{ULN}$) (ver Tabla 13). De los 44 pacientes estratificados a 0 unidades de pRBC, se observó que 1 paciente recibió 1 a 14 unidades de pRBC. De los 157 pacientes estratificados de 1 a 14 unidades de pRBC, se observó que 3 pacientes habían recibido > 14 unidades de pRBC. De los 45 pacientes estratificados a > 14 unidades de unidades de pRBC, se observó que 1 paciente recibió 1 a 14 unidades de pRBC.

Tabla 13: Grupos de estratificación en la aleatorización y observados (Conjunto de análisis completo)

Variable	ALXN1210 (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Total (N = 246)
Grupos de estratificación de LDH en la aleatorización, n (%)			
1.5 a $<3 \times \text{ULN}$	18 (14.4)	16 (13.2)	34 (13.8)
$\geq 3 \times \text{ULN}$	107 (85.6)	105 (86.8)	212 (86.2)
Grupos de estratificación LDH observado, n (%)			
1.5 a $<3 \times \text{ULN}$	18 (14.4)	16 (13.2)	34 (13.8)
$\geq 3 \times \text{ULN}$	107 (85.6)	105 (86.8)	212 (86.2)
Grupos de estratificación de pRBC en la aleatorización, n (%)			
0 unidad	23 (18.4)	21 (17.4)	44 (17.9)
1-14 unidades	79 (63.2)	78 (64.5)	157 (63.8)
> 14 unidades	23 (18.4)	22 (18.2)	45 (18.3)
Grupos de estratificación pRBC observada, n (%)			
0 unidad	22 (17.6)	21 (17.4)	43 (17.5)
1 a 14 unidades	80 (64.0)	76 (62.8)	156 (63.4)
> 14 unidades	23 (18.4)	24 (19.8)	47 (19.1)
Agrupaciones de estratificación generales en la aleatorización, n (%)			
pRBC = 0 unidad y LDH = 1.5 a $<3 \times \text{ULN}$	9 (7.2)	8 (6.6)	17 (6.9)
pRBC = 1 a 14 unidades y LDH = 1.5 a $<3 \times \text{ULN}$	6 (4.8)	6 (5.0)	12 (4.9)
pRBC > 14 unidades y LDH = 1.5 a $<3 \times \text{ULN}$	3 (2.4)	2 (1.7)	5 (2.0)

Variable	ALXN1210 (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Total (N = 246)
pRBC = 0 unidad y LDH $\geq 3 \times$ ULN	14 (11.2)	13 (10.7)	27 (11.0)
pRBC = 1 a 14 unidades y LDH $\geq 3 \times$ ULN	73 (58.4)	72 (59.5)	145 (58.9)
pRBC > 14 unidades y LDH $\geq 3 \times$ ULN	20 (16.0)	20 (16.5)	40 (16.3)
Grupos de estratificación observados en general, n (%)			
pRBC = 0 unidad y LDH = 1.5 a $<3 \times$ ULN	8 (6.4)	8 (6.6)	16 (6.5)
pRBC = 1 a 14 unidades y LDH = 1.5 a $<3 \times$ ULN	7 (5.6)	6 (5.0)	13 (5.3)
pRBC > 14 unidades y LDH = 1.5 a $<3 \times$ ULN	3 (2.4)	2 (1.7)	5 (2.0)
pRBC = 0 unidad y LDH $\geq 3 \times$ ULN	14 (11.2)	13 (10.7)	27 (11.0)
pRBC = 1 a 14 unidades y LDH $\geq 3 \times$ ULN	73 (58.4)	70 (57.9)	143 (58.1)
pRBC > 14 unidades y LDH $\geq 3 \times$ ULN	20 (16.0)	22 (18.2)	42 (17.1)

Nota: La línea de base se definió como el último valor no perdido antes de la primera dosis del fármaco del estudio. El ULN para LDH es 246 U/L.

Abreviaturas: LDH = lactato deshidrogenasa; pRBC = glóbulos rojos empaquetados; ULN = límite superior de lo normal

Las características basales de la enfermedad fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento (Tabla 14). En la población total, el tiempo medio desde el diagnóstico de HPN hasta el consentimiento informado fue de 6.6 años (mediana = 3.9 años).

Todos los pacientes tenían diagnóstico de HPN confirmado por citometría de flujo en el cribado. El tamaño medio total del clon de HPN RBC fue del 38,57%; el tamaño medio total del clon de granulocitos HPN fue del 84,74%, y el tamaño medio total del clon de monocitos HPN fue del 87,99%.

Tabla 14: Características de la enfermedad (conjunto de análisis completo)

Categoría de Variable	ALXN1210 (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Total (N = 246)
Edad (años) al diagnóstico de HPN			
n	123	118	241
Media (DE)	37.9 (14.90)	39.6 (16.65)	38.7 (15.77)
Mediana	34.0	36.5	35.0
Mínimo máximo	15, 81	13, 82	13, 82
Método de diagnóstico inicial de HPN, n (%)			
Citometría de flujo	94 (75.2)	96 (79.3)	190 (77.2)
Prueba de Ham	10 (8.0)	5 (4.1)	15 (6.1)
Prueba de hemólisis de sacarosa	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)

Otros a	21 (16.8)	18 (14.9)	39 (15.9)
Años desde el diagnóstico hasta el consentimiento informado			
n	123	118	241
Media (DE)	6.7 (8.14)	6.4 (7.54)	6.6 (7.84)
Mediana	3.8	3.9	3.9
Mínimo máximo	0, 41	0, 34	0, 41
Tamaño de clon de HPN al inicio			
Tamaño de clon HPN RBC tipo II (%)			
n	124	120	244
Media (DE)	12.36 (20.539)	13.70 (17.672)	13.02 (19.155)
Mediana	4.00	6.15	5.00
Mínimo máximo	0.1, 99.5	0.1, 95.3	0.1, 99.5
Tamaño de clon HPN RBC tipo III (%)			
n	124	120	244
Media (DE)	26.29 (17.246)	25.21 (16.944)	25.76 (17.071)
Mediana	26.35	21.20	24.10
Mínimo máximo	0.1, 82.0	0.4, 75.6	0.1, 82.0
Tamaño total de clon de HPN RBC (%)			
n	125	121	246
Media (DE)	38.40 (23.748)	38.74 (23.194)	38.57 (23.430)
Mediana	33.60	34.20	33.75
Mínimo máximo	3.0, 99.6	2.2, 98.0	2.2, 99.6
Tamaño total del clon de granulocitos de HPN (%)			
n	125	121	246
Media (DE)	84.22 (20.956)	85.28 (18.977)	84.74 (19.973)
Mediana	93.80	92.40	92.55
Mínimo máximo	4.2, 99.9	8.0, 100.0	4.2, 100.0
Tamaño total del clon de monocitos HPN (%)			
n	125	121	246
Media (DE)	86.86 (18.078)	89.15 (15.189)	87.99 (16.725)
Mediana	94.00	95.10	94.80
Mínimo máximo	8.5, 99.9	17.0, 99.9	8.5, 99.9

Nota: Tamaño total de clones de glóbulos rojos, granulocitos, monocitos = Suma de glóbulos rojos de tipo II y tipo III, tamaño de clones de granulocitos y monocitos, respectivamente. La línea de base se definió como el último valor no perdido antes de la primera dosis del fármaco del estudio.

^a La categoría de "Otros" incluyó la prueba de Coombs, la prueba de Flaer, los signos/síntomas clínicos (es decir, datos clínicos, presentación o diagnóstico), inmunofenotipaje, combinación

de métodos utilizados para el diagnóstico, prueba de fragilidad osmótica, diagnosticada en otro hospital y desconocida.

Abreviaturas: max = máximo; min = mínimo; SD = desviación estándar; HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna; RBC = glóbulo rojo

La inscripción en las 0 unidades anteriores del estrato de glóbulos rojos se cerró una vez que se alcanzó el límite del 20% especificado por el protocolo en la inscripción de pacientes con antecedentes de no transfusiones en el año anterior. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes (82.5%) tenían antecedentes de transfusiones de pRBC en el año anterior a la primera dosis del fármaco del estudio, como se establece en la Tabla 15. En la población total, se administró una media de 6.2 pRBC/transfusiones de sangre total y una media de 8.8 unidades fueron transfundidas durante los 12 meses previos a la primera dosis. El número de transfusiones y el número de unidades transfundidas fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento.

Tabla 15: Transfusiones de glóbulos rojos dentro de los 12 meses previos a la primera dosis (Conjunto de análisis completo)

Categoría de Variable	ALXN1210 (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Total (N = 246)
Número de pacientes con pRBC/transfusiones de sangre total dentro de los 12 meses previos a la primera dosis, n (%)	103 (82.4)	100 (82.6)	203 (82.5)
pRBC/transfusiones de sangre total dentro de los 12 meses previos a la primera dosis			
Total	677	572	1249
Media (DE)	6.6 (6.04)	5.7 (5.53)	6.2 (5.80)
Mediana	4.0	3.0	4.0
Mínimo máximo	1, 28	1, 28	1, 28
Unidades de pRBC/sangre completa transfundidas dentro de los 12 meses previos a la primera dosis			
Total	925	861	1786
Media (DE)	9.0 (7.74)	8.6 (7.90)	8.8 (7.81)
Mediana	6.0	6.0	6.0
Mínimo máximo	1, 44	1, 32	1, 44

Abreviaturas: max = máximo; min = mínimo; pRBC = glóbulos rojos empaquetados; SD = desviación estándar

Según lo requerido por el protocolo, todos los pacientes tenían al menos 1 síntoma asociado a la HPN al inicio del estudio. Los tipos de síntomas de HPN que los pacientes experimentaron antes del consentimiento informado fueron similares entre los grupos de tratamiento, siendo los más comunes (> 20% de todos los pacientes) fatiga o astenia (debilidad

generalizada), orina roja u oscura, falta de aliento (disnea), ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos), dolor abdominal y síntomas relacionados con el SNC, como dolor de cabeza, mareos o dificultad para concentrarse.

En la población total, el 98.0% de los pacientes habían documentado afecciones asociadas a la HPN que fueron diagnosticadas antes del consentimiento informado, como se muestra en la Tabla 16. La mayoría (84.6%) de los pacientes tenían un diagnóstico previo de anemia; el 32.1% de los pacientes tenía anemia aplásica, el 12.2% de los pacientes tenía antecedentes de insuficiencia renal y el 5.3% de los pacientes tenía síndrome mielodisplásico.

Tabla 16: Condiciones asociadas a la HPN diagnosticadas en cualquier momento antes del consentimiento informado (Conjunto de análisis completo)

Condiciones asociadas a HPN, n (%)	ALXN1210 (N=125)	Eculizumab (N=121)	Total (N=246)
Pacientes con cualquier condición de HPN antes del consentimiento informado	121 (96.8)	120 (99.2)	241 (98.0)
Anemia	103 (82.4)	105 (86.8)	208 (84.6)
Hematuria o hemoglobinuria	81 (64.8)	75 (62.0)	156 (63.4)
Anemia aplásica	41 (32.8)	38 (31.4)	79 (32.1)
Insuficiencia renal	19 (15.2)	11 (9.1)	30 (12.2)
Síndrome mielodisplásico	7 (5.6)	6 (5.0)	13 (5.3)
Complicación del embarazo	3 (2.4)	4 (3.3)	7 (2.8)
Otras ^a	27 (21.6)	13 (10.7)	40 (16.3)

Nota: Los pacientes podrían haberse contado en más de una categoría.

^a La categoría de "Otras" incluía las afecciones notificadas con mayor frecuencia ($n \geq 2$) en la categoría de "otros"; también tenían antecedentes de al menos otra afección asociada a la HPN incluida trombocitopenia ($n = 5$), enfermedad renal crónica ($n = 4$), pancitopenia ($n = 3$), aumento de AST ($n = 2$), enfermedad parenquimatosa renal ($n = 2$), leucopenia/trombocitopenia ($n = 2$), cálculos biliares ($n = 2$), y 1 paciente informó un historial de hepatoesplenomegalia, hipoplasia mieloide y megacariocítica, evento hemolítico, médula ósea hipocelular, pancitopenia, hipoplasia de médula, signos de hemólisis, hemólisis crónica, enfermedad parenquimatosa renal bilateral/hipocalemia, sospecha de anemia aplásica, aborto espontáneo, accidente cerebrovascular isquémico/enfermedad renal crónica, hiperplasia de médula ósea/epistaxis, aumento de la bilirrubina, aplasia de la médula ósea o leucopenia/trombocitopenia/esplenectomía.

Abreviatura: HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna

Los 246 pacientes tenían antecedentes de uso previo de medicamentos. Todos los pacientes recibieron la vacuna meningocócica a más tardar el día 1. Las agrupaciones de medicamentos previos más frecuentes ($\geq 10\%$ de los pacientes) que no eran la vacuna meningocócica fueron vitamina B12 y ácido fólico (52.8%), agentes antitrombóticos (29.7%),

corticosteroides para uso sistémico (24.8%), medicamentos para la úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (22.8%), preparaciones de hierro (15.4%), antibacterianos betalactámicos (penicilinas) (15.0%), antihistamínicos para uso sistémico (13.0%), bloqueadores selectivos de los canales de calcio con efectos principalmente vasculares (11.4%), y otros analgésicos y antipiréticos (11.0%).

En general, el 95.9% de los pacientes (98.4% en el grupo ALXN1210 y 93.4% en el grupo eculizumab) tomaron al menos un medicamento concomitante. Los grupos de medicamentos concomitantes más comúnmente reportados ($\geq 10\%$ de pacientes) fueron vitamina B12 y ácido fólico (54.9%), otros analgésicos y antipiréticos (38.6%), antibacterianos betalactámicos (penicilinas) (38.6%), agentes antitrombóticos (31.3%), medicamentos para la úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (29.3%), antibacterianos de quinolona (26.0%), antihistamínicos para uso sistémico (24.8%), corticosteroides para uso sistémico (24.4%), productos antiinflamatorios y antirreumáticos (21.1%), preparaciones de hierro (17.1%), otros antibacterianos betalactámicos (13.0%), expectorantes excluyendo combinaciones con supresores de la tos (11.4%), bloqueadores selectivos de los canales de calcio con eventos principalmente vasculares (12.6%) e inmunosupresores (10.2%). Durante el estudio, un total de 30.9% de los pacientes se sometieron a un procedimiento médico no farmacológico.

1. Puntos finales primarios/secundarios y parámetros relacionados con la enfermedad

Los dos puntos finales de eficacia coprimaria de evitación de transfusiones (TA) y normalización de LDH (LDH-N) se cumplieron y superaron muy claramente, como se muestra en la Figura 4. El triángulo rojo en la Figura 4 indica el margen de no inferioridad requerido por la FDA. Tanto para los puntos finales TA y LDH-N, se superaron sustancialmente los márgenes de no inferioridad del 20%. De hecho, el punto final de TA no solo cumplió con el margen del 20%, sino con el margen del 5%. Del mismo modo, el LDH-N excedió el margen del 20% y cumplió con el equivalente de un margen del 10%. Ver la Figura 4.

El cambio en el porcentaje de los puntos finales LDH secundarios clave (LDH-PCHG), el cambio en la puntuación de fatiga FAICT, la hemólisis avanzada (BTH) y la estabilización de la hemoglobina (HGB-S) también fueron positivos y favorecieron a ALXN1210 sobre eculizumab. Consulte la Figura 5. Además, no solo todos los puntos finales secundarios favorecieron al

ALXN1210, sino que todos excedieron sustancialmente los márgenes de no inferioridad mostrados por los triángulos rojos en el gráfico. Ver la Figura 5.

Los puntos finales primarios y secundarios clave se tabulan en la Figura 6. También se muestra el efecto del tratamiento para cada punto final a favor de ALXN1210 sobre el de eculizumab. Por ejemplo, la primera fila muestra que el efecto del tratamiento para evitar la transfusión para ALXN1210 sobre eculizumab fue del 6,8%, mucho mayor que el margen no inferior requerido del -20% y arroja un hallazgo de no inferior. Del mismo modo, todos los puntos finales primarios y secundarios llevaron a la misma conclusión de no inferior para ALXN1210 sobre eculizumab. Dicho de otra manera, se encontró que ALXN1210 era mejor que eculizumab, pero el tamaño de la muestra era insuficiente para llegar a una conclusión estadística de superior. Ver la Figura 6.

Los datos de eficacia de este estudio se sometieron a múltiples análisis de sensibilidad diferentes. Los resultados se muestran en la Figura 7. Por ejemplo, el efecto del tratamiento (estimación puntual) para 1210 fue 6.8% mejor que para eculizumab, con un intervalo de confianza (IC) del 95% de -4.7% a 18.1%. El número de -4.7% es sustancialmente mejor que el margen de no inferioridad predefinido de -20%. Esta tabla muestra una variedad de análisis de sensibilidad, todos los cuales respaldan el hallazgo robusto del análisis primario. Vale la pena señalar que esta consistencia es inusual para un ensayo clínico de este tipo y respalda la idea de que este estudio se realizó con muy alta calidad.

Los resultados de eficacia para el criterio de valoración primario de LDH-N se analizaron como subgrupos de la población de pacientes y se muestran en la Figura 8. LDH-N (normalización de la lactatodeshidrogenasa) se refiere a niveles de LDH menores o iguales a 1xULN, desde el día 29 hasta el día 183. Los análisis de subgrupos para LDH-N revelaron que la preponderancia de evidencia favorecía a ALXN1210. Las líneas grises son intervalos de confianza del 95% y los cuadrados azules son estimaciones puntuales. La estimación se basó en un enfoque de ecuación de estimación generalizada (GEE). El modelo incluía los siguientes términos: grupo de tratamiento, antecedentes de transfusión y niveles basales de LDH. Las estimaciones a la derecha de 1 favorecen al ALXN1210 y las estimaciones a la izquierda favorecen al eculizumab. Todas las estimaciones puntuales estaban a la derecha del margen de no inferioridad predefinido (triángulo rojo) (-20%). Solo hubo 3 puntos finales que favorecieron a eculizumab que no lo hicieron, y dos de ellos tenían muestras pequeñas. En conclusión, la

mayoría de los subgrupos favorecieron claramente al ALXN1210 sobre eculizumab. Ver la Figura 8.

Como se muestra en la Figura 9, los valores medios para LDH se normalizaron en la población de pacientes al límite superior de la normalidad (1X ULN LDH) aproximadamente del día 22 al día 24, y se mantuvieron en ese nivel durante todo el estudio. La línea punteada en la Figura 9 muestra el valor del límite superior normal para LDH o 1X ULN LDH. El cuadro debajo del gráfico muestra el número de pacientes en cada grupo que contribuyeron a la media de ese día. En conclusión, está claro que el valor medio de LDH en pacientes con ALXN1210 permaneció por debajo del nivel crítico de 1.5X ULN. Ver la Figura 9.

El tiempo para alcanzar la normalización de LDH se muestra en la Figura 10 para los grupos tratados con ALXN1210 y eculizumab. Los pacientes con ALXN1210 alcanzaron la normalización aproximadamente 5 días antes que los pacientes con eculizumab. Ver la Figura 10. La media de los pacientes con ALXN120 alcanzó la normalización en el día 24 versus el día 29 para los pacientes tratados con eculizumab. El cuadro con números debajo del gráfico muestra el número de pacientes de cada grupo utilizado para calcular la media en ese día. Ver la Figura 10.

El porcentaje de pacientes que logran la normalización de LDH en varios puntos de tiempo durante el curso del estudio se muestra en la Figura 11. Generalmente, más del 50% de los pacientes con ALXN1210 permanecieron en el rango normal durante todo el estudio, mientras que menos del 50% de los pacientes tratados con eculizumab permaneció en el rango normal durante el estudio y hasta el día 183. Ver la Figura 11.

Además, al inicio del estudio, las puntuaciones medias de la subescala EORTC QLQ-C30 Estado de salud global fueron 56.13 para el grupo ALXN1210 y 57.51 para el grupo eculizumab. Se considera que una mejora de ≥ 10 puntos en 3 subescalas del EORTC QLQ-C30, Estado de salud global, el funcionamiento físico y la fatiga EORTC indican una mejoría clínicamente significativa (King, 1996; Osoba, 1998). Un porcentaje más alto de pacientes en el grupo ALXN1210 tuvo una mejora de al menos 10 puntos en las puntuaciones de la subescala EORTC QLQ-C30, estado de salud global, funcionamiento físico y fatiga en el día 29 y durante todo el período de evaluación primaria en comparación con el grupo de eculizumab, como se muestra en las Figuras 12, 13 y 14.

3. Seguridad

No hubo diferencias de seguridad notables en los eventos adversos (EA) o eventos adversos graves (SAE) observados entre los pacientes tratados con ALXN1210 y eculizumab. Véanse las Figuras 15 y 16. Además, no hubo infecciones meningocócicas, no hubo suspensiones debido a EA y no se observaron muertes durante el período de evaluación primaria. Ver Figuras 17 y 18. El EA más frecuente fue dolor de cabeza, al 35%. Ver la Figura 16.

Se informó un historial de uno o más MAVE para el 17,1% de los pacientes en general, como se establece en la Tabla 17.

Tabla 17: Historial de eventos vasculares adversos mayores (Conjunto de análisis completo)

Categorías MAVE	ALXN1210 (N=125)	Eculizumab (N=121)	Total (N=246)
Pacientes con antecedentes de MAVE	17 (13.6)	25 (20.7)	42 (17.1)
Tromboflebitis/trombosis venosa profunda	4 (3.2)	8 (6.6)	12 (4.9)
Trombosis de la vena hepática/porta (síndrome de Budd-Chiari)	4 (3.2)	4 (3.3)	8 (3.3)
Oclusión arterial cerebral/accidente cerebrovascular	4 (3.2)	2 (1.7)	6 (2.4)
Trombosis o infarto de vena mesentérica/visceral	3 (2.4)	2 (1.7)	5 (2.0)
Oclusión venosa cerebral	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.6)
Embolia pulmonar	0	4 (3.3)	4 (1.6)
Trombosis dérmica	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
Infarto de miocardio	0	3 (2.5)	3 (1.2)
Oclusión vascular periférica aguda	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Trombosis o infarto arterial mesentérico/visceral	0	2 (1.7)	2 (0.8)
Ataque isquémico transitorio	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Amputación (no traumática; no diabética)	0	0	0
Gangrena (no traumática; no diabética)	0	0	0
Trombosis arterial renal	0	0	0
Trombosis de la vena renal	0	0	0
Angina inestable	0	0	0
Otro	0	2 (1.7)	2 (0.8)

Nota: Los pacientes podrían haberse contado en más de una categoría.

Abreviatura: MAVE = evento vascular adverso mayor

Se observó un caso emergente de tratamiento de anticuerpos antidrogas (ADA) para cada uno de ALXN1210 y eculizumab. Ninguno de los dos produjo anticuerpos neutralizantes y no

hubo ningún efecto sobre PK, PD, eficacia o seguridad por estos ADA aparentemente transitorios.

La Figura 15 es una tabulación de los resultados clave de seguridad en el ensayo clínico Fase III de ALXN1210-HPN-301.

El cumplimiento del fármaco fue casi perfecto para este ensayo clínico, como se muestra en la Figura 19. Solo hubo una sola incidencia de incumplimiento del fármaco en el brazo de eculizumab, como se muestra en la Figura 19.

4. Resultados farmacocinéticos

La media ($\pm$ SD) ALXN1210 y la concentración sérica de eculizumab versus el perfil de tiempo para los respectivos grupos de tratamiento (escala lineal) se presentan en la Figura 20. La media ($\pm$ SD) ALXN1210 y la concentración sérica de eculizumab versus el perfil de tiempo para los respectivos grupos de tratamiento (semi escala logarítmica) se presenta en la Figura 21.

Los parámetros farmacocinéticos para ALXN1210 se resumen en la Tabla 18 y la Tabla 19 para la primera dosis (inducción) y la última (mantenimiento), respectivamente. La media geométrica (% CV geométrico) $C_{\max}$ y C_{baja} de ALXN1210 después de la primera dosis en todos los pacientes fue de 753.7 (22.45) y 376.44 (26.17) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Después de la última dosis de ALXN1210, la media geométrica (% CV) $C_{\max}$ y C_{baja} en todos los pacientes fueron 1350.5 (20.8) y 446.1 (36.2) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

Tabla 18: Parámetros farmacocinéticos de ALXN1210 ($C_{\max}$ y C_{baja}) después de la primera dosis (de carga) de ALXN1210 (conjunto de análisis farmacocinético)

Parámetro	Estadísticas	Todos los pacientes (N=125)	≥ 40 a < 60 kg (N=41)	≥ 60 a < 100 kg (N=79)	≥ 100 kg (N=5)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	Media	771.4	846.7	740.3	645.0
	SD	165.89	174.34	146.62	181.25
	CV%	21.51	20.59	19.80	28.10
	Mediana	761.0	846.0	736.0	656.0
	Mínimo	403	470	414	403
	Máximo	1310	1160	1310	905
	Media geométrica	753.7	828.6	726.2	623.9
	CV geométrico %	22.45	21.60	20.99	29.96
C_{baja}	Media	391.21	424.15	377.8	333.6

Parámetro	Estadísticas	Todos los pacientes (N=125)	≥ 40 a < 60 kg (N=41)	≥ 60 a < 100 kg (N=79)	≥ 100 kg (N=5)
(µg/mL)	SD	136.774	116.191	146.30	93.26
	CV%	34.96	27.39	38.73	27.96
	Mediana	358.00	412.00	351.0	308.0
	Mínimo	199.0	199.0	257	252
	Máximo	1500.0	775.0	1500	482
	Media geométrica	376.44	409.51	363.8	324.2
	CV geométrico %	26.17	27.30	24.56	26.71

Abreviaturas: C_{max} = concentración sérica máxima; C_{baja} = concentración sérica mínima; CV = coeficiente de variación; SD = desviación estándar

Tabla 19: Parámetros farmacocinéticos de ALXN1210 (C_{máx} y C_{baja}) después de la dosis de mantenimiento final de ALXN1210 (Conjunto de análisis farmacocinético)

Parámetro	Estadísticas	Todos los pacientes (N=124)	≥ 40 a < 60 kg (N=41)	≥ 60 a < 100 kg (N=77)	≥ 100 kg (N=6)
C_{max} (µg/mL)	Media	1378.5	1528.8	1292.9	1450.0
	SD	275.94	279.47	242.83	219.00
	CV%	20.02	18.28	18.78	15.10
	Mediana	1365.0	1520.0	1280.0	1365.0
	Mínimo	780	909	780	1260
	Máximo	2100	2100	1790	1790
	Media geométrica	1350.5	1502.8	1269.6	1436.9
	CV geométrico %	20.80	19.17	19.63	14.63
C_{baja} (µg/mL)	Media	472.7	548.3	438.8	391.8
	SD	157.94	167.99	139.25	143.75
	CV%	33.41	30.64	31.74	36.69
	Mediana	463.5	538.0	433.0	353.5
	Mínimo	135	257	135	250
	Máximo	1000	1000	790	579
	Media geométrica	446.1	524.0	415.5	370.8
	CV geométrico %	36.22	31.47	35.61	37.44

Abreviaturas: $C_{\max}$ = concentración sérica máxima; C_{baja} = concentración sérica mínima; CV = coeficiente de variación; SD = desviación estándar

Los parámetros PK no compartimentales se midieron solo para el grupo ALXN1210. Los resultados después de la última dosis de mantenimiento de ALXN1210 se presentan en la Tabla 20. El estado estable de ALXN1210 PK se logró después de la administración de dosis múltiples para todas las dosis de mantenimiento basadas en el peso (Tabla 21).

Tabla 20: Resumen de los parámetros farmacocinéticos del análisis no comparativo ALXN1210 después de la última dosis de mantenimiento ALXN1210 (conjunto de análisis farmacocinético)

	Todos los pacientes (N=124)	≥ 40 a < 60 kg (N=41)	≥ 60 a < 100 kg (N=77)	≥ 100 kg (N=6)
Parámetro PK (Unidades)	Media $\pm$ SD (%CV)	Media $\pm$ SD (%CV)	Media $\pm$ SD (%CV)	Media $\pm$ SD (%CV)
$t_{\max}$ (h) ^a	2.5 (2.0, 335.8)	2.75 (2.4, 309.1)	2.3 (2.0, 335.8)	2.6 (2.3, 2.9)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	1378.5 $\pm$ 275.9 (20.0)	1528.8 $\pm$ 279.5 (18.3)	1292.9 $\pm$ 242.8 (18.8)	1450.0 $\pm$ 219.0 (15.1)
C_{baja} ($\mu\text{g/mL}$)	472.7 $\pm$ 157.9 (33.4)	548.3 $\pm$ 168.0 (30.6)	438.8 $\pm$ 139.25 (31.7)	391.8 $\pm$ 143.75 (36.7)
AUC τ (h $\cdot\mu\text{g/mL}$)	1007169.4 $\pm$ 237539.3 (23.6)	1148146.3 $\pm$ 235621.5 (20.5)	939779.2 $\pm$ 205402.5 (21.9)	908666.7 $\pm$ 240977.7 (26.5)
CL (mL/h)	2.0 $\pm$ 0.8 (41.6)	1.5 $\pm$ 0.5 (34.3)	2.2 $\pm$ 0.9 (38.9)	2.5 $\pm$ 0.9 (36.6)
V $_z$ (mL)	2989.4 $\pm$ 715.0 (23.9)	2494.8 $\pm$ 568.0 (22.8)	3194.7 $\pm$ 646.0 (20.2)	3653.3 $\pm$ 691.1 (18.9)

Nota: La vida media no se pudo estimar de manera confiable debido a la dosis de mantenimiento terapéutico continuo.

Los valores de $t_{\max}$ se presentan como mediana (mínimo, máximo).

Abreviaturas: AUC τ = área bajo la curva de concentración sérica versus tiempo durante el intervalo de dosificación; $C_{\max}$ = concentración sérica máxima observada; C_{baja} = concentraciones al final del intervalo de dosificación; CL = aclaramiento total; CV = coeficiente de variación; SD = desviación estándar; $t_{\max}$ = tiempo hasta la concentración sérica máxima observada; V $_z$ = volumen de distribución en estado estacionario

Tabla 21: Evaluación del logro del estado estable farmacocinético de ALXN1210 (conjunto de análisis farmacocinético)

Logro de estado estable	Dosis de mantenimiento en mg (Grupo de peso corporal)	Inclinación	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	¿Estado estable alcanzado?
Días 15, 71, 127, 183	3000 (≥ 40 a < 60 kg)	0.00007432	- 0.00010259	0.000251 23	Si
Días 15, 71, 127, 183	3300 (≥ 60 a < 100 kg)	0.00000884	- 0.00008491	0.000102 59	Si
Días 15, 71, 127, 183	3600 (≥ 100 kg)	0.00001494	- 0.00026602	0.000295 91	Si
Días 15, 71, 127, 183	Todos los pacientes	0.00001751	- 0.00007316	0.000108 17	Si

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza

5. Resultados farmacodinámicos

El tratamiento con ALXN1210 dio como resultado una inhibición inmediata, completa y sostenida del complemento C5 durante todo el intervalo de dosis de 8 semanas. Consulte la Figura 19. La dosificación basada en el peso cada 8 semanas resultó en un estado estable máximo y exposiciones mínimas como se muestra en la Figura 19.

La Tabla 22 resume el cambio porcentual promedio desde el inicio en las concentraciones de C5 libres de suero después del tratamiento con ALXN1210 (dosis basada en el peso corporal q8w) o eculizumab (900 mg q2w). Se excluyeron algunas muestras de C5 libres, ya que se consideraban biológicamente inverosímiles. Las exclusiones se corroboraron con los datos de PK emparejados, ya que las muestras de PK y C5 libres se recogieron de la misma extracción de sangre. Estas exclusiones son las siguientes: Grupo ALXN1210: Para 3 (2.4%) pacientes, las muestras de C5 libres del día 1 al final de la infusión tenían valores similares a los valores previos al tratamiento. Grupo de eculizumab: para 3 (2.5%) pacientes, las muestras de C5 libres del día 1 estaban por debajo del límite de cuantificación (BLQ) en el pretratamiento; para 5 (4,1%) pacientes, las muestras de C5 libres del día 1 en EOI tenían valores similares a los valores previos al tratamiento.

La concentración media de C5 libre de suero tan pronto como el primer final de la infusión y en todos los canales posteriores fue $<0.5 \mu\text{g/mL}$ en el grupo ALXN1210. Este umbral no se cumplió constantemente en el grupo de eculizumab. Además, se observaron más valores de C5 libres individuales mayores que el umbral de C5 libre objetivo de $0,5 \mu\text{g/ml}$ en el grupo de

eculizumab que en el grupo ALXN1210. El desequilibrio en el control de C5 libre parece explicar la diferencia observada en los eventos de hemólisis entre los grupos de tratamiento (ALXN1210: n = 5, eculizumab: n = 15).

Tabla 22: Concentración media de suero libre de C5 y número (porcentaje) de pacientes con concentración de suero libre de C5 > 0.05 µg/ml a lo largo del tiempo (conjunto de análisis completo)

Visita ^a	ALXN1210			Eculizumab		
	n	Concentración media de suero libre de C5, µg/ml	n (%) de pacientes con concentración de C5 libre de suero > 0.5 µg/mL	n	Concentración media de suero libre de C5, µg/ml	n (%) de pacientes con concentración de C5 libre de suero > 0.5 µg/mL
Día 1	122	0.01	0	114	0.01	10 (8.62)
Día 8	120	0.04	0	116	3.60	1 (0.85)
Día 15	125	0.05	0	117	0.28	0
Día 22	124	0.03	0	117	0.05	0
Día 29	125	0.03	0	116	0.05	0
Día 43	125	0.04	0	116	0.05	1 (0.87)
Día 57	124	0.05	0	115	0.26	2 (1.74)
Día 71	125	0.06	0	115	0.76	1 (0.88)
Día 85	124	0.03	0	114	0.18	3 (2.61)
Día 99	124	0.04	0	115	0.70	2 (1.74)
Día 113	124	0.05	0	115	0.22	2 (1.72)
Día 127	124	0.06	0	116	0.29	1 (0.86)
Día 141	125	0.04	0	116	0.15	4 (3.45)
Día 155	125	0.05	0	116	0.53	4 (3.48)
Día 169	123	0.06	0	115	0.94	5 (4.31)
Día 183	125	0.07	0	116	3.00	10 (8.62)

Los niveles medios de C5 libre fueron inhibidos en más del 99% al final de la primera infusión con ALXN1210 y permanecieron inhibidos en más del 99% durante el período de tratamiento del estudio. En contraste, el C5 libre no permaneció inhibido por más del 99% en todo momento en el grupo de eculizumab (ver Figura 22).

Los niveles totales de C5 fueron similares para los grupos ALXN1210 y eculizumab. El cambio porcentual medio ($\pm$ 95% IC) desde el valor basal para la concentración total de C5 en suero versus el perfil de tiempo se muestra en la Figura 23. La tasa y la magnitud del cambio en el C5 total en suero fue similar entre los tratamientos. La línea de base se definió como el último valor de evaluación no faltante antes de la primera dosis del fármaco del estudio. El símbolo ^ indica que los

datos del día 1 son del final de la infusión, mientras que en los días 8, 22, 29, 43, 57, 85, 99, 113, 141, 155 y 169, los datos son de cualquier momento para el grupo ALXN1210 y la predosis para el grupo eculizumab; en los días 15, 71 y 127 los datos son de predosis para ambos grupos de tratamiento; y en el día 183 los datos son del final del período de tratamiento aleatorizado para ambos grupos de tratamiento.

EJEMPLO 3: Estudio multicéntrico de fase 3, brazo único, de ALXN1210 en pacientes adultos sin inhibidores del complemento con síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

Se realiza un estudio de brazo único de ALXN1210 (ALXN1210 SHUa 311) en pacientes adultos y adolescentes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento, con síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).

El SHUa es una microangiopatía trombótica (TMA), causada con mayor frecuencia por mutaciones en genes que codifican proteínas involucradas en la vía alternativa del complemento (APC) o por autoanticuerpos contra proteínas reguladoras de APC (Noris, et al., *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1844-1859). Los pacientes con SHU corren el riesgo de manifestaciones de enfermedad potencialmente mortales como resultado del daño endotelial, que incluyen trombocitopenia, hemólisis intravascular, insuficiencia renal aguda y daño extrarrenal del tejido. Es importante destacar que aproximadamente el 20% de los pacientes experimentan manifestaciones extrarrenales de la enfermedad, incluidos el sistema nervioso central, cardíaco, gastrointestinal, extremidad distal y afectación grave de órganos sistémicos (Loirat, et al., *Orphanet J. Rare Dis.* 2011; 6: 60 y Brodsky, *Blood.* 2015; 126: 2459-65). Antes de la disponibilidad de eculizumab, las tasas de mortalidad entre los pacientes con SHU eran tan altas como 15% durante la fase progresiva aguda de la enfermedad (Noris, et al., *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1844–59) y Sellier-Leclerc, *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2392-2400). Hasta el 50% de los pacientes progresaron a enfermedad renal en etapa terminal (ESKD), a menudo dentro de un año del inicio de la enfermedad, y requirieron diálisis o trasplante de riñón para mantener la vida. La activación crónica e incontrolada del complemento terminal, específicamente, la activación del componente 5 del complemento (C5) y la desregulación de la actividad del complemento, es central para la patogénesis de SHUa y las manifestaciones devastadoras de esta enfermedad. Como resultado, el bloqueo dirigido de C5, con inhibición selectiva de la generación de C5a y C5b 9, representa un importante mecanismo terapéutico de tratamiento.

1. Objetivos

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia de ALXN1210 en el tratamiento de pacientes adolescentes y adultos con SHU, sin tratamiento previo con inhibidores del complemento, para inhibir la TMA mediada por el complemento que se caracteriza por trombocitopenia, hemólisis y deterioro renal.

Los objetivos secundarios del estudio son (1) caracterizar la seguridad y la tolerabilidad de ALXN1210 en esta población de pacientes, (2) evaluar la eficacia de ALXN1210 mediante medidas adicionales (p. ej., estado del requisito de diálisis, tiempo para completar la respuesta de TMA, estado completo de la respuesta TMA en el tiempo, valor observado y cambio desde el valor inicial en la tasa estimada de filtración glomerular (TFGe), etapa de enfermedad renal crónica (ERC) (según se evalúa en días seleccionados y se clasifica como mejorada, estable (sin cambio) o empeorada en comparación con el valor inicial), valores observados y cambios desde el inicio en los parámetros hematológicos (plaquetas, LDH, hemoglobina), aumento de la hemoglobina de ≥ 20 g/L desde el inicio (sostenido durante al menos 2 mediciones consecutivas obtenidas con al menos 4 semanas de diferencia), cambio desde el inicio en la calidad de vida (QoL) (medido por EuroQol 5 dimensiones 3 nivel (EQ-5D-3L; todos los pacientes), Evaluación funcional de la terapia crónica (FAICT) Fatiga versión 4 (pacientes <18 años de edad) y FAICT Pediátrico (cuestionarios de fatiga (pacientes <18 años de edad)), (3) caracterizar la PK/farmacodinámica (PD) de ALXN1210 mediante cambios en la concentración de ALXN1210 en suero a lo largo del tiempo y cambios en las concentraciones de C5 libre a lo largo del tiempo, y (4) evaluar Seguridad y eficacia a largo plazo de ALXN1210.

2. Puntos finales

El objetivo principal de eficacia del estudio es la Respuesta completa de TMA durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, como lo demuestra la normalización de los parámetros hematológicos (recuento de plaquetas y LDH) y una mejora $\geq 25\%$ en la creatinina sérica desde el inicio, y confirmado por 2 mediciones consecutivas obtenidas con al menos 4 semanas de diferencia.

Los puntos finales de eficacia secundarios del estudio son los siguientes:

- A. Estado del requisito de diálisis;
- B. Tiempo para completar la respuesta TMA;
- C. Estado completo de la respuesta TMA a lo largo del tiempo
- D. Valor observado y cambio desde la línea de base en eGFR;

- E. Etapa de ERC, según lo evaluado por el investigador en días seleccionados y clasificado como mejorado, estable (sin cambios) o empeorado en comparación con el valor inicial;
- F. Valor observado y cambio desde el inicio en los parámetros hematológicos (plaquetas, LDH, hemoglobina);
- G. Aumento de la hemoglobina de ≥ 20 g/L desde el inicio, sostenido durante al menos 2 mediciones consecutivas obtenidas con al menos 4 semanas de diferencia;
- H. Cambio desde el inicio en la calidad de vida, según lo medido por los cuestionarios EQ-5D-3L (todos los pacientes), FAICT Fatiga versión 4 (pacientes ≥ 18 años de edad) y FAICT Fatiga pediátrica (pacientes <18 años de edad).

Los puntos finales farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) de este estudio son cambios en la concentración sérica de ALXN1210 a lo largo del tiempo y cambios en las concentraciones de C5 libre a lo largo del tiempo.

La seguridad y la tolerabilidad de ALXN1210 se evalúan mediante exámenes físicos, signos vitales, electrocardiogramas (ECG), evaluaciones de laboratorio e incidencia de EA y SAE. También se evalúa la proporción de pacientes que desarrollan anticuerpos antidrogas (ADA).

Los biomarcadores exploratorios del efecto de la PD incluyen, entre otros, el cambio desde el inicio en los niveles de marcadores de desregulación del complemento (p. ej., Factor Ba), inflamación vascular (p. ej., receptor 1 del factor de necrosis tumoral soluble [sTNFR1]), activación/daño endotelial (p. ej., molécula de adhesión vascular soluble 1 [sVCAM1], trombomodulina), coagulación (p. ej., dímero D) y daño renal (p. ej., cistatina C). Las evaluaciones adicionales pueden incluir mediciones de la excreción de ALXN1210 en orina, hemólisis de glóbulos rojos de pollo (cRBC), C5 total, autoanticuerpos para complementar proteínas (p. ej., antifactor H) y actividad APC (p. ej., prueba de Ham modificada, ensayos de depósito de complemento).

La genética exploratoria se puede realizar para investigar variantes genéticas en genes que se sabe que están asociados con SHUa, así como para identificar nuevas variantes genéticas asociadas con SHUa, desregulación del complemento o metabolismo o eficacia de ALXN1210. Los pacientes pueden optar por no proporcionar una muestra de genética exploratoria y aún participar en el estudio.

3. Resumen del diseño del estudio

El estudio ALXN1210 SHUa 311 es un estudio de fase 3, abierto, de brazo único, multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de ALXN1210 administrado por infusión

intravenosa (IV) a pacientes adolescentes (12 a <18 años) y adultos (≥ 18 años) de edad) con SHU. El estudio está reclutando aproximadamente 55 pacientes para recibir ALXN1210. La Figura 24 ilustra el diseño del estudio. Todos los pacientes son nuevos al tratamiento para el complemento con inhibidores, e incluyen al menos 6 y hasta 10 adolescentes (12 a <18 años en el cribado) y al menos 10 y hasta 25 pacientes con trasplantes de riñón previos.

El estudio consta de un período de evaluación de hasta 7 días, un período de evaluación inicial de 26 semanas y un período de extensión de hasta 2 años. Las dosis se basan en el peso corporal de la última visita de estudio registrada del paciente (Tabla 27). Los pacientes reciben una dosis de carga de ALXN1210 IV (2400 mg para pacientes que pesan ≥ 40 a <60 kg, 2700 mg para pacientes que pesan ≥ 60 a <100 kg, 3000 mg para pacientes que pesan ≥ 100 kg) en el día 1, seguida de dosis de mantenimiento de ALXN1210 IV (3000 mg para pacientes que pesen ≥ 40 a <60 kg, 3300 mg para pacientes que pesen ≥ 60 a <100 kg, 3600 mg para pacientes que pesen ≥ 100 kg) el día 15 y una vez cada 8 semanas (q8w) a partir de entonces, durante un total de 26 semanas de tratamiento. Después del Período de evaluación inicial, los pacientes ingresan en un Período de extensión y reciben ALXN1210 hasta que el producto se registre o apruebe (de acuerdo con las regulaciones específicas del país) o hasta por 2 años, lo que ocurra primero. El final del ensayo se define como la última visita del último paciente.

Este estudio de fase 3, abierto, de brazo único evalúa la seguridad y la eficacia del tratamiento con ALXN1210. Aunque no se planean análisis de comparación formales para este estudio, los resultados de los pacientes tratados con ALXN1210 se evalúan en el contexto de los resultados observados en un grupo de control histórico de pacientes tratados con eculizumab. El grupo de control histórico está compuesto por pacientes con SHU que fueron tratados con eculizumab en los estudios prospectivos de registro C08 002A/B, C10 003 y C10 004, para los cuales el diseño del estudio y las características de interés que podrían influir en el tamaño del efecto fueron similares al estudio actual. Además, el grupo de control está restringido a pacientes ≥ 12 años de edad y con 4 semanas o menos de PE/PI antes del tratamiento con eculizumab, para alinearse aún más con los criterios de elegibilidad para el estudio actual.

El cronograma de evaluaciones para la detección y el período de evaluación inicial se muestran en la Tabla 23. El cronograma de evaluaciones para el período de extensión se muestra en la Tabla 24. Se permiten visitas adicionales (no programadas) fuera de las visitas especificadas a discreción del investigador. Los procedimientos, las pruebas y las evaluaciones se realizan a

discreción del investigador. Todas las pruebas, procedimientos o evaluaciones realizadas en las Visitas no programadas se registran en los Formularios electrónicos de informes de casos (eCRF). Se utilizan análisis de laboratorio local o de laboratorio central para las pruebas de Visita no programada. Sin embargo, si se van a utilizar pruebas de laboratorio locales, se recolectan muestras duplicadas en la Visita no programada para pruebas de laboratorio central.

Tabla 23: Calendario de visitas de estudio y evaluaciones: evaluación hasta el final del período de evaluación inicial

Período	Detección	Período de evaluación inicial																
Día de estudio	-7 a -1	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183v/ET	
Ventana (día)	N/A	±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2	
Consentimiento informado	X																	
Confirmación o administración de la vacuna contra el meningococo ^a	X																	
Historial médico y demografía	X																	
ADAMTS13	X																	
Detección de VIH ^b	X																	
Prueba de SHU por estreptococos pneumoniae	X																	
Detección ST-SHU ^c	X																	
Altura	X																	
Peso	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Prueba de embarazo ^d	X	X	X					X				X					X	
Cuestionario FAICT-Fatiga/Cuestionario pediátrico FAICT-Fatiga ^{e,f}		X	X			X		X				X					X	
Cuestionario EQ-5D-3L ^f		X	X			X		X				X					X	
Cuestionario de síntomas de SHUa reportado por el paciente ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Cuestionario de utilización de recursos para pacientes ^f		X				X		X				X					X	
Examen físico	X																X	
Examen físico abreviado ^g		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Evaluación de signos o síntomas extrarrenales de SHU	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Signos vitales ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Seguridad ECGi de 12 derivaciones ⁱ	X							X									X	
Química ^j	X ^u	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
LDH isoenzimas ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Hematología que incluye hemoglobina libre y coagulación ^l	X ^u	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Análisis de orina y química de orina.	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X	
Muestreo PK/PD ^m		X ^m	X ^m		X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	
Muestra de orina ⁿ		X	X		X			X										
Actividad exploratoria de APC ^o		X	X			X		X		X		X		X			X	
Biomarcadores exploratorios ^p		X	X					X				X					X	
Muestra genética exploratoria ^q		X																
Inmunogenicidad (ADA) ^r		X						X				X					X	
Revisar tarjeta de seguridad		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Medicamentos concomitantes ^s		←Monitorear continuamente→																
Registro de intercambio de plasma		←Monitorear continuamente→																
Eventos adversos		←Monitorear continuamente→																
Administración ALXN1210 ^t		X	X					X				X						

Abreviaturas: ADA = anticuerpo antidroga; ADAMTS13 = una desintegrina y metaloproteinasas con un motivo de trombospodina tipo 1, miembro 13; SHUa = síndrome hemolítico urémico atípico; APC = vía alternativa del complemento; ECG = electrocardiograma; EQ-5D-3L =

EuroQol5 dimensiones 3 niveles; ET = terminación anticipada; FAICT = evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas; SHU = síndrome hemolítico urémico; LDH = lactato deshidrogenasa; N/A = no aplicable; PD = farmacodinámica; PK = farmacocinética; QoL = calidad de vida; ST-SHU = síndrome hemolítico urémico relacionado con la toxina Shiga.

- ^a Todos los pacientes son vacunados contra las infecciones meningocócicas dentro de los 3 años anteriores o al momento de iniciar el fármaco del estudio. Los pacientes que inician el tratamiento farmacológico del estudio 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 que no han sido vacunados antes de iniciar el tratamiento con ALXN1210 reciben antibióticos profilácticos antes y durante al menos 2 semanas después de la vacunación meningocócica.
- ^b Detección del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y del virus de inmunodeficiencia humana tipo 2.
- ^c Muestra de heces para el inmunoensayo enzimático de la toxina Shiga.
- ^d Pacientes de sexo femenino en edad fértil únicamente. Prueba de embarazo en suero en Cribado y Día 183; prueba de embarazo en orina en todos los demás puntos de tiempo requeridos. Se requiere un resultado negativo de la prueba de orina antes de administrar el fármaco del estudio a pacientes mujeres en edad fértil en las visitas potenciales del estudio.
- ^e FAICT Fatigue versión 4 se utiliza para pacientes ≥ 18 años de edad en el cribado. La FAICT fatiga pediátrica se usa para pacientes <18 años de edad en el cribado.
- ^f En los días de dosificación, las evaluaciones informadas por el paciente se realizan antes de la dosificación.
- ^g El examen físico abreviado consiste en un examen relevante del sistema corporal basado en el juicio del investigador (o designado) y los síntomas del paciente. Se verifica al menos 1 sistema corporal para un examen abreviado.
- ^h Las mediciones de signos vitales se toman después de que el paciente ha estado descansando durante al menos 5 minutos e incluyen presión arterial sistólica y diastólica (milímetros de mercurio [mmHg]), oximetría de pulso, frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura oral o timpánica (grados Celsius [°C] o grados Fahrenheit [°F]). En los días de dosificación, los signos vitales se toman antes de la dosis.
- ⁱ El ECG individual de 12 derivaciones se recolecta en el cribado, la predosificación el día 57 y el día 183. Los pacientes se encuentran en posición supina durante aproximadamente 5 a 10 minutos antes de la recolección del ECG y permanecen en decúbito supino pero despiertos durante la recolección del ECG.
- ^j Las medidas de laboratorio de seguridad clínica se recogen antes de la dosis en los días de dosificación. LDH para elegibilidad se determina a partir de la evaluación química. Los niveles de la hormona estimulante del folículo se miden durante la detección solo para confirmar el estado posmenopáusico.
- ^k La muestra de suero para la prueba de isoenzimas de LDH solo se recolecta en sitios seleccionados en cualquier/todos los puntos de tiempo antes de la dosificación de ALXN1210, dependiendo de la disponibilidad de la prueba de muestra.
- ^l Evaluación de seguridad, así como los puntos finales primarios y secundarios.
- ^m Las muestras de suero para análisis PK/PD se recolectan antes de la dosis (dentro de las 0.5 horas previas al inicio de la infusión) y al final de la infusión (EOI) (dentro de las 0.5 horas después del EOI) los días 1, 15, 71 y 127; y en cualquier momento los días 29, 43, 57, 85, 99,

- ⁿ Se recolectan muestras de orina para la medición del fármaco y al final de la infusión (EOI) (dentro de las 0.5 horas posteriores al EOI) los días 1, 15 y 71; y en cualquier momento el día 29.
- ^o La recolección de muestras de suero se dosifica previamente en días de dosificación y durante días sin dosificación en cualquier momento del día. Todos los tiempos de recolección se registran en el eCRF.
- ^p La recolección de suero, plasma y orina para el análisis exploratorio de biomarcadores se recolecta al inicio y en los puntos temporales posteriores al tratamiento, justo antes de la administración de ALXN1210.
- ^q Se puede realizar una sola recolección de sangre completa de aquellos pacientes que aceptan las pruebas genéticas en cualquier momento durante el estudio.
- ^r Las muestras de suero ADA se recolectan antes de la dosis los días 1, 71 y 127. La recolección del día 183 ocurre antes de la primera dosis en el período de extensión. Todos los tiempos de recolección se registran en el eCRF. Si los resultados de la prueba son positivos, la prueba se repite cada 3 meses hasta que los resultados se vuelvan negativos o se estabilicen, según el título medido y las evaluaciones de seguridad.
- ^s Los medicamentos concomitantes se deben recolectar en todas las visitas de estudio y se deben comparar con la lista de medicamentos prohibidos.
- ^t La dosis de ALXN1210 se basa en el peso corporal de la última visita de estudio registrada del paciente.
- ^u El análisis del laboratorio local o del laboratorio central se puede utilizar para determinar la elegibilidad en el Cribado. Sin embargo, si se usan pruebas de laboratorio locales, en esta visita se recolectan muestras duplicadas de LDH, recuento de plaquetas, hemoglobina y creatinina sérica para pruebas de laboratorio central.
- ^v La evaluación principal del punto final de eficacia es antes de la dosificación en el día 183. La dosificación en el día 183 es el comienzo del período de extensión.

[illegible]

Período	Periodo de extensión													
Día de estudio	183 ^l	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911/ET/EOS
Ventana (día)	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
Seguridad ECG ^f de 12 derivaciones														X
Química		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematología y coagulación ^g		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de orina y química de orina		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Muestreo PK/PD ^h	X ^h			X ^h				X ^h			X ^h			X ^h
Biomarcadores exploratorios ⁱ		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inmunogenicidad (ADA) ^j				X ^j				X ^j			X ^j			X ^j
Revisar tarjeta de seguridad		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Medicamentos concomitantes ^k	←Monitorear continuamente→													
Registro de intercambio de plasma	←Monitorear continuamente→													
Eventos adversos	←Monitorear continuamente→													
Administración ALXN1210 ^l	X ^l	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Abreviaturas: ADA = anticuerpo antidroga; SHUa = síndrome hemolítico urémico atípico; ECG = electrocardiograma; EOS = fin del estudio; EQ-5D = EuroQol cinco dimensiones; ET = terminación anticipada; FAICT = evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas; PD = farmacodinámica; PK = farmacocinética; QoL = calidad de vida

^a Pacientes femeninas con potencial de procreación solamente. Prueba de embarazo en suero solo en ET; prueba de embarazo en orina en todos los demás puntos de tiempo requeridos. Se requiere un resultado negativo de la prueba de orina antes de administrar ALXN1210 a pacientes mujeres en edad fértil en las visitas de estudio indicadas.

^b FAICT Fatiga versión 4 se utiliza para pacientes ≥ 18 años de edad en el cribado. La FAICT fatiga pediátrica se usa para pacientes <18 años de edad en el cribado.

^c En los días de dosificación, las evaluaciones informadas por el paciente se realizan antes de la dosificación.

^d El examen físico abreviado consiste en un examen relevante del sistema corporal basado en el juicio del investigador y los síntomas del paciente.

^e Las mediciones de signos vitales se toman después de que el paciente ha estado descansando durante al menos 5 minutos e incluyen presión arterial sistólica y diastólica (milímetros de mercurio [mmHg]), oximetría de pulso, frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura oral o timpánica (grados Celsius [°C] o grados Fahrenheit [°F]). En los días de dosificación, los signos vitales se toman antes de la dosis.

^f El ECG individual de 12 derivaciones se recolecta el día 911 o ET. Los pacientes deben estar en decúbito supino durante aproximadamente 5 a 10 minutos antes de la recolección de ECG y permanecer en decúbito supino pero despiertos durante la recolección de ECG.

^g Evaluación de seguridad, así como los puntos finales primarios y secundarios.

^h Las muestras de suero para el análisis PK/PD se recogen antes de la dosis (dentro de las 0.5 horas previas al inicio de la infusión) y el EOI (dentro de las 0.5 horas después del EOI) en los días 351, 575 y 743; EOI (dentro de 0,5 horas después del EOI) en el día 183; y en cualquier momento el día 911 o ET. Las muestras de fin de infusión se extraen del brazo opuesto, no infundido, del paciente. Todos los tiempos de recolección se registran en el eCRF.

ⁱ El suero, el plasma y la orina para el análisis exploratorio de biomarcadores se recolectan en los puntos de tiempo indicados justo antes de la administración de ALXN1210; y en cualquier momento el día 911 o ET. Todos los tiempos de recolección se registran en el eCRF.

^j Se recoge una muestra de suero previa a la dosis los días 351, 575 y 743. También se recoge una muestra de suero en cualquier momento el día 911 o ET. Todos los tiempos de recolección se registran en el eCRF. Si los resultados de la prueba son positivos, la prueba se repite cada 3 meses hasta que los resultados se vuelvan negativos o se estabilicen, según el título medido y las evaluaciones de seguridad.

^k Los medicamentos concomitantes se recopilan en todas las visitas de estudio y se comparan con la lista de medicamentos prohibidos.

^l El período de extensión comienza al comienzo de la dosificación del día 183. La dosis de ALXN1210 se basa en el peso corporal de la última visita de estudio registrada del paciente.

4. Población del estudio

Un total de aproximadamente 55 pacientes con SHUa documentado están inscritos y asignados al tratamiento con ALXN1210 en aproximadamente 200 sitios de investigación a nivel mundial. El estudio inscribe al menos a 6 y hasta 10 adolescentes pacientes (12 a <18 años de edad en el cribado) y al menos 10 y hasta 25 pacientes con trasplantes de riñón previos.

Las personas que no cumplan con los criterios para participar en este estudio (falla en el cribado) pueden ser evaluadas nuevamente. Los pacientes pueden ser revisados un máximo de 2 veces. No se permite la aprobación prospectiva de las desviaciones del protocolo a los criterios de reclutamiento e inscripción, también conocidos como exenciones o exenciones de protocolo.

Los pacientes son elegibles para la inscripción en el estudio si cumplen con todos los siguientes criterios y ninguno de los criterios de exclusión:

Pacientes masculinos o femeninos ≥ 12 años de edad y un peso ≥ 40 kg en el momento del consentimiento.

- Evidencia de TMA, incluyendo trombocitopenia, evidencia de hemólisis y disfunción renal, basada en los siguientes hallazgos de laboratorio de la visita de detección: recuento de plaquetas $<150,000$ por microlitro (μL) y LDH $\geq 1.5 \times$ límite superior de la normalidad (ULN) y hemoglobina $\leq$ límite inferior de la normalidad (LLN) para la edad y el sexo, y el nivel de creatinina sérica $\geq$ ULN en adultos (≥ 18 años de edad), o $\geq 97.5^{\circ}$ percentil para la edad en el cribado en adolescentes (12 a <18 años) (los pacientes que requieren diálisis por lesión renal aguda también son elegibles).
- Entre pacientes con un trasplante de riñón: antecedentes conocidos de SHUa antes del trasplante de riñón actual, o sin antecedentes conocidos de SHUa, y evidencia persistente de TMA después de la suspensión de la dosis del inhibidor de calcineurina ([CNI]; por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus) u objetivo mamífero del inhibidor de

rapamicina ([mTORi]; por ejemplo, sirolimus, everolimus) durante un mínimo de 4 días y un máximo de 7 días.

- Entre pacientes con inicio de TMA posparto, evidencia persistente de TMA durante > 3 días después del día del parto.
- Para reducir el riesgo de infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*), todos los pacientes deben vacunarse contra las infecciones meningocócicas dentro de los 3 años anteriores o al momento de iniciar el fármaco del estudio. Los pacientes que reciben una vacuna meningocócica menos de 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con ALXN1210 reciben tratamiento con antibióticos profilácticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. Los pacientes que no han sido vacunados antes de iniciar el tratamiento con ALXN1210 reciben antibióticos profilácticos antes y durante al menos 2 semanas después de la vacunación meningocócica.
- Los pacientes <18 años de edad deben haber sido vacunados contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Streptococcus pneumoniae* de acuerdo con las pautas del calendario de vacunación nacional y local.
- Las pacientes en edad fértil y los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil deben seguir las pautas especificadas por el protocolo para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 8 meses después de la última dosis del medicamento del estudio.
- En disposición y capacidad de dar su consentimiento informado por escrito y cumplir con el cronograma de visitas de estudio. Para los pacientes <18 años de edad, el tutor legal del paciente debe estar dispuesto y ser capaz de dar su consentimiento informado por escrito y el paciente debe estar dispuesto a dar su consentimiento informado por escrito.

Las muestras recolectadas en el Cribado se pueden analizar en un laboratorio local o central. Si se usan pruebas de laboratorio local para LDH, recuento de plaquetas, hemoglobina y creatinina sérica, se recolectan muestras duplicadas para pruebas de laboratorio central para asegurar que las mediciones de línea de base y posteriores a la línea de análisis se obtengan del laboratorio central. Aunque los resultados del laboratorio local se pueden utilizar para acelerar la evaluación de elegibilidad, la determinación final de estos Criterios de inclusión se basará en los resultados del laboratorio central.

Los pacientes quedan excluidos de la inscripción en el estudio si cumplen alguno de los siguientes criterios:

- A. Conocido ‘una desintegrina y metaloproteinasa con un motivo de trombospondina tipo 1, deficiencia del miembro 13’ (ADAMTS13) (actividad <5%).
- B. Síndrome hemolítico urémico relacionado con la toxina Shiga (ST-SHU).
- C. Síndrome hemolítico urémico relacionado con neumonía estreptocócica (SHU), como lo demuestra una prueba de Coombs directa positiva y la infección por neumonía estreptocócica (p. ej., cultivo, prueba de antígeno).
- D. Infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- E. Enfermedad meningocócica sistémica no resuelta.
- F. Pacientes con un diagnóstico confirmado de sepsis en curso definido como hemocultivos positivos dentro de los 7 días previos al inicio de la detección y sin tratamiento con antibióticos.
- G. Presencia o sospecha de infección bacteriana sistémica activa y no tratada que, en opinión del investigador, confunde un diagnóstico preciso de SHU o impide la capacidad de manejar la enfermedad de SHA.
- H. Embarazo o lactancia.
- I. Trasplante de corazón, pulmón, intestino delgado o hígado.
- J. Entre los pacientes con trasplante de riñón, cualquiera de los siguientes:
 - a. Disfunción renal aguda dentro de las 4 semanas posteriores al trasplante consistente con el diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos (AMR) según los criterios de Banff 2013, o
 - b. Disfunción renal aguda dentro de las 4 semanas posteriores al trasplante y un aumento del anticuerpo específico del donante (DSA) compatible con un diagnóstico clínico de RAM aguda.
 - c. Historia de enfermedad renal poliquística.
- K. Entre los pacientes ≥ 18 años de edad que presentan presión arterial sistólica (PAS) ≥ 170 mmHg, o pacientes de 12 a <18 años que presentan un diagnóstico clínico de hipertensión, cualquiera de los siguientes:
 - a. Evidencia persistente de TMA (criterio de inclusión número 2) después de menos de 4 días de reducción de la presión arterial (PA) a ≤ 140 mmHg.

- b. Hipertrofia ventricular izquierda conocida.
 - c. Riñones pequeños e hiperecoicos conocidos en la ecografía.
- L. SHU identificado relacionado con la exposición a drogas.
- M. Recibir PE/PI, durante 28 días o más, antes del inicio de la detección del TMA actual.
- N. Historia de malignidad dentro de los 5 años de la detección con la excepción de un cáncer de piel no melanoma o carcinoma *in situ* del cuello uterino que ha sido tratado sin evidencia de recurrencia.
- O. Trasplante de médula ósea (BMT)/trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en los últimos 90 días antes del inicio de la detección.
- P. SHU relacionado con deficiencia de la vitamina B12.
- Q. Esclerosis sistémica conocida (esclerodermia), lupus eritematoso sistémico (LES) o positividad o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- R. Diálisis crónica (definida como diálisis de forma regular como terapia de reemplazo renal para ESKD).
- S. Pacientes que reciben inmunoglobulina intravenosa crónica (IgIV) dentro de las 8 semanas previas al inicio de la detección, a menos que se trate de una afección médica no relacionada (p. ej., hipogammaglobulinemia); o terapia crónica con rituximab dentro de las 12 semanas previas al inicio de la detección.
- T. Pacientes que reciben otras terapias inmunosupresoras como esteroides, mTORi (p. ej., sirolimus, everolimus), CNI (p. ej., ciclosporina o tacrolimus) se excluyen a menos que: a) sean parte de un régimen de antirrechazo postrasplante establecido, o b) el paciente haya confirmado un complemento anti anticuerpos de factor que requiere terapia inmunosupresora, o c) los esteroides se están utilizando para una afección que no sea SHUa (p. ej., asma).
- U. Participación en otro estudio de tratamiento intervencionista o uso de cualquier terapia experimental dentro de los 30 días previos al inicio del fármaco del estudio en el día 1 de este estudio o dentro de las 5 semividas de ese producto en investigación, lo que sea mayor.
- V. Uso previo de eculizumab u otros inhibidores del complemento.
- W. Hipersensibilidad a las proteínas murinas o a uno de los excipientes.

- X. Cualquier afección médica o psicológica que, en opinión del investigador, podría aumentar el riesgo para el paciente al participar en el estudio o confundir el resultado del mismo.
- Y. Historial conocido o sospechado de abuso o dependencia de drogas o alcohol dentro de 1 año antes del inicio de la detección.

Los resultados de laboratorio para el Criterio de exclusión número 1 pueden no estar disponibles antes de la primera dosis. Los resultados posteriores del Criterio de exclusión número A pueden llevar a la interrupción y el reemplazo del paciente.

Un paciente tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. Si un paciente retira su consentimiento, se realizan las evaluaciones especificadas para la visita de Terminación Temprana (ET). Los pacientes que se retiran del estudio no son reemplazados. Se puede suspender a un paciente del fármaco del estudio si el investigador o el patrocinador tienen razones para creer que lo mejor para el paciente es suspender el tratamiento.

Los pacientes con trasplante de riñón previo que desarrollan RAM (biopsia renal positiva a C4d) y para quienes se considera que el rituximab es la terapia adecuada deben retirarse del estudio y recibir terapia de atención estándar. El motivo principal y cualquier otro motivo para la interrupción se registran en el eCRF.

Si un paciente se suspende del estudio con un EA continua o un resultado de laboratorio no resuelto que está significativamente fuera del rango de referencia y es clínicamente significativo, el investigador intenta proporcionar un seguimiento hasta que se obtenga una resolución clínica satisfactoria del resultado de laboratorio o evento adverso.

El Patrocinador o la Autoridad Competente pueden finalizar el estudio por una causa razonable. Las condiciones que justifican la finalización del estudio incluyen, entre otras: (1) descubrimiento de un riesgo inesperado, grave o inaceptable para los pacientes inscritos en el estudio, (2) decisión del Patrocinador de suspender o suspender las pruebas, la evaluación o el desarrollo del medicamento del estudio, (3) el incumplimiento del Investigador de cumplir con el protocolo aprobado, las pautas y/o regulaciones pertinentes, y (4) el envío de información falsa a sabiendas del Investigador al Patrocinador y/o las autoridades reguladoras.

Si se determina en algún momento que los datos de detección de un paciente no satisfacen uno o más de los siguientes criterios de inclusión/exclusión (Criterio de inclusión número 2 o Criterio de exclusión número 1), después de recibir al menos 1 dosis de producto en

investigación (p. ej., un laboratorio central determina posteriormente que los datos de laboratorio local del paciente utilizados para confirmar los criterios de elegibilidad son ya no cumplen con los criterios de elegibilidad), el paciente es suspendido del estudio y puede ser reemplazado. Los procedimientos de terminación temprana se realizan en pacientes que terminan temprano y todos los EA se registran hasta 60 días después de la última dosis del medicamento del estudio del paciente.

El final del estudio se define como la fecha de la última visita del último paciente en el Período de extensión.

5. Tratamiento del estudio

El ALXN1210, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-C5 compuesto por dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos, es una inmunoglobulina IgG2/4 kappa que consiste en regiones constantes humanas y regiones determinantes de la complementariedad murina injertadas en la estructura humana, y regiones variables de cadena pesada. El ALXN1210 y el eculizumab comparten más del 99% de identidad de secuencia de aminoácidos primarios y tienen una farmacología muy similar.

El medicamento ALXN1210 se suministra para estudios clínicos como una solución de 10 mg/ml estéril y sin conservantes en viales de un solo uso, y diseñado para infusión diluyéndolo en solución salina disponible en el mercado (inyección de cloruro de sodio al 0,9%; farmacopea específica del país) para administración a través de Infusión IV. La Tabla 25 y el IB actual proporcionan información adicional.

Tabla 25: Droga en estudio

Nombre del producto	ALXN1210
Forma de dosificación	Solución concentrada (10 mg/ml) para perfusión.
Ruta de administración	Infusión intravenosa
Descripción física	Claro a translúcido, color ligeramente blanquecino, prácticamente libre de partículas
Fabricante	Alexion Pharmaceuticals, Inc. u Organización de fabricación contratada

El ALXN1210 se empaqueta en viales de vidrio de borosilicato tipo 1 de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP)/Farmacopea de la Unión Europea (EP) y se sella con un tapón de

goma de butilo con un sello de aluminio y una tapa abatible. Las drogas del estudio se suministran en kits. El ALXN1210 se libera a cada sitio al recibir todos los documentos esenciales requeridos basados en las regulaciones aplicables.

Al llegar los kits de medicamentos del estudio al sitio del estudio, el farmacéutico (o persona designada entrenada) retira de inmediato los kits de medicamentos del estudio del refrigerador de envío y los almacena en sus cajas originales en condiciones refrigeradas a una temperatura de 2°C a 8°C (35°F a 47°F) y protegido de la luz. ALXN1210 no se congela. Los medicamentos del estudio se almacenan en un área de almacenamiento segura y de acceso limitado, y la temperatura se controla diariamente.

El medicamento está a temperatura ambiente antes de la administración. El material no se calienta (p. ej., utilizando un microondas u otra fuente de calor) que no sea la temperatura ambiente.

ALXN1210 no se administra como una inyección intravenosa o inyección de bolo. Las infusiones del fármaco del estudio se preparan utilizando una técnica aséptica. La dosis requerida de ALXN1210 del paciente se diluye adicionalmente en solución salina disponible en el mercado (cloruro de sodio al 0,9%; farmacopea específica del país) en el volumen especificado en la Tabla 26. La solución de ALXN1210 en diluyente se administra al paciente usando un conjunto de administración de tubos IV a través de una bomba de infusión. Se requiere el uso de un filtro en línea para infusión.

Tabla 26: Tabla de referencia de dosificación para la preparación de dosis de ALXN1210

Tipo de dosis	Peso corporal (kg)^a	Dosis (mg)	ALXN 1210 Vol. (mL)	Vol. Salino (mL)	Vol. Total (mL)	Duración Min. de infusión minutos (horas)	Velocidad Max. de infusión (ml/hora)
Carga	≥ 40 a < 60	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	≥ 60 a < 100	2700	270	270	540	102 (1.7)	333
	≥ 100	3000	300	300	600	108 (1.8)	333
Mantenimiento	≥ 40 a < 60	3000	300	300	600	138 (2.3)	267
	≥ 60 a < 100	3300	330	330	660	120 (2.0)	333
	≥ 100	3600	360	360	720	132 (2.2)	333

Consulte el Manual de Farmacia para obtener instrucciones de preparación de dosis adicionales.

^a Peso corporal según lo registrado en la última visita de estudio.

Las dosis del medicamento del estudio solo las prepara y dispensa un farmacéutico o un miembro del personal médicamente calificado. El fármaco del estudio se administra solo a pacientes inscritos que son elegibles para participar en este estudio. Una vez que el fármaco del estudio se prepara para un paciente, solo se administra a ese paciente. Los viales del fármaco del estudio son de un solo uso y cualquier medicamento restante en el vial no se usa para otro paciente. Cualquier medicamento que quede en el tubo de infusión o en la bolsa de infusión no se usa para otro paciente.

Todo el material del estudio clínico se almacena en un lugar seguro, y personas debidamente capacitadas lo asignan y distribuyen. Se mantienen registros detallados de las cantidades del producto en investigación recibidas, dispensadas y destruidas. A menos que se notifique lo contrario, los viales vacíos y los viales con materiales residuales se mantienen para inspección y responsabilidad por parte del monitor del estudio antes de su destrucción, o se manejan de acuerdo con los procedimientos operativos estándar (POE) de la farmacia local para los medicamentos de estudio clínico. Para satisfacer los requisitos reglamentarios con respecto a la responsabilidad de los medicamentos, al final del estudio, todo el inventario restante de ALXN1210 se reconcilia y destruye o se devuelve a Alexion de acuerdo con las regulaciones aplicables.

Los pacientes reciben ALXN1210 durante 26 semanas. ALXN1210 se administra como una infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 2 horas. ALXN1210 no se administra como una inyección intravenosa o inyección de bolo.

El régimen de dosis para ALXN1210 durante el Período de evaluación inicial se basa en el peso corporal de la última visita de estudio registrada del paciente (Tabla 27). Los pacientes reciben una dosis de carga de ALXN1210 IV en el día 1, seguida de una dosis de mantenimiento de ALXN1210 IV en el día 15 y de q8w (cada ocho semanas) a partir de entonces.

Tabla 27: Regímenes de tratamiento de carga y mantenimiento

Peso corporal^a	Dosis de carga (día 1)	Dosis de mantenimiento (días 15, 71 y 127)
≥ 40 a < 60 kg	2400 mg	3000 mg
≥ 60 a < 100 kg	2700 mg	3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	3600 mg

^a Peso corporal según lo registrado en la última visita de estudio.

Después del Período de evaluación inicial, todos los pacientes pasan a un Período de extensión de hasta 2 años durante el cual todos los pacientes reciben ALXN1210 q8w (cada ocho semanas). El tiempo real de todas las administraciones de dosis se registra en el eCRF del paciente.

Este es un estudio abierto. Los pacientes que cumplen con todos los criterios de inscripción son asignados al tratamiento del estudio con ALXN1210 en la visita inicial (día 1). El sistema interactivo de respuesta de voz o web (IxRS) se utiliza para asignar viales que contienen ALXN1210 a cada paciente.

Las dosis basadas en el peso de ALXN1210 en este estudio (Tabla 27) se basan en los datos de PK/PD de los primeros estudios de desarrollo en voluntarios adultos sanos, así como los datos disponibles de pacientes con HPN en un estudio de búsqueda de dosis de Fase 1b en curso (ALXN1210-HPN-103) y un estudio de prueba de concepto de fase 2 en curso (ALXN1210-HPN-201). La selección del régimen de dosis de ALXN1210 para pacientes con SHU se basa en el objetivo de la inhibición inmediata, completa y sostenida del complemento terminal en pacientes con HPN, que se espera que corresponda a la inhibición inmediata, completa y sostenida del complemento terminal en pacientes con SHUa, como se ha demostrado con datos de ensayos clínicos de eculizumab en pacientes con HPN y SHUa.

La infusión de otros anticuerpos monoclonales se ha asociado con reacciones a la infusión, con inicio típicamente durante o poco después de la finalización de la infusión.

Medicamentos previos (incluidas vitaminas y preparaciones a base de hierbas): incluidos los discutidos en los criterios y procedimientos de exclusión (cualquier intervención terapéutica, como cirugía/biopsia o fisioterapia) que el paciente toma o a los cuales se somete dentro de los 28 días (o 3 años para la documentación de la vacuna contra el meningococo) antes del inicio de la detección hasta que la primera dosis de ALXN1210, se registran en el eCRF del paciente.

Para fines analíticos, cualquier diálisis en el período de 14 días inmediatamente después de la primera dosis de ALXN1210 no se considera "nueva diálisis".

Todo el uso de medicamentos y los procedimientos realizados durante el estudio se registran en el documento fuente del paciente/historial médico y el eCRF. Este registro incluye todos los medicamentos recetados, productos herbales, vitaminas, minerales, medicamentos de venta libre y medicamentos actuales. Los medicamentos concomitantes se registran desde la

primera infusión del medicamento del estudio hasta 56 días después de la última dosis del paciente del medicamento del estudio. Cualquier cambio en los medicamentos concomitantes también se registra en el documento fuente del paciente/historial médico y el eCRF. Cualquier medicamento concomitante que se considere necesario para el estándar de atención del paciente durante el estudio, o para el tratamiento de cualquier EA, junto con los medicamentos permitidos que se describen a continuación, se administran a criterio del investigador. Sin embargo, es responsabilidad del investigador asegurarse de que los detalles sobre todos los medicamentos se registren en su totalidad en el documento de origen del paciente/historial médico y eCRF.

Los pacientes tienen prohibido recibir cualquiera de los siguientes medicamentos y procedimientos en cualquier momento después de la primera dosis del fármaco del estudio: eculizumab u otros inhibidores del complemento, el uso de cualquier otro fármaco o dispositivo en investigación como parte de un ensayo clínico, IVIg (a menos que se trate de un medicamento no relacionado necesidad médica, por ejemplo, hipogammaglobinemia), rituximab, PE/PI después de la primera dosis y nueva diálisis con el primer período de 48 horas después de la primera dosis de ALXN1210, a menos que exista una necesidad médica imperiosa según lo evaluado por (1) hipervolemia que no responde a los diuréticos, (2) desequilibrio electrolítico refractario, o (3) encefalopatía urémica de inicio reciente. Las excepciones deben ser aprobadas caso por caso por el Patrocinador, antes de la administración de diálisis.

Los siguientes medicamentos y procedimientos concomitantes están permitidos bajo ciertas circunstancias y con las siguientes restricciones: uso de otras terapias inmunosupresoras (como esteroides, mTORi [por ejemplo, sirolimus, everolimus], CNI [por ejemplo, ciclosporina o tacrolimus]) antes de la detección o durante el estudio no están permitidos a menos que: a) sean parte de un régimen anti-rechazo establecido después del trasplante, o b) el paciente haya confirmado anticuerpos anti-factor complementario que requieren terapia inmunosupresora, o c) se estén usando esteroides para una afección que no sea SHUa (por ejemplo, asma).

Cualquier paciente que reciba otros inhibidores del complemento (incluido eculizumab) o que se someta a PE/PI después de la primera dosis del fármaco del estudio se retira del estudio.

Debido a su mecanismo de acción, el uso de ALXN1210 aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes se vacunan contra *N. meningitidis*, Hib y *Streptococcus pneumoniae*.

Los pacientes se vacunan contra *N. meningitidis* dentro de los 3 años previos o al momento de recibir la primera dosis de ALXN1210. Los pacientes que reciben tratamiento con drogas menos de 2 semanas después de recibir una vacuna contra el meningococo reciben tratamiento con antibióticos profilácticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomiendan vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B, donde estén disponibles, para prevenir los serotipos meningocócicos patógenos comunes. Los pacientes son vacunados o revacunados de acuerdo con las pautas nacionales de vacunación actuales o la práctica local para el uso de la vacuna con inhibidores del complemento (por ejemplo, eculizumab).

Se reconoce que algunos pacientes que no han sido vacunados contra *N. meningitidis* dentro de los 3 años previos a recibir la primera dosis de ALXN1210 pueden no ser recibir una vacuna en el momento de la primera dosis. Los pacientes que no han sido vacunados antes de iniciar el tratamiento con ALXN1210 reciben antibióticos profilácticos antes y durante al menos 2 semanas después de la vacunación meningocócica.

La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Se debe considerar la orientación oficial y la práctica local sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Todos los pacientes son monitoreados para detectar signos tempranos de infección meningocócica, evaluados inmediatamente si se sospecha infección y tratados con antibióticos apropiados, si es necesario.

Para aumentar la conciencia del riesgo y promover la divulgación rápida de cualquier signo o síntoma potencial de infección experimentado por los pacientes durante el transcurso del estudio, se les proporciona a los pacientes una tarjeta de seguridad para llevar con ellos en todo momento. Discusión adicional y explicación de los riesgos potenciales, signos y síntomas se llevan a cabo en puntos de tiempo específicos como parte de la revisión de la tarjeta de seguridad del paciente y durante todo el estudio, como se describe en el Programa de Evaluaciones (Tabla 23 y Tabla 24).

Los pacientes se vacunan contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Streptococcus pneumoniae* de acuerdo con las pautas del programa de vacunación nacional y local, antes o al momento de recibir la primera dosis de ALXN1210. El estado de vacunación para *N. meningitidis*, Hib y *S. pneumoniae* se registra en el eCRF del paciente.

A los pacientes se les administra el fármaco del estudio en un entorno controlado bajo la supervisión del investigador o la persona designada, lo que garantiza el cumplimiento de la

administración del fármaco del estudio. El investigador o la persona designada se aseguran de que todos los pacientes estén adecuadamente informados sobre el régimen de dosificación específico requerido para cumplir con el protocolo del estudio, y de que el paciente reciba la dosis adecuada en los puntos de tiempo designados durante el estudio y que se realice un monitoreo de seguridad adecuado durante la infusión.

Antes de recibir el fármaco del estudio, las pacientes que se consideran posmenopáusicas deben presentar evidencia de menopausia basada en una combinación de amenorrea durante al menos 1 año y un nivel elevado de hormona folículo estimulante (FSH) (> 30 UI/L) (p. ej., en ausencia de terapia de reemplazo hormonal, fitoestrógenos en la dieta).

Las pacientes en edad fértil utilizan un método anticonceptivo altamente efectivo (como se define a continuación), que comienza en el cribado y continúa durante al menos 8 meses después de la última dosis del fármaco del estudio. Los métodos anticonceptivos altamente eficaces* incluyen: anticoncepción hormonal asociada con la inhibición de la ovulación, dispositivo intrauterino, sistema de liberación de hormonas intrauterinas, oclusión tubárica bilateral, pareja vasectomizada (siempre que la pareja sea la única pareja sexual de la paciente), abstinencia sexual (definida como abstenerse de relaciones heterosexuales durante todo el período de riesgo asociado con el tratamiento farmacológico del estudio; la fiabilidad de la abstinencia sexual debe evaluarse en relación con la duración del estudio clínico y el estilo de vida preferido y habitual del paciente), combinación de condón masculino con tapa, diafragma o esponja con espermicida (métodos de doble barrera). Los pacientes masculinos con un cónyuge/pareja femenina en edad fértil o un cónyuge o pareja embarazada o en período de lactancia acuerdan usar anticonceptivos de doble barrera (condón masculino más el método de barrera apropiado para la pareja femenina) durante el tratamiento y durante al menos 8 meses después de la última dosis del estudio de drogas. La anticoncepción de doble barrera es necesaria incluso con una evaluación médica documentada del éxito quirúrgico de una vasectomía.

Los pacientes masculinos no donan esperma durante el tratamiento y durante al menos 8 meses después de la última dosis del fármaco del estudio.

6. Evaluaciones de eficacia

La evaluación de eficacia primaria es la respuesta completa de TMA durante el período de evaluación inicial de 26 semanas. Los criterios para la respuesta completa de TMA son (1)

normalización del recuento de plaquetas, (2) normalización de LDH y (3) $\geq 25\%$ de mejora en la creatinina sérica desde el inicio.

Los pacientes que cumplen con todos los criterios de respuesta de TMA completa, confirmados por 2 mediciones consecutivas obtenidas con al menos 4 semanas de diferencia, se clasifican como que cumplen con el criterio de valoración principal de eficacia.

Las siguientes evaluaciones secundarias de eficacia se miden durante el estudio:

- A. Estado del requisito de diálisis
- B. Tiempo para completar la respuesta TMA
- C. Estado completo de la respuesta de TMA en el tiempo
- D. Valor observado y cambio desde la línea de base en eGFR
- E. Etapa de ERC, según lo evaluado por el investigador en los días seleccionados y clasificado como mejorado, estable (sin cambios) o empeorado en comparación con el valor inicial
- F. Valor observado y cambio desde el inicio en los parámetros hematológicos (plaquetas, LDH, hemoglobina)
- G. Aumento de la hemoglobina de ≥ 20 g/L desde el inicio, sostenido durante al menos 2 mediciones consecutivas obtenidas con al menos 4 semanas de diferencia
- H. Cambio desde el inicio en la calidad de vida, según lo medido por los cuestionarios EQ-5D-3L (todos los pacientes), FAICT Fatiga Versión 4 (pacientes ≥ 18 años de edad) y Fatiga FAICT pediátrica (pacientes <18 años de edad).

7. Evaluaciones de seguridad

El investigador o su designado se reúnen con los pacientes para analizar los posibles riesgos de seguridad de ALXN1210 y darle al investigador la oportunidad de abordar cualquiera de las inquietudes de seguridad del paciente con respecto al estudio.

La recopilación de EA se controla desde el momento en que se obtiene el consentimiento informado hasta la finalización del estudio. Los investigadores siguen cualquier EA hasta su conclusión (resolución o estabilización). En el caso de que el paciente se retire del estudio, el monitoreo de EA continúa hasta la última visita de estudio del último paciente, si es posible. El momento de las evaluaciones clínicas y de laboratorio se determina según el Programa de

evaluaciones (Tablas 23 y 24). Cualquier resultado anormal clínicamente significativo se sigue hasta su resolución o estabilización.

Se realiza una revisión de los parámetros demográficos, que incluyen edad, género, raza y etnia. Se toma y documenta un historial médico completo. Se registran el peso y la altura. La altura se mide solo en la detección.

El historial médico de SHUa del paciente, incluido el inicio del primer síntoma de SHUa y la fecha de diagnóstico, se documenta en la Visita de detección.

El historial médico del paciente, incluidas las afecciones/trastornos previos y concomitantes, se registra en la visita de detección. También se registra el uso de medicamentos (recetados o de venta libre, incluidas vitaminas y/o suplementos herbales) durante los 28 días (o 3 años para la documentación de la vacunación meningocócica) antes del inicio de la detección, además de la vacunación meningocócica.

Un examen físico incluye las siguientes evaluaciones: apariencia general; piel; cabeza, oreja, ojo, nariz y garganta; cuello; ganglios linfáticos; pecho; corazón; cavidad abdominal; extremidades; sistema nervioso central; y sistema musculoesquelético. Un examen físico abreviado consiste en un examen relevante del sistema corporal basado en el juicio del investigador y los síntomas del paciente. Las mediciones de signos vitales se toman después de que el paciente ha estado descansando durante al menos 5 minutos, e incluyen presión arterial sistólica y diastólica (milímetros de mercurio [mmHg]), oximetría de pulso, frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura oral o timpánica (grados Celsius [°C] o grados Fahrenheit [°F]).

Las muestras para embarazo en suero, hematología, química, coagulación y análisis de orina se realizan en los momentos especificados en el Programa de evaluaciones (Tablas 23 y 24). Se recolectan muestras para evaluaciones de laboratorio antes de la administración de cada fármaco del estudio.

Las muestras recolectadas en el cribado se pueden analizar en un laboratorio local o central. Si se usan pruebas de laboratorio locales para LDH, recuento de plaquetas, hemoglobina y creatinina sérica, se recolectan muestras duplicadas para pruebas de laboratorio central para garantizar que las mediciones de línea de base y postbasales para los análisis se obtengan del laboratorio central. En el caso de muestras duplicadas de laboratorios locales y centrales, los resultados del laboratorio central se utilizan para el análisis.

Se anticipa que algunos valores de laboratorio pueden estar fuera del rango de valores normales debido a la enfermedad subyacente. Los investigadores deben usar su juicio médico al evaluar la importancia clínica de estos valores. La importancia clínica se define como cualquier variación en las mediciones de laboratorio que tenga relevancia médica y que resulte en un cambio en la atención médica. Si se observan cambios de laboratorio clínicamente significativos con respecto al valor de referencia, los cambios se documentan como EA en el eCRF de EA. El investigador evalúa la relación con el tratamiento del estudio para todos los valores fuera de rango clínicamente significativos. El investigador continúa monitoreando al paciente a través de evaluaciones de laboratorio adicionales hasta que (1) los valores hayan regresado al rango normal o al nivel de referencia, o (2) a juicio del investigador, los valores que están fuera del rango normal no están relacionados con la administración del fármaco del estudio u otros procedimientos específicos del protocolo.

Para las mujeres en edad fértil, se realiza una prueba de embarazo en suero u orina (es decir, gonadotropina coriónica beta-humana [β -hCG]) de acuerdo con el Programa de evaluaciones (Tablas 23 y 24). Las muestras de sangre se analizan para los parámetros de hematología.

Las muestras de sangre se analizan para los parámetros químicos del suero. La bilirrubina indirecta se calcula a partir de los valores de bilirrubina total y directa; por lo tanto, los resultados indirectos de la bilirrubina no están disponibles si la bilirrubina directa está por debajo del límite de cuantificación. El nivel sérico de FSH se mide durante el cribado de pacientes femeninas posmenopáusicas para confirmar su estado posmenopáusico.

Las evaluaciones de química se realizan en los puntos de tiempo especificados en las Tablas 23 y 24 del Calendario de evaluaciones. El eGFR se calcula para todas las visitas en las que se obtienen químicas del suero utilizando la fórmula Modificación de la dieta en la enfermedad renal en pacientes ≥ 18 años de edad y Modificación de la dieta en la fórmula de Schwartz para la enfermedad renal en pacientes < 18 años de edad.

Las muestras de sangre se analizan para parámetros de coagulación.

Se analizan muestras de orina. Se realiza un examen microscópico de muestras de orina si los resultados del análisis macroscópico son anormales. Las muestras de orina también se analizan para medir las proteínas y la creatinina con el fin de calcular la proporción total de proteína:creatinina en la orina.

Para cada paciente, se recolectan ECG digitales individuales de 12 derivaciones de acuerdo con el Programa de evaluaciones (Tablas 23 y 24). Los pacientes deben estar en decúbito supino durante aproximadamente 5 a 10 minutos antes de la recolección de ECG y permanecer en decúbito supino pero despiertos durante la recolección de ECG. El investigador o la persona designada es responsable de revisar el ECG para evaluar si el ECG se encuentra dentro de los límites normales y determinar la importancia clínica de los resultados. Estas evaluaciones se indican en el CRF.

Se recolectan muestras de sangre para evaluar la presencia y el título de ADA para ALXN1210 en suero antes de la administración del fármaco del estudio, como se indica en el Programa de evaluaciones (ver las Tablas 23 y 24). Si los resultados de la prueba son positivos, la prueba puede repetirse cada 3 meses hasta que los resultados se vuelvan negativos o se estabilicen, según el título medido y las evaluaciones de seguridad. Se puede realizar una caracterización adicional de las respuestas de anticuerpos según sea apropiado, incluyendo anticuerpos de unión y neutralización, PK/PD, seguridad y actividad de ALXN1210.

Un EA es cualquier acontecimiento médico desagradable en un paciente al que se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo desfavorable o involuntario (por ejemplo, un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un medicamento, independientemente de que se considere relacionado con el medicamento.

Situaciones en las que no ocurrió un incidente médico desagradable (p. ej., hospitalización por cirugía electiva si se planificó antes del inicio del estudio, ingresos por razones sociales o conveniencia) y fluctuaciones diarias anticipadas de enfermedades preexistentes), o las condiciones presentes o detectadas al comienzo del estudio que no empeoran no son EA.

La falta de efecto del fármaco no es un EA en estudios clínicos, porque el propósito del estudio clínico es establecer el efecto del fármaco.

Un error de medicación (incluido el uso indebido, abuso y sobredosis intencional del producto) o un uso diferente al que se define en el protocolo no se considera un EA a menos que haya un incidente médico desagradable como resultado de un error de medicación.

Los casos de embarazo que ocurren durante la exposición materna o paterna al producto en investigación se deben informar dentro de las 24 horas posteriores al conocimiento del investigador/sitio. Los datos sobre el resultado fetal y la lactancia materna se recopilan para informes regulatorios y evaluación de seguridad.

Los eventos adversos se registran desde el momento del consentimiento firmado. Un EA informado después del consentimiento informado, pero antes de la administración de medicamentos del estudio se considera un EA previo al tratamiento.

Los siguientes eventos son riesgos importantes identificados en este estudio: infecciones meningocócicas.

La gravedad de los EA se clasifica utilizando los Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) versión 4.03 o superior. Se proporciona una escala de calificación (gravedad) para cada término de EA. Cada término CTCAE es un término de nivel más bajo (LLT) según el Diccionario médico para actividades reguladoras (MedDRA®). Cada LLT se codifica a un término preferido de MedDRA. El grado se refiere a la gravedad del EA. El CTCAE asigna un grado de 1 a 5, con descripciones clínicas únicas de gravedad para cada EA (Tabla 28).

Tabla 28: Escala de calificación de gravedad de eventos adversos

Grado	Descripción
Grado 1	Leve; síntomas asintomáticos o leves; observaciones clínicas o diagnósticas solamente; intervención no indicada
Grado 2	Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitar las actividades instrumentales apropiadas para la edad de la vida diaria (AVD) a
Grado 3	Grave o medicamento significativo, pero no inmediatamente mortal; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; incapacitante limitación del autocuidado ADLb
Grado 4	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada.
Grado 5	Muerte relacionada con EA.

Abreviaturas: ADL = actividades de la vida diaria; EA = evento adverso

- ^a ADL instrumental se refiere a preparar comidas, comprar comestibles o ropa, usar el teléfono, administrar dinero, etc.
- ^b ADL de autocuidado se refiere a bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no estar postrado en cama.

Cualquier cambio en la severidad de un EA está documentado en base a pautas específicas en las Pautas de finalización de eCRF. La gravedad y la seriedad se diferencian: la gravedad describe la intensidad de un EA, mientras que el término seriedad se refiere a un EA que cumple con criterios específicos para un evento adverso grave (SAE).

Un investigador debe proporcionar una evaluación de causalidad (no relacionada, improbable, posible, probable o definitiva) para todos los EA (tanto graves como no serios) basada en el juicio médico del investigador y los síntomas observados asociados con el evento

(Tabla 29). Esta evaluación se registra en el eCRF y en cualquier formulario adicional, según corresponda.

Tabla 29: Descripciones de la evaluación de causalidad

Evaluación	Descripción
No relacionado/no conexo	Sugiere que no existe una asociación causal entre el producto en investigación y el evento informado.
Poco probable relacionado	Sugiere que el cuadro clínico es altamente consistente con una causa diferente al producto en investigación, pero la atribución no puede hacerse con absoluta certeza y una relación entre el producto en investigación y el EA no puede excluirse con total confianza.
Posiblemente relacionado	Sugiere que el tratamiento con el producto en investigación puede haber causado o contribuido al EA (es decir, el evento sigue una secuencia temporal razonable desde el momento de la administración del medicamento y/o sigue un patrón de respuesta conocido al producto en investigación, pero también podría haberse producido por otros factores).
Probablemente relacionado	Sugiere que existe una secuencia temporal razonable del evento con la administración del producto en investigación y la probable asociación causal del evento con el producto en investigación. Esto se basará en la acción farmacológica conocida del producto en investigación, las reacciones adversas conocidas o informadas previamente al producto en investigación o la clase de medicamentos, o el juicio basado en la experiencia clínica del investigador.
Definitivamente relacionado	Relación temporal con el producto en investigación, otras afecciones (enfermedad concurrente, reacción simultánea a la medicación o progresión/expresión del estado de la enfermedad) no parecen explicar el evento, corresponde con el perfil farmacéutico conocido, mejora en la interrupción, reaparición en nuevo desafío.

Un evento adverso grave (SAE) es cualquier evento médico desfavorable que:

- Resulta en muerte
- Es potencialmente mortal (es decir, el paciente estaba en riesgo de muerte en el momento del evento)
- Requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente
- Resulta en discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- Es una anomalía congénita/defecto de nacimiento

Los eventos médicos importantes que pueden no provocar la muerte, poner en peligro la vida de inmediato o requerir hospitalización, pueden considerarse un evento adverso grave cuando, según el criterio médico apropiado, pueden poner en peligro al paciente o pueden requerir intervención para prevenir uno de los resultados listados anteriormente.

Las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas (SUSAR) son eventos graves que no Figuran en el IB y que el investigador identifica como relacionados con el producto o procedimiento de investigación. El Código de Regulaciones Federales (CFR) 312.32 del Título 21 de los Estados Unidos y la Directiva 2001/20/CE de Ensayos Clínicos de la Unión Europea y las directrices detalladas asociadas o los requisitos reglamentarios nacionales en los países participantes requieren la presentación de informes de SUSAR.

Todos los EA (graves y no graves) se obtienen desde la firma de la ICF hasta 60 días después de la última dosis del fármaco del estudio para pacientes con TE, o hasta 56 días después de la última dosis del fármaco del estudio para pacientes que completan el estudio. Todos los EA se registran en el eCRF cuando el investigador o su personal se enteran de su ocurrencia.

Todos los SAE se registran independientemente de la evaluación de causalidad del investigador. No existe un límite de tiempo para informar sobre SAE que se cree que están causalmente relacionados con el fármaco del estudio. Los investigadores tienen la libertad de informar sobre SAE independientemente de la causalidad en cualquier momento.

Para todos los SAE, el investigador debe proporcionar lo siguiente: información de seguimiento apropiada y solicitada, causalidad de los SAE, tratamiento/intervención para los SAE, resultado de los SAE y registros médicos de respaldo e información de laboratorio/diagnóstico.

Los datos de embarazo se recopilan durante este estudio para todos los pacientes y las esposas/parejas de pacientes masculinos. La exposición durante el embarazo (también conocida como exposición en el útero) puede ser el resultado de la exposición materna o la transmisión del medicamento a través del semen después de la exposición paterna. El embarazo en sí mismo no se considera un EA a menos que exista la sospecha de que el producto en investigación puede haber interferido con la efectividad de un medicamento anticonceptivo. Sin embargo, las complicaciones del embarazo y los resultados anormales del embarazo son EA y pueden cumplir los criterios para un SAE (por ejemplo, embarazo ectópico, aborto espontáneo, muerte fetal

intrauterina, muerte neonatal o anomalía congénita). Los abortos electivos sin complicaciones no deben informarse como EA.

8. Evaluaciones de farmacocinética y farmacodinámica

Las muestras de sangre para la determinación de las concentraciones de fármaco en suero y las evaluaciones de PD se recolectan antes y después de la administración del fármaco del estudio en los puntos de tiempo indicados en el Programa de evaluaciones (ver Tablas 23 y 24). Se registran la fecha y hora reales (24 horas) de cada muestreo. El número de puntos de tiempo de muestreo PK para un paciente dado no excede el número de puntos de tiempo planificado actualmente.

Las muestras de sangre para la evaluación de PK y PD se recogen del brazo opuesto al brazo utilizado para infundir drogas. Las evaluaciones para PK/PD son las siguientes: (1) cambios en la concentración sérica de ALXN1210 con el tiempo y (2) cambios en las concentraciones de C5 libre.

9. Evaluaciones exploratorias

Para los análisis exploratorios de biomarcadores, se presentan estadísticas resumidas para el cambio real, el cambio y el porcentaje desde el inicio.

La relación entre la concentración de ALXN1210 y los biomarcadores exploratorios o la correlación entre el beneficio clínico y los biomarcadores exploratorios clave se puede evaluar mediante una presentación gráfica. También se pueden realizar análisis exploratorios y posibles relaciones entre los resultados clínicos, PK/PD, perfil genético y niveles de biomarcadores. La actividad de APC y los resultados de autoanticuerpos se resumen si se evalúan.

La genética exploratoria se puede realizar para investigar variantes genéticas en genes que se sabe que están asociados con SHUa, así como para identificar nuevas variantes genéticas asociadas con SHUa, desregulación del complemento o metabolismo o eficacia de ALXN1210.

El investigador comunica las mutaciones genéticas de relevancia clínica conocida en SHUa al paciente o al tutor del paciente junto con el asesoramiento genético apropiado. Las variantes genéticas de importancia clínica desconocida no se comunican a los pacientes ni a su investigador.

Los signos o síntomas adicionales de SHUa se evalúan mediante el Cuestionario de utilización de recursos del paciente y el Cuestionario de síntomas de SHUa informado por el paciente.

Los componentes de los signos o síntomas extrarrenales de SHUa, incluidos los signos vitales y los laboratorios clínicos, se pueden resumir descriptivamente en los puntos de tiempo basales y posteriores y para cambios desde el inicio. Se pueden proporcionar listados por paciente.

El análisis de signos, sintomatología y utilización de recursos puede incluir enfoques estándar para resultados categóricos, con o sin medidas repetidas.

Si falta una evaluación del día 1, la evaluación de detección se utiliza como evaluación de referencia.

Para la evaluación de la Respuesta Completa de TMA durante el Período de Evaluación Inicial de 26 semanas (punto final primario), los pacientes que pierden una evaluación de eficacia que es parte de la definición de Respuesta Completa de TMA mientras aún están en estudio, tienen su última observación (LOCF). Para los pacientes que abandonaron el estudio antes de la semana 26, sus datos hasta el momento de la interrupción se utilizan para evaluar la respuesta completa de TMA.

Los datos que faltan para los instrumentos de QoL se manejan como se especifica en las instrucciones para cada instrumento.

Se planea un análisis intermedio para este estudio al final del período de evaluación inicial de 26 semanas, después de que todos los pacientes hayan completado o se hayan retirado del período de evaluación inicial de 26 semanas. Además, se realiza un segundo análisis para resumir los parámetros de eficacia, seguridad y PK a largo plazo al final del período de extensión de 2 años.

EJEMPLO 4: Un estudio aleatorizado, abierto, controlado de fase 3 de ALXN1210 versus eculizumab en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) previamente tratados con eculizumab.

Se realizó un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado, controlado de forma activa, multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de ALXN1210 (también conocido como Ultomiris™, anticuerpo BNJ441 o ravulizumab) versus eculizumab, administrado por infusión intravenosa (IV) a pacientes adultos con HPN que habían sido tratados con eculizumab durante al menos 6 meses.

1. Objetivos y puntos finales

El objetivo principal fue evaluar la no inferioridad de ALXN1210 (ravulizumab) en comparación con eculizumab en pacientes adultos con HPN que habían sido tratados con eculizumab durante al menos 6 meses.

Se afirmó la no inferioridad si después de 26 semanas de tratamiento el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95% era inferior al 15% para la diferencia (ALXN1210-eculizumab) en el cambio porcentual en el nivel de LDH (LDH-PCHG).

Los objetivos secundarios incluyeron caracterizar la seguridad y la tolerabilidad de ALXN1210 en pacientes que cambiaron de eculizumab a ALXN1210, evaluar la eficacia de ALXN1210 mediante medidas de eficacia adicionales, caracterizar la farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) y la inmunogenicidad de ALXN1210, y evaluar a largo plazo la seguridad y eficacia de ALXN1210.

El criterio de valoración principal de eficacia del estudio fue la hemólisis medida directamente por el cambio porcentual en el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH-PCHG) desde el inicio hasta el día 183. Los criterios de valoración de eficacia secundaria clave del estudio (para ser probados de forma jerárquica) fueron:

1. Proporción de pacientes con hemólisis avanzada, definida como al menos un síntoma nuevo o que empeora o signo de hemólisis intravascular (fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, dificultad para respirar (disnea), anemia (hemoglobina <10 g/dL), evento vascular adverso mayor (MAVE) (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil) en presencia de LDH elevada $\geq 2 \times$ límite superior normal (ULN).
2. Cambio en la calidad de vida (QoL) según lo evaluado a través de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Escala de Fatiga (FAICT), Versión 4, desde el inicio hasta el día 183.
3. Evitación de transfusiones (TA), definida como la proporción de pacientes que permanecieron libres de transfusiones y no requirieron una transfusión según las pautas especificadas por el protocolo desde el inicio hasta el día 183.
4. Proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada, definida como evitar una disminución ≥ 2 g/dL en el nivel de hemoglobina desde el inicio en ausencia de transfusión desde el inicio hasta el día 183

Otros criterios secundarios de valoración de eficacia del estudio incluyeron la evaluación de: (1) número total de unidades de glóbulos rojos empaquetados (pRBC) transfundidos desde el inicio hasta el día 183, (2) proporción de pacientes con LDH en rango normal en el día 183, (3) cambio en el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) - Escala Core 30 (QLQ-C30), Versión 3.0, desde el inicio hasta el día 183, (4)

cambio en las manifestaciones clínicas de HPN (fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, dificultad para respirar, anemia, disfagia y disfunción eréctil) desde el inicio hasta el día 183, y (5) proporción de pacientes que experimentan un MAVE desde el inicio hasta el día 183.

Los puntos finales farmacocinéticos y farmacodinámicos incluyeron la evaluación de: (1) cambio en la concentración sérica de ALXN1210 y eculizumab con el tiempo, (2) cambio en la actividad hemolítica de glóbulos rojos de pollo (cRBC) con el tiempo (exploratorio), y (3) cambio en las concentraciones de C5 libre tiempo extraordinario.

Los puntos finales exploratorios incluyeron la evaluación de los síntomas de HPN informados por el paciente y la utilización de los recursos sanitarios.

La seguridad y tolerabilidad de ALXN1210 en comparación con eculizumab se evaluó mediante exámenes físicos, signos vitales, electrocardiogramas (ECG), evaluaciones de laboratorio e incidencia de eventos adversos (EA) y eventos adversos graves (SAE). La proporción de pacientes que desarrollaron anticuerpos antidrogas (ADA) también se evaluó hasta el final del estudio.

2. Diseño del estudio

Este estudio se realizó para evaluar la seguridad y eficacia de ALXN1210 (ravulizumab) versus eculizumab administrado por infusión intravenosa (IV) a pacientes adultos con HPN que habían sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses. Se esperaba que el estudio diseñado incluyera aproximadamente 192 pacientes (96 pacientes por grupo de tratamiento), pero finalmente se incluyeron 195 sujetos en el estudio y se analizaron 186 sujetos como parte del análisis por protocolo. El estudio comprendió un período de detección de 4 semanas, un período de tratamiento aleatorizado de 26 semanas, y un período de extensión de hasta 2 años. Los pacientes se estratificaron en 1 de 2 grupos según su historial de transfusión (recibieron una transfusión de glóbulos rojos empaquetados (pRBC) dentro de los 12 meses anteriores al día 1, sí o no). Los pacientes dentro de cada uno de los 2 grupos fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para continuar con eculizumab o cambiar a ALXN1210. 97 pacientes fueron asignados al grupo ALXN1210 y 98 pacientes fueron asignados al grupo eculizumab. Al finalizar el estudio, 191 sujetos se inscribieron en el estudio de extensión, ya que 4 sujetos (1 en el grupo ALXN1210 y 3 en el grupo eculizumab) interrumpieron el tratamiento.

Antes de la aleatorización y dentro de los 5 días previos a la administración del medicamento del estudio en el día 1, la hemoglobina de cada paciente fue evaluada por un

laboratorio local o central. Si en ese momento el valor de hemoglobina del paciente cumplía con las pautas de transfusión especificadas en el protocolo, el paciente se transfundió con pRBC a un nivel de hemoglobina por encima del umbral de transfusión especificado en el protocolo para ser elegible para la aleatorización. El valor de la hemoglobina posterior a la transfusión del paciente fue confirmado por un laboratorio local o central por encima del umbral de transfusión especificado por el protocolo.

El día 1 del tratamiento del estudio se produjo 2 semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente. Los pacientes asignados al azar al grupo ALXN1210 recibieron una dosis de carga (ver Tabla 7) de ALXN1210 el día 1, seguida de dosis de mantenimiento de ALXN1210 el día 15 y cada 8 semanas (q8w) a partir de ese momento durante un total de 26 semanas de tratamiento. Los pacientes asignados al azar al grupo de eculizumab continuaron recibiendo la dosis aprobada de eculizumab para el tratamiento de la HPN (900 mg cada 2 semanas [q2w]) durante un total de 26 semanas de tratamiento del estudio.

Después de completar todas las evaluaciones el día 183, los pacientes ingresaron a un período de extensión y recibieron y continuarán recibiendo ALXN1210 hasta que el producto se registre o apruebe (de acuerdo con las regulaciones específicas del país) o hasta por 2 años, lo que ocurra primero. A partir del día 183, los pacientes que habían sido asignados al azar al grupo de tratamiento ALXN1210 recibieron una dosis de mantenimiento (como se describió anteriormente) de ALXN1210 cada 8 semanas (q8w), y los pacientes asignados al azar al grupo de eculizumab recibieron una dosis de carga (como se describió anteriormente) de ALXN1210 seguida 2 semanas después y luego cada 8 semanas (q8w) por una dosis de mantenimiento basada en peso de ALXN1210. Las Figuras 25 y 26 ilustran el diseño del estudio.

Se administró una transfusión de pRBC cuando un paciente tenía un valor de hemoglobina de 9 g/dL o inferior con signos o síntomas de gravedad suficiente para justificar una transfusión, o un valor de hemoglobina de 7 g/dL o inferior, independientemente de la presencia de signos o síntomas clínicos.

Los puntos finales exploratorios incluyeron la evaluación de los síntomas de HPN informados por el paciente y la utilización de los recursos sanitarios.

La seguridad y tolerabilidad de ALXN1210 en comparación con eculizumab se evaluó mediante exámenes físicos, signos vitales, electrocardiogramas (ECG), evaluaciones de laboratorio e incidencia de eventos adversos (EA) y eventos adversos graves (SAE). La

proporción de pacientes que desarrollaron anticuerpos antidrogas (ADA) también se evaluó hasta el final del estudio.

Tabla 30: Calendario de visitas y evaluaciones del estudio: detección hasta el final del período de tratamiento aleatorizado

[illegible]

Administración ALXN1210 ^a		X		X					X				X				--r
Administración de eculizumab		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Abreviaturas: ADA = anticuerpo antidroga; ECG = electrocardiograma; EORTC QLQ-C30 = Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Cuestionario de Calidad de Vida, Escala Core 30; ET = terminación anticipada; FAICT-Fatiga = Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Escala de Fatiga; VIH = virus de inmunodeficiencia humana; LDH = lactato deshidrogenasa; N/A = no aplicable; PD = farmacodinámica; PK = farmacocinética; HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna

^a Todos los pacientes fueron vacunados contra infecciones meningocócicas dentro de los 3 años anteriores o al momento de iniciar el fármaco del estudio. Los pacientes que iniciaron el tratamiento farmacológico del estudio menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica recibieron tratamiento con antibióticos profilácticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación.

^b Tamaño del clon de glóbulos blancos (WBC; granulocitos y monocitos) y glóbulos rojos (RBC) medidos por citometría de flujo de alta sensibilidad en el cribado y el día 1; tamaño de clon de glóbulos rojos solo el día 71 y el día 183.

^c Pacientes de sexo femenino en edad fértil únicamente. Prueba de embarazo en suero en Cribado y Día 183; prueba de embarazo en orina en todos los demás puntos de tiempo requeridos. Se requirió un resultado negativo de la prueba de orina antes de administrar ALXN1210 o eculizumab a pacientes femeninas en edad fértil en las visitas indicadas.

^d Se registraron las transfusiones administradas durante y entre visitas.

^e Antes de la aleatorización y dentro de los 5 días previos a la administración del medicamento del estudio el día 1, la hemoglobina de cada paciente fue evaluada por el laboratorio local o central. Si en ese momento el valor de hemoglobina del paciente cumplía con las pautas de transfusión especificadas en el protocolo, el paciente se transfundió con pRBC a un nivel de hemoglobina por encima del umbral de transfusión especificado en el protocolo para ser elegible para la aleatorización. El valor de la hemoglobina posterior a la transfusión del paciente fue confirmado por el laboratorio local o central por encima del umbral de transfusión especificado por el protocolo.

^f Evaluación del investigador o designado de los siguientes eventos: fatiga, dolor abdominal, disnea, disfgia, dolor de pecho y disfunción eréctil.

^g Las evaluaciones informadas por el médico y el paciente se realizaron antes de la administración del fármaco del estudio.

^h El examen físico abreviado consistió en un examen relevante del sistema corporal basado en el juicio del investigador (o designado) y los síntomas del paciente. Se verificó al menos 1 sistema corporal para un examen físico abreviado.

ⁱ Se tomaron mediciones de signos vitales después de que el paciente había estado descansando durante al menos 5 minutos e incluyeron la presión arterial sistólica y diastólica (milímetros de mercurio [mmHg]), frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura (grados Celsius [°C] o grados Fahrenheit [°F]). En los días de dosificación, se tomaron signos vitales antes de la administración del fármaco del estudio.

^j Se recogió un ECG de 12 derivaciones en el cribado y la predosificación el día 57 y el día 183. Los pacientes estuvieron en posición supina durante aproximadamente 5 a 10 minutos antes de la recolección del ECG y permanecieron en decúbito supino pero despiertos durante la

^k Las mediciones de laboratorio clínico se recogieron antes de la dosis en los días de dosificación. Los niveles de la hormona folículo estimulante se midieron durante el cribado solo para confirmar el estado posmenopáusico.

^m Se recogieron muestras de suero para análisis PK/PD antes de la dosis (dentro de las 0,5 horas previas al inicio de la perfusión) para pacientes tratados con eculizumab y en cualquier momento para pacientes tratados con ALXN1210. Todos los tiempos de recolección se registraron en el eCRF. En el caso de una hemólisis avanzada, se recogió una muestra de suero para análisis PK/PD.

^o Si ocurrió un evento sospechoso de hemólisis avanzada, los parámetros LDH, PK y PD se analizaron en el laboratorio central. Si el presunto evento de avance no se produjo en una visita programada, se realizó una visita no programada para la evaluación del paciente y la recopilación de los parámetros requeridos de LDH, PK y PD.

^q La dosis de ALXN1210 se basó en el peso corporal de la última visita de estudio registrada del paciente.

Tabla 31: Calendario de visitas y evaluaciones del estudio: Período de extensión: pacientes que ingresan del grupo ALXN1210

[illegible]

Cuestionario de utilización de recursos para pacientes ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen físico abreviado ^g		X		X		X		X		X		X		X
Signos vitales ^h		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Seguridad ECGi de 12 derivaciones ⁱ														X
Química incluyendo LDH ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematología que incluye hemoglobina libre y coagulación ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de orina y química urinaria ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Muestreo PK/PD ^k	X			X				X			X			X
Inmunogenicidad (ADA) ^l		X		X		X		X		X		X		X
Revisar tarjeta de seguridad		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hemolismo de progreso ^m	←Monitorear continuamente→													
Medicaciones concomitantes	←Monitorear continuamente→													
Eventos adversos	←Monitorear continuamente→													
Administración ALXN1210 ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Abreviaturas: ADA = anticuerpo antidroga; ECG = electrocardiograma; EORTC QLQ-C30 = Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Cuestionario de Calidad de Vida, Escala Core 30; EOS = fin del estudio; ET = terminación anticipada; FAICT-Fatiga = Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Escala de Fatiga; LDH = lactato deshidrogenasa; PD = farmacodinámica; PK = farmacocinética; HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna

^a Todos los pacientes que se trasladaron al Período de extensión recibieron ALXN1210 el día 183 después de que realizadas todas las evaluaciones.

^b Tamaño de clon de granulocitos y glóbulos rojos (RBC) medido por citometría de flujo de alta sensibilidad en los días 351 y 743; tamaño del clon de glóbulos rojos solo en otras visitas.

^c Pacientes de sexo femenino en edad fértil únicamente. Prueba de embarazo en suero solo en ET; prueba de embarazo en orina en todos los demás puntos temporales. Se requirió un resultado negativo de la prueba de orina antes de administrar ALXN1210 a pacientes femeninas en edad fértil en los días de dosificación.

^d Se registraron las transfusiones administradas durante y entre visitas.

^e Evaluación del investigador o la persona designada de los siguientes eventos: fatiga, dolor abdominal, disnea, disfagia, dolor torácico y disfunción eréctil.

^f Las evaluaciones informadas por el médico y el paciente se realizaron antes de la administración del fármaco del estudio.

^g El examen físico abreviado consistió en un examen relevante del sistema corporal basado en el juicio del investigador (o designado) y los síntomas del paciente. Al menos un sistema corporal fue revisado para un examen físico abreviado.

^h Se tomaron mediciones de signos vitales después de que el paciente había estado descansando durante al menos 5 minutos e incluyeron la presión arterial sistólica y diastólica (milímetros de mercurio [mmHg]), frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura (grados Celsius [°C] o grados Fahrenheit [°F]). Se tomaron signos vitales antes de la administración de cada fármaco del estudio.

ⁿ La dosis de ALXN1210 se basó en el peso corporal de la última visita de estudio registrada del paciente.

[illegible]

Signos vitales ^h		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECGi de seguridad 12 derivaciones ^j																X
Química incluyendo LDH ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematología que incluye hemoglobina libre y coagulación ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de orina y química urinaria ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Muestreo PK/PD ^k	X	X	X			X				X			X			X
Inmunogenicidad (ADA) ⁱ				X		X		X		X		X		X		X
Revisar tarjeta de seguridad		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hemolismo de progreso ^m		←Monitorear continuamente→														
Medicaciones concomitantes		←Monitorear continuamente→														
Eventos adversos		←Monitorear continuamente→														
Administración ALXN1210 ⁿ	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Abreviaturas: ADA = anticuerpo antidroga; ECG = electrocardiograma; EORTC QLQ-C30 = Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Cuestionario de Calidad de Vida, Escala Core 30; EOS = fin del estudio; ET = terminación anticipada; FAICT-Fatiga = Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Escala de Fatiga; LDH = lactato deshidrogenasa; PD = farmacodinámica; PK = farmacocinética; HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna

^a Todos los pacientes que se trasladaron al Período de extensión recibieron ALXN1210 el día 183 después de realizar todas las evaluaciones.

^b Tamaño de clon de granulocitos y glóbulos rojos (RBC) medido por citometría de flujo de alta sensibilidad en los días 365 y 757; tamaño del clon de glóbulos rojos solo en otras visitas.

^c Pacientes de sexo femenino en edad fértil únicamente. Prueba de embarazo en suero solo en ET; prueba de embarazo en orina en todos los demás puntos temporales. Se requirió un resultado negativo de la prueba de orina antes de administrar ALXN1210 a pacientes femeninas en edad fértil en los días de dosificación.

^d Se registraron las transfusiones administradas durante y entre visitas.

^e Evaluación del investigador o la persona designada de los siguientes eventos: fatiga, dolor abdominal, disnea, disfagia, dolor torácico y disfunción eréctil.

^f Las evaluaciones informadas por el médico y el paciente se realizaron antes de la administración del fármaco del estudio.

^g El examen físico abreviado consistió en un examen relevante del sistema corporal basado en el juicio del investigador (o designado) y los síntomas del paciente. Al menos un sistema corporal fue revisado para un examen físico abreviado.

^h Se tomaron mediciones de signos vitales después de que el paciente había estado descansando durante al menos 5 minutos e incluyeron la presión arterial sistólica y diastólica (milímetros de mercurio [mmHg]), frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura (grados Celsius [°C] o grados Fahrenheit [°F]). Se tomaron signos vitales antes de la administración de cada fármaco del estudio.

ⁱ El ECG individual de 12 derivaciones se recolectó el día 925 o ET. Los pacientes estuvieron en decúbito supino durante aproximadamente 5 a 10 minutos antes de la recolección de ECG y permanecieron en decúbito supino pero despiertos durante la recolección de ECG.

^j Las mediciones clínicas de laboratorio se recogieron antes de la dosis en los días de dosificación.

^k Se recogieron muestras de suero para análisis PK/PD antes de la dosis (dentro de las 0.5 horas previas al inicio de la infusión) y al final de la infusión (dentro de las 0.5 horas después del final de la infusión) los días 197, 365, 589 y 757; al final de la infusión el día 183; y en cualquier momento los días 225 y 925 o ET. Para minimizar los pinchazos de la aguja al paciente, la muestra previa a la dosis se extrajo a través del acceso venoso creado para la infusión de la dosis, antes de la administración de la dosis. Se tomaron muestras al final de la infusión del brazo opuesto, no infundido, del paciente. Todos los tiempos de recolección se registraron en el eCRF. En el caso de una hemólisis avanzada, se recogió una muestra de suero para análisis PK/PD.

^l Se recogieron muestras para ADA antes de la dosis.

^m Si ocurrió un evento sospechoso de hemólisis avanzada, los parámetros LDH, PK y PD se analizaron en el laboratorio central. Si el presunto evento de avance no se produjo en una visita programada, se realizó una visita no programada para la evaluación del paciente y la recopilación de los parámetros requeridos de LDH, PK y PD.

ⁿ La dosis de ALXN1210 se basó en el peso corporal de la última visita de estudio registrada del paciente.

3. Población de estudio

Un total de 195 pacientes con HPN documentada se inscribieron y se asignaron al azar al tratamiento con ALXN1210 (ravulizumab) o eculizumab en aproximadamente 50 sitios de investigación en todo el mundo. Las personas que no cumplieron con los criterios para participar en este estudio (falla en el cribado) podrían ser evaluadas nuevamente. No se permitió la aprobación prospectiva de las desviaciones del protocolo a los criterios de reclutamiento e inscripción, también conocidos como exenciones o exenciones de protocolo.

Los pacientes fueron elegibles para inscripción en el estudio solo si cumplían con todos los siguientes criterios y ninguno de los criterios de exclusión:

1. Hombre o mujer, de 18 años de edad o mayor en el momento del consentimiento.
2. Tratado con eculizumab de acuerdo con la recomendación de dosis etiquetada para la HPN durante al menos 6 meses antes del día 1.
3. Lactato deshidrogenasa (LDH) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ en la detección. La muestra debe haberse obtenido un día programado de dosificación de eculizumab antes de la administración de la dosis (es decir, a nivel mínimo de eculizumab) y analizada por el laboratorio central.

4. Diagnóstico documentado de HPN, confirmado por evaluación de citometría de flujo de alta sensibilidad (Borowitz MJ et al., *Cytometry Part B*, 78B: 211-230, 2010) de glóbulos rojos y glóbulos blancos (WBC), con tamaño de clon de granulocitos o monocitos de $\geq 5\%$.
5. Para reducir el riesgo de infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*), todos los pacientes deben haber sido vacunados contra las infecciones meningocócicas dentro de los 3 años anteriores o al momento de iniciar el fármaco del estudio. Los pacientes que iniciaron el tratamiento farmacológico del estudio menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica recibieron tratamiento con antibióticos profilácticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación.
6. Las pacientes en edad fértil y los pacientes varones con parejas en edad fértil debían seguir las pautas especificadas por el protocolo para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 8 meses después de la última dosis del fármaco del estudio.
7. Los pacientes deben haber estado dispuestos a dar su consentimiento informado por escrito y cumplir con todas las visitas y procedimientos del estudio, incluido el uso de cualquier dispositivo de recolección de datos para registrar directamente los datos del paciente.

Los pacientes fueron excluidos de la inscripción en el estudio si cumplían alguno de los siguientes criterios:

1. Valor de LDH $> 2 \times \text{ULN}$ en los 6 meses anteriores al día 1.
2. MAVE en los 6 meses anteriores al día 1.
3. Recuento de plaquetas $< 30,000/\text{mm}^3$ ($30 \times 10^9/\text{L}$) en la detección.
4. Recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$) en la detección.
5. Historia del trasplante de médula ósea.
6. Peso corporal $< 40 \text{ kg}$ en la detección.
7. Antecedentes de infección por *N. meningitidis*.
8. Antecedentes de infección recurrente e inexplicable.
9. Infección bacteriana, viral o fúngica sistémica activa dentro de los 14 días previos a la administración del fármaco en estudio el día 1.

10. Presencia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) dentro de los 7 días previos a la administración del medicamento del estudio el día 1.
11. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (evidenciada por el título de anticuerpos VIH-1 o VIH-2).
12. Inmunizado con una vacuna viva atenuada 1 mes antes de la administración del fármaco en estudio el día 1.
13. Historia de malignidad dentro de los 5 años de la detección, con la excepción de cáncer de piel no melanoma o carcinoma in situ del cuello uterino que había sido tratado sin evidencia de recurrencia.
14. Antecedentes de enfermedad cardíaca, pulmonar, renal, endocrina o hepática importante o en curso (p. ej., hepatitis activa) que, en opinión del investigador o patrocinador, impidió la participación del paciente en un ensayo clínico en investigación.
15. Condiciones médicas inestables (p. ej., isquemia miocárdica, sangrado gastrointestinal activo, insuficiencia cardíaca congestiva severa, necesidad anticipada de cirugía mayor dentro de los 6 meses posteriores a la aleatorización, anemia crónica coexistente no relacionada con la HPN) que hubiera hecho que sea poco probable que toleren los requisitos del protocolo (por ejemplo, pautas de transfusión).
16. El uso concomitante de anticoagulantes estaba prohibido si no estaba en un régimen estable durante al menos 2 semanas antes del día 1.
17. Historia de hipersensibilidad a cualquier ingrediente contenido en el fármaco del estudio, incluida la hipersensibilidad a las proteínas murinas.
18. Mujeres que planean quedar embarazadas o que actualmente están embarazadas o amamantando.
19. Mujeres que tuvieron un resultado positivo en la prueba de embarazo en la detección o en el día 1.
20. Participación en otro estudio de tratamiento intervencionista o uso de cualquier terapia experimental dentro de los 30 días anteriores al inicio del fármaco del estudio en el día 1 de este estudio o dentro de las 5 semividas de ese producto en investigación, lo que sea mayor.

21. Historia conocida o sospechada de abuso o dependencia de drogas o alcohol dentro de 1 año antes del inicio de la detección.
22. Condiciones o factores médicos o psicológicos conocidos o factor de riesgo que, en opinión del investigador, podría haber interferido con la participación plena del paciente en el estudio, plantear cualquier riesgo adicional para el paciente o confundir la evaluación del paciente o el resultado del estudio.

Los pacientes podían retirarse del estudio en cualquier momento. Si un paciente retiró su consentimiento, se realizaron las evaluaciones especificadas para la visita de Terminación Temprana (ET). Los pacientes que se retiraron del estudio no fueron reemplazados.

Los pacientes fueron suspendidos permanentemente del tratamiento con ALXN1210 si alguno de los siguientes ocurre durante el estudio:

1. Reacción grave a la infusión (como broncoespasmo con sibilancias o que requiera asistencia respiratoria o hipotensión sintomática) o reacciones similares a la enfermedad del suero que se manifiestan de 1 a 14 días después de la administración del medicamento;
2. Infección severa no controlada;
3. Embarazo o embarazo planificado; o
4. Si fue en el mejor interés del paciente.

Si se suspendió a un paciente del fármaco del estudio, se alentó al paciente a regresar por el resto de sus visitas de protocolo programadas hasta comenzar una terapia diferente dirigida al complemento.

Si un paciente fue suspendido del estudio con un evento adverso en curso o un resultado de laboratorio no resuelto que, en opinión del investigador, estaba significativamente fuera del rango de referencia y era clínicamente significativo, el investigador intentaba proporcionar un seguimiento hasta lograr un estudio clínico satisfactorio o la resolución del resultado de laboratorio o evento adverso. Si una paciente femenina fue suspendida permanentemente del tratamiento con ALXN1210 debido al embarazo, el investigador intentó realizar un seguimiento hasta el resultado del embarazo.

El Patrocinador o la autoridad de salud pueden haber terminado el estudio por una causa razonable. El final del estudio se definió como la fecha de la última visita del último paciente en el Período de extensión.

6. Tratamiento del estudio

Los fármacos del estudio en este estudio fueron ALXN1210 (ravulizumab) y eculizumab (control activo). Tanto ALXN1210 como eculizumab son anticuerpos monoclonales anti-C5 humanizados.

Los productos farmacológicos ALXN1210 y eculizumab se suministraron para estudios clínicos como soluciones de 10 mg/ml estériles y sin conservantes en viales de un solo uso y diseñados para perfusión diluyéndolos en solución salina disponible en el mercado (inyección de cloruro de sodio al 0,9%; farmacopea específica del país) para administración por infusión IV (ver Tabla 33).

Tabla 33: Droga de estudio

	Droga de estudio	
Nombre del producto	ALXN1210	Eculizumab
Forma de dosificación	Solución concentrada (10 mg/ml) para perfusión.	Solución concentrada (10 mg/ml) para perfusión.
Ruta de administración	Infusión intravenosa	Infusión intravenosa
Descripción física	Claro a translúcido, color ligeramente blanquecino, prácticamente libre de partículas	Solución transparente e incolora, prácticamente libre de partículas.
Fabricante	Alexion Pharmaceuticals, Inc. u Organización de fabricación contratada	Alexion Pharmaceuticals, Inc. u Organización de fabricación contratada

El ALXN1210 y el eculizumab se empacaron en viales de vidrio de borosilicato tipo 1 de la Farmacopea de EE. UU./Farmacopea Europea y se taponaron con un tapón de goma de butilo con un sello de aluminio y una tapa abatible. El fármaco del estudio se suministró en kits. Las órdenes de estudio de medicamentos se enviaron a cada sitio al recibir todos los documentos requeridos de acuerdo con las regulaciones aplicables.

Al llegar los kits de medicamentos del estudio al sitio del estudio, el farmacéutico o la persona designada retiraron inmediatamente los kits de medicamentos del estudio del refrigerador de envío y los almacenaron en sus cajas originales en condiciones refrigeradas de 2°C a 8°C (35°F a 47°F) y protegidos de la luz. El ALXN1210 y el eculizumab no debían

congelarse. El fármaco del estudio se almacenó en un área de almacenamiento segura y de acceso limitado, y la temperatura se monitoreó diariamente.

El Eculizumab o el ALXN1210 no se administraron como inyección intravenosa o inyección en bolo. Las infusiones del fármaco del estudio se prepararon utilizando una técnica aséptica. La dosis requerida del paciente de ALXN1210 o eculizumab se diluyó adicionalmente en solución salina disponible comercialmente (cloruro de sodio al 0,9%; farmacopea específica del país) en el volumen especificado en la Tabla 34 para ALXN1210 o la Tabla 35 para eculizumab (consulte también el etiquetado local aprobado o el IB actual para eculizumab). Se administró ALXN1210 o mezcla de eculizumab al paciente usando un conjunto de administración de tubos IV a través de una bomba de infusión. Se requirió el uso de un filtro de 0.2 micras durante la infusión de ALXN1210.

Tabla 34: Tabla de referencia de dosificación para la preparación de dosis de ALXN1210

Tipo de dosis	Peso corporal (kg) ^a	Dosis (mg)	Volumen ALXN1210 (mL)	Volumen Salino (mL)	Volumen Total (mL)	Duración mínima de infusión minutos (horas)	Velocidad máxima de infusión (ml/hora)
Carga	≥ 40 a < 60	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	≥ 60 a < 100	2700	270	270	540	102 (1.7)	318
	≥ 100	3000	300	300	600	108 (1.8)	333
Mantenimiento	≥ 40 a < 60	3000	300	300	600	140 (2.4)	250
	≥ 60 a < 100	3300	330	330	660	120 (2.0)	330
	≥ 100	3600	360	360	720	132 (2.2)	328

Nota: Consulte el Manual de farmacia para obtener instrucciones adicionales de preparación de dosis.

^a Peso corporal según lo registrado en la última visita de estudio.

Tabla 35: Tabla de referencia de dosificación para la preparación de dosis de eculizumab

Tipo de dosis	Dosis (mg)	Volumen Eculizumab (mL)	Volumen Salino (mL)	Volumen Total (mL)	Duración de infusión (minutos)	Tasa de infusión aproximada (ml/hora)
Mantenimiento	900	90	90	180	35	300

Las dosis del medicamento del estudio solo fueron preparadas y dispensadas por un farmacéutico o un miembro del personal médicamente calificado. El fármaco del estudio se dispensó solo a pacientes inscritos que se confirmaron elegibles para participar en este estudio. Una vez que se preparó el fármaco del estudio para un paciente, solo se administró a ese

paciente. Los viales del fármaco del estudio son de un solo uso y cualquier medicamento restante en el vial no se usó para otro paciente. Cualquier medicamento restante en el tubo de infusión o la bolsa de infusión no se usó para otro paciente.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para continuar con eculizumab o cambiar a ALXN1210 durante 26 semanas. El fármaco del estudio se administró como una infusión intravenosa lenta (ver Tabla 34 y Tabla 35). El día 1 del tratamiento del estudio se produjo 2 semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente.

El régimen de dosis para ALXN1210 fue una dosis de carga el día 1 seguido de dosis de mantenimiento el día 15 y posteriormente cada 8 semanas (q8w). La dosis de ALXN1210 se basó en el peso corporal de la última visita de estudio registrada del paciente, como se indica en la Tabla 36.

Tabla 36: Dosis de ALXN1210 basadas en peso

Grupo de tratamiento ALXN1210	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
Peso corporal		
≥ 40 a < 60 kg	2400 mg	3000 mg
≥ 60 a < 100 kg	2700 mg	3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	3600 mg

Los pacientes asignados al azar para continuar con eculizumab continuaron recibiendo dosis de mantenimiento de eculizumab de acuerdo con el régimen de dosificación aprobado para la indicación de HPN, que fue de 900 mg cada dos semanas.

Después del período de tratamiento aleatorizado, todos los pacientes ingresaron al Período de extensión y recibieron y continuarán recibiendo ALXN1210 hasta que el producto se registre o apruebe (de acuerdo con las regulaciones específicas del país) o hasta por 2 años, lo que ocurra primero. A partir del día 183, los pacientes asignados al azar al grupo de tratamiento ALXN1210 recibieron su dosis de mantenimiento basada en el peso de ALXN1210 cada 8 semanas (q8w), y los pacientes asignados al azar al grupo de eculizumab recibieron una dosis de carga basada en el peso de ALXN1210 seguida 2 semanas más tarde y cada 8 semanas (q8w) a

partir de entonces por una dosis de mantenimiento basada en el peso de ALXN1210 (Tabla 36; Figura 26). El tiempo real de todas las administraciones de dosis se registró en el formulario electrónico de informe de caso (eCRF) del paciente.

Los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inscripción fueron asignados aleatoriamente al tratamiento del estudio con ALXN1210 o eculizumab en la visita inicial (día 1). La asignación al grupo de tratamiento se determinó mediante una secuencia aleatoria generada por computadora utilizando un sistema interactivo de respuesta de voz o web (IxRS). La aleatorización fue una aleatorización estratificada. Los pacientes fueron estratificados en 1 de 2 grupos según su historial de transfusión (recibieron una transfusión de pRBC dentro de los 12 meses previos al día 1, sí o no). Los pacientes dentro de ambos grupos fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para continuar con eculizumab o cambiar a ALXN1210 durante el período de tratamiento aleatorizado de 26 semanas.

Las dosis basadas en el peso de ALXN1210 en este estudio (Tabla 36) se basaron en datos de PK/PD de estudios de desarrollo temprano en voluntarios adultos sanos, así como en los datos disponibles de pacientes con HPN en un estudio de búsqueda de dosis de Fase 1b en curso (ALXN1210-HPN-103) y un estudio de prueba de concepto de fase 2 en curso (ALXN1210-HPN-201). La selección del régimen de dosis de ALXN1210 se basó en el objetivo de la inhibición inmediata, completa y sostenida del complemento terminal en pacientes con HPN.

La dosis de eculizumab fue la dosis aprobada para el tratamiento de pacientes con HPN (Soliris® Información de prescripción de los Estados Unidos [USPI] y resumen de las características del producto [SmPC]).

La infusión de otros anticuerpos monoclonales se ha asociado con reacciones a la infusión, con inicio típicamente durante o poco después de la finalización de la infusión. Los medicamentos previos (incluidas vitaminas y preparaciones a base de hierbas), incluidos los discutidos en los criterios y procedimientos de exclusión (cualquier intervención terapéutica, como cirugía/biopsia o fisioterapia) que el paciente tomó o a los que se sometió dentro de los 28 días (o 3 años para la documentación de la vacuna contra el meningococo) antes del inicio de la detección hasta la primera dosis del fármaco del estudio, se registraron en el formulario de informe electrónico del caso del paciente (eCRF).

Las transfusiones de pRBC recibidas dentro de 1 año antes de la administración del fármaco del primer estudio se registraron en el eCRF del paciente.

Todo el uso de medicamentos y los procedimientos realizados durante el estudio se registraron en el documento de origen del paciente/historial médico y eCRF. Este registro incluyó todos los medicamentos recetados, productos herbales, vitaminas, minerales, medicamentos de venta libre y medicamentos actuales para la HPN. Los medicamentos concomitantes se registraron desde la primera infusión del fármaco del estudio hasta 56 días después de la última dosis del paciente del fármaco del estudio. Cualquier cambio en los medicamentos concomitantes también se registró en el documento fuente del paciente/historial médico y eCRF. Cualquier medicamento concomitante que se consideró necesario para el estándar de atención del paciente durante el estudio, o para el tratamiento de cualquier evento adverso (EA), junto con los medicamentos permitidos que se describen a continuación se administraron a discreción del investigador.

El uso concomitante de anticoagulantes estaba prohibido si no estaba en un régimen de dosis estable durante al menos 2 semanas antes del día 1. El uso de inhibidores del complemento distintos del tratamiento de estudio asignado por el paciente estaba prohibido.

Debido a su mecanismo de acción, el uso de eculizumab o ALXN1210 aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección meningocócica (*N. meningitidis*). Para reducir el riesgo de infección meningocócica, todos los pacientes fueron vacunados contra las infecciones meningocócicas dentro de los 3 años anteriores o al momento de iniciar el fármaco del estudio. Los pacientes que iniciaron el tratamiento farmacológico del estudio menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica recibieron tratamiento con antibióticos profilácticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomendaron vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B, donde estaban disponibles, para prevenir los serotipos meningocócicos patógenos comunes. Los pacientes fueron vacunados o revacunados según las pautas nacionales de vacunación actuales o la práctica local para el uso de la vacuna con inhibidores del complemento (por ejemplo, eculizumab).

La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Se podría haber considerado la orientación oficial y la práctica local sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Todos los pacientes podrían haber sido monitoreados para detectar signos tempranos de infección meningocócica, evaluados de inmediato si se sospechaba infección y tratados con antibióticos apropiados, si fuera necesario.

7. Evaluaciones de eficacia

Se administró una transfusión de glóbulos rojos empaquetados (pRBC) cuando un paciente tenía un

- valor de hemoglobina de 9 g/dL o inferior con signos o síntomas de gravedad suficiente para justificar una transfusión, o
- valor de hemoglobina de 7 g/dL o menos, independientemente de la presencia de signos o síntomas clínicos.

Los signos o síntomas típicamente asociados con o que precipitan la necesidad de transfusión del paciente se documentaron en el eCRF para cada paciente individual. Los síntomas típicos relacionados con la anemia que justifican las transfusiones incluyen angina, cambio en el estado mental (por ejemplo, síncope, aturdimiento, confusión, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), dificultad para respirar severa o que empeora, y fatiga severa o que empeora. Otros síntomas que precipitan una posible necesidad de transfusión podrían haberse discutido con el Monitor médico antes de administrar la transfusión.

Si un paciente cumplió cualquiera de los criterios de transfusión durante el estudio, el investigador determinó el número apropiado de unidades de pRBC para transfundir. Se recomendó que la transfusión se realizara dentro de las 48 horas posteriores a la determinación de hemoglobina responsable de la transfusión. La administración de una transfusión, incluido el resultado de la hemoglobina y los síntomas que desencadenaron la transfusión, y el número de unidades transfundidas, se documentaron en el eCRF.

Antes de la aleatorización y dentro de los 5 días previos a la administración del medicamento del estudio en el día 1, la hemoglobina de cada paciente fue evaluada por un laboratorio local o central. Si en ese momento el valor de hemoglobina del paciente cumplía con estas pautas de transfusión, el paciente fue transfundido con pRBC a un nivel de hemoglobina por encima del umbral de transfusión para ser elegible para la aleatorización. El valor de la hemoglobina posterior a la transfusión del paciente fue confirmado por el laboratorio local o central por encima del umbral de transfusión.

E. LDH y otros parámetros de laboratorio relacionados con enfermedades

Se recogieron muestras de sangre y orina. Los siguientes parámetros de laboratorio relacionados con la enfermedad se midieron durante el estudio: LDH, hemoglobina libre, sangre oculta, orina, C5 total, haptoglobina, recuento de reticulocitos, tamaño de clon RBC HPN

evaluado por citometría de flujo de alta sensibilidad, concentración de dímero D, tasa de filtración glomerular estimada (calculada usando la fórmula Modificación de la dieta en la enfermedad renal), albúmina de orina: relación de creatinina y proteína C reactiva.

B. Calidad de vida, signos y síntomas adicionales de HPN y cuestionarios de utilización de recursos.

Se administraron dos escalas de calidad de vida validadas a los pacientes antes de la administración del fármaco del estudio. La escala FAICT-Fatiga, Versión 4.0, es una colección de cuestionarios de calidad de vida relacionados con el manejo de los síntomas de fatiga debido a una enfermedad crónica. El FAICT-Fatiga es un cuestionario de 13 ítems que evalúa la fatiga autoinformada y su impacto en las actividades y funciones diarias durante los 7 días anteriores. Los pacientes puntuaron cada ítem en una escala de 5 puntos: 0 (en absoluto) a 4 (mucho). Las puntuaciones totales oscilaron entre 0 y 52, con una puntuación más alta que indica una mejor calidad de vida.

El Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) - Escala Core 30 (QLQ-C30), Versión 3.0 es un cuestionario desarrollado para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. El cuestionario incluye las siguientes subescalas: estado de salud global, escalas funcionales (funcionamiento físico, funcionamiento de roles, funcionamiento emocional, funcionamiento cognitivo y actividad social), escalas de síntomas (fatiga, náuseas y vómitos y dolor) y elementos únicos (disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades financieras). Se puntuaron treinta preguntas relacionadas con la calidad de vida, con las primeras 28 preguntas en una escala de 4 puntos (1 = nada a 4 = mucho) y las últimas 2 preguntas analizaron la salud general y la calidad de vida del paciente y se puntuaron en una escala de 1 (muy pobre) a 7 (excelente). Cada subescala tenía un rango de 0 a 100%, con una puntuación alta que representa un nivel de respuesta más alto. Por lo tanto, una puntuación alta para una escala funcional representaba un alto nivel de funcionamiento, pero una puntuación alta para una escala de síntomas representaba un alto nivel de sintomatología/problema.

Los pacientes completaron dos cuestionarios adicionales para evaluar la carga de la enfermedad. Estos cuestionarios se administraron a los pacientes antes de infundir el fármaco del estudio. El cuestionario de síntomas de HPN enumeró los siguientes síntomas: decoloración amarilla de los ojos, decoloración de la orina, dolor en el pecho, dificultad para respirar, dolor de

cabeza, fatiga, dolor abdominal, confusión, disfunción eréctil, dificultad para tragar y otros. Los pacientes indicaron si habían experimentado cada uno de los síntomas en la última semana y, de ser así, calificaron la frecuencia (escala de 4 puntos que varía de rara vez a casi constante), la gravedad (escala de 4 puntos que varía de leve a muy grave) y grado de angustia/molestia asociada con él (escala de 5 puntos que varía de nada a mucho).

El Cuestionario de utilización de recursos solicitó a los pacientes que proporcionaran la cantidad de veces que visitaron a su proveedor de atención médica durante el último mes principalmente para el tratamiento de su HPN (excluyendo las visitas de estudio especificadas por el protocolo), fueron a una sala de emergencias principalmente para recibir tratamiento para HPN, ingresaron en un hospital principalmente para el tratamiento de HPN, tuvieron orina oscura y/o faltaron al trabajo como resultado de los síntomas de la HPN.

a) Eventos vasculares adversos mayores

Los eventos vasculares adversos mayores (MAVE) se evaluaron como parte de la evaluación planificada de eventos adversos (EA). La descripción del MAVE, incluido el método de diagnóstico y la fecha de resolución (o en curso) se recopilaron en el eCRF como parte del historial médico del paciente (antes de la línea de base).

Un MAVE se definió de la siguiente manera: tromboflebitis/trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina inestable, trombosis venosa renal, oclusión vascular periférica aguda, trombosis o infarto venoso mesentérico/visceral, trombosis mesentérica/visceral, trombosis de la vena portal/hepática (síndrome de Budd-Chiari), oclusión arterial cerebral/accidente cerebrovascular, oclusión venosa cerebral, trombosis arterial renal, gangrena (no traumática; no diabética), amputación (no traumática; no diabética) y trombosis dérmica otra.

G. Evaluaciones de seguridad

El investigador o su designado se reunieron con los pacientes para discutir los riesgos potenciales de seguridad de ALXN1210 (ravulizumab) y eculizumab y para darle al investigador la oportunidad de abordar cualquiera de las preocupaciones de seguridad del paciente con respecto al estudio. Los investigadores siguieron cualquier EA hasta su conclusión (resolución o estabilización). El momento de las evaluaciones clínicas y de laboratorio se especifica en el Programa de evaluaciones. Se siguió cualquier resultado anormal clínicamente significativo hasta su resolución o estabilización.

Se realizó una revisión de los parámetros demográficos, incluidos la edad, el género, la raza y el origen étnico. Se tomó y documentó un historial médico completo. Se registraron el peso y la altura. La altura se midió solo en el cribado.

El historial médico de la HPN del paciente, incluido el inicio del primer síntoma de HPN, la fecha de diagnóstico, el tamaño del clon de la HPN, las transfusiones de pRBC y el historial de cualquier MAVE, se documentaron en la visita de detección.

El historial médico del paciente, incluidas las afecciones/trastornos previos y concomitantes y el historial de transfusiones, se registró en la visita de detección. También se registraron medicamentos (recetados o de venta libre, incluyendo vitaminas y/o suplementos herbales) dentro de los 28 días anteriores al inicio de la detección y la vacunación meningocócica dentro de los 3 años anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio.

El examen físico incluyó las siguientes evaluaciones: apariencia general; piel; cabeza, oreja, ojo, nariz y garganta; cuello; ganglios linfáticos; pecho; corazón; cavidad abdominal; extremidades; sistema nervioso central; y sistema musculoesquelético. Un examen físico abreviado consistió en un examen relevante del sistema corporal basado en el juicio del investigador y los síntomas del paciente.

Las mediciones de signos vitales se tomaron después de que el paciente había estado descansando durante al menos 5 minutos, e incluyeron la presión arterial sistólica y diastólica (PA; milímetros de mercurio [mmHg]), frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura oral o timpánica (grados Celsius [°C] o grados Fahrenheit [°F]).

Se tomaron muestras de suero de embarazo, hematología, química, coagulación y análisis de orina. Se recogieron muestras para evaluaciones de laboratorio antes de cada administración de fármacos del estudio. Si ocurrió un evento sospechoso de hemólisis avanzada, se realizó una visita no programada en la que el laboratorio central recolectó una muestra para el análisis de LDH y PK/PD.

Se anticipó que algunos valores de laboratorio podían estar fuera del rango de valores normales debido a la enfermedad subyacente. Los investigadores utilizaron su juicio médico al evaluar la importancia clínica de estos valores. La importancia clínica se definió como cualquier variación en las mediciones de laboratorio que tenía relevancia médica y que resultó en un cambio en la atención médica. Si se observaron cambios de laboratorio clínicamente

significativos con respecto al valor basal, los cambios se documentaron como un EA en el eCRF AE. El investigador también evaluó la relación con el tratamiento del estudio para todos los valores fuera de rango clínicamente significativos. El investigador continuó monitoreando al paciente a través de evaluaciones de laboratorio adicionales hasta que (1) los valores volvieron al rango normal o al nivel de referencia, o (2) a juicio del investigador, los valores que estaban fuera del rango normal no estaban relacionados con la administración del fármaco del estudio u otros procedimientos específicos del protocolo.

Para las mujeres en edad fértil, se realizó una prueba de embarazo en suero u orina (es decir, gonadotropina coriónica beta-humana [β -hCG]).

Se analizaron muestras de sangre para determinar los parámetros químicos del suero. La bilirrubina indirecta se calculó a partir de los valores de bilirrubina total y directa; por lo tanto, los resultados indirectos de bilirrubina no estaban disponibles si la bilirrubina directa estaba por debajo del límite de cuantificación. Los niveles séricos de FSH se midieron durante la detección de pacientes femeninas posmenopáusicas para confirmar su estado posmenopáusico. Se realizaron evaluaciones de química. La tasa de filtración glomerular estimada se calculó utilizando la fórmula Modificación de la dieta en la enfermedad renal para todas las visitas en las que se recogieron las químicas del suero. Se analizaron muestras de sangre para los parámetros de coagulación.

Se analizaron muestras de orina. Se realizó un examen microscópico de las muestras de orina si los resultados del análisis macroscópico eran anormales. También se analizaron muestras de orina para medir las proteínas y la creatinina con el fin de calcular la relación proteína/creatinina en la orina.

Se requirió la prueba de VIH para el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y el virus de inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) para todos los pacientes antes de la inscripción. Los pacientes VIH positivos conocidos no fueron incluidos.

Para cada paciente, se recolectaron ECG digitales individuales de 12 derivaciones. Los pacientes estuvieron en decúbito supino durante aproximadamente 5 a 10 minutos antes de la recolección de ECG y permanecieron en decúbito supino pero despiertos durante la recolección de ECG.

Se recogieron muestras de sangre para evaluar la presencia y el título de ADA para ALXN1210 o eculizumab en suero antes de la administración del fármaco del estudio. Se realizó

una caracterización adicional de las respuestas de anticuerpos según fue apropiado, incluyendo anticuerpos de unión y neutralización, PK/PD, seguridad y actividad de ALXN1210 o eculizumab.

Un evento adverso (EA) fue cualquier acontecimiento médico desagradable en un paciente al que se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tuvo una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un EA podría ser cualquier signo desfavorable o no intencionado (por ejemplo, un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un medicamento, independientemente de que se considere relacionado con el medicamento.

Las situaciones en las que no ocurrió un incidente médico desagradable (por ejemplo, hospitalización por cirugía electiva si se planificó antes del inicio del estudio, ingresos por razones sociales o por conveniencia) y fluctuaciones diarias anticipadas de enfermedades preexistentes, o las condiciones presentes o detectadas al comienzo del estudio que no empeoraron, no fueron consideradas EA.

La falta de efecto del fármaco no fue un EA en los estudios clínicos, porque el propósito del estudio clínico era establecer el efecto del fármaco.

Un error de medicación (incluido el uso indebido, abuso y sobredosis intencional del producto) o un uso diferente al que se definió en el protocolo no se consideró un EA a menos que hubiera un incidente médico desagradable como resultado de un error de medicación.

Los casos de embarazo que ocurrieron durante la exposición materna o paterna al producto en investigación se informaron dentro de las 24 horas posteriores al conocimiento del investigador/sitio. Se recopilaron datos sobre el resultado fetal y la lactancia materna para la presentación de informes reglamentarios y la evaluación de seguridad.

Los eventos adversos se registraron desde el momento del consentimiento firmado. Un EA informado después del consentimiento informado pero antes de la administración del fármaco del estudio se consideró un EA previo al tratamiento.

Se sabe que la inhibición de C5 aumenta la susceptibilidad a las infecciones causadas por bacterias encapsuladas, particularmente *N. meningitidis*. Los siguientes eventos fueron riesgos identificados importantes en este estudio: infecciones meningocócicas, sepsis, infecciones graves, infección por aspergillus, y reacciones a la infusión. Los eventos adicionales de interés

en este estudio incluyeron los siguientes: reacciones adversas cutáneas graves, trastornos cardíacos (incluida la fibrilación ventricular) y angioedema.

La gravedad de los eventos adversos (EA) se calificó utilizando los Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) versión 4.03 o superior. Se proporcionó una escala de calificación (gravedad) para cada término de EA. Cada término CTCAE era un término de nivel más bajo (LLT) según el Diccionario médico para actividades reguladoras (MedDRA®). Cada LLT se codificó a un término preferido de MedDRA (PT).

Grado referido a la severidad del EA. El CTCAE asignó un grado de 1 a 5, con descripciones clínicas únicas de gravedad para cada EA (Tabla 37).

Tabla 37: Escala de calificación de gravedad de eventos adversos

Grado	Descripción
Grado 1	Leve; síntomas asintomáticos o leves; observaciones clínicas o diagnósticas solamente; intervención no indicada
Grado 2	Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitar las actividades instrumentales apropiadas para la edad de la vida diaria (AVD) a
Grado 3	Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente mortal; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; incapacitante limitación del autocuidado ADL ^b
Grado 4	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada.
Grado 5	Muerte relacionada con EA.

Abreviaturas: ADL = actividades de la vida diaria; EA = evento adverso

^a ADL instrumental se refiere a preparar comidas, comprar comestibles o ropa, usar el teléfono, administrar dinero, etc.

^b ADL de autocuidado se refiere a bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no estar postrado en cama.

Cualquier cambio en la gravedad de un EA se documentó con base en las pautas específicas de las Pautas de finalización de eCRF. La gravedad y la seriedad se diferenciaron: la gravedad describió la intensidad de un EA, mientras que el término seriedad se refería a un AE que había cumplido criterios específicos para un SAE.

Un investigador debe haber proporcionado una evaluación de causalidad (no relacionada, improbable, posible, probable o definitiva) para todos los eventos adversos (tanto graves como no graves) basada en el juicio médico del investigador y los síntomas observados asociados con el evento (Tabla 38). Esta evaluación se registró en el eCRF y en cualquier formulario adicional según corresponda.

Tabla 38: Descripciones de evaluación de causalidad

Evaluación	Descripción
No relacionado / no vinculado	Sugiere que no existe una asociación causal entre el producto en investigación y el evento informado.
Poco probable relacionado	Sugiere que el cuadro clínico es altamente consistente con una causa diferente al producto en investigación, pero la atribución no puede hacerse con absoluta certeza y una relación entre el producto en investigación y la EA no puede excluirse con total confianza.
Posiblemente relacionado	Sugiere que el tratamiento con el producto en investigación puede haber causado o contribuido al EA (es decir, el evento sigue una secuencia temporal razonable desde el momento de la administración del medicamento y/o sigue un patrón de respuesta conocido al producto en investigación, pero también podría haberse producido por otros factores).
Probablemente relacionado	Sugiere que existe una secuencia temporal razonable del evento con la administración del producto en investigación y la probable asociación causal del evento con el producto en investigación. Esto se basa en la acción farmacológica conocida del producto en investigación, las reacciones adversas conocidas o previamente reportadas al producto en investigación o la clase de medicamentos, o el juicio basado en la experiencia clínica del investigador.
Definitivamente relacionado	Relación temporal con el producto en investigación, otras afecciones (enfermedad concurrente, reacción simultánea a la medicación o progresión/expresión del estado de la enfermedad) no parecen explicar el evento, corresponde con el perfil farmacéutico conocido, mejora en la interrupción, reaparición en nuevo desafío.

Un evento adverso grave (SAE) fue cualquier evento médico desfavorable que:

1. Resultó en muerte
2. Era potencialmente mortal (es decir, el paciente estaba en riesgo de muerte en el momento del evento)
3. Requirió hospitalización o prolongación de la hospitalización existente
4. Resultó en discapacidad/incapacidad persistente o significativa
5. Fue una anomalía congénita/defecto de nacimiento

Los eventos médicos importantes que pueden no haber provocado la muerte, haber sido potencialmente mortales de inmediato o la hospitalización requerida pueden haberse considerado un evento adverso grave cuando, según el criterio médico apropiado, pusieron en peligro al paciente o requirieron intervención para prevenir uno de los resultados enumerados anteriormente.

Las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas (SUSAR) fueron eventos graves que no estaban incluidos en el IB y que el investigador identificó como relacionados con el producto o procedimiento de investigación.

Todos los EA (graves y no graves) se siguieron desde la firma de la ICF hasta 56 días después de la última dosis del fármaco del estudio para pacientes con ET o hasta 56 días después de la última dosis del fármaco del estudio para los pacientes que completaron el estudio.

(i) Farmacocinética y farmacodinámica

Se recogieron muestras de sangre para determinar las concentraciones de fármaco en suero y las evaluaciones de DP antes y después de la administración del fármaco del estudio. Se registraron la fecha y hora reales (24 horas) de cada muestreo. El número de puntos de tiempo de muestreo PK para cualquier paciente dado no excedió el número de puntos de tiempo planificado actualmente. En caso de hemólisis avanzada, se requirió una muestra adicional de PK/PD.

Se recogieron muestras de sangre al final de la infusión para la evaluación de PK y PD del brazo opuesto al brazo utilizado para infundir el fármaco.

Las evaluaciones para PK/PD fueron las siguientes: cambio en la concentración sérica de ALXN1210 y eculizumab con el tiempo, cambio en la actividad hemolítica de cRBC con el tiempo (exploratorio) y cambio en las concentraciones de C5 libre y total a lo largo del tiempo.

(ii) Métodos estadísticos y análisis planificados

Todos los datos recopilados se presentaron en tabulaciones resumidas. Todos los datos, así como cualquier resultado derivado de los datos, se presentaron en listados detallados de datos. También se proporcionaron gráficas, cuando fue apropiado. Todos los análisis se realizaron con la versión SAS®, versión 9.4 o superior (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE. UU.) u otro software estadístico validado. Las variables continuas se resumieron utilizando estadísticas descriptivas, que incluyen el número de observaciones y valores medios, desviaciones estándar, mediana, mínimo y máximo. Las variables categóricas se resumieron por conteos de frecuencia y porcentaje de pacientes. Todas las pruebas estadísticas realizadas se basaron en un nivel de significación del 5% a 2 lados, a menos que se especifique lo contrario. Todas y cada una de las exclusiones se documentaron en los listados de pacientes.

Los detalles de los análisis estadísticos descritos a continuación se especificaron en un Plan de análisis estadístico (SAP) separado antes del bloqueo y análisis de la base de datos. Cualquier cambio en los métodos de análisis de datos descritos en el protocolo requirió una

enmienda solo si cambia los objetivos primarios o secundarios clave o la conducta del estudio. Cualquier otro cambio en los métodos de análisis de datos descritos en el protocolo o SAP, y la justificación para realizar el cambio, se describieron en el informe del estudio clínico (CSR). Se realizaron análisis exploratorios adicionales de los datos según se consideró apropiado.

Una CSR se produce en base a la eficacia, seguridad, PK y PD, y datos de inmunogenicidad cuando todos los pacientes que permanecen en el estudio han completado el período de tratamiento aleatorizado de 26 semanas. Una CSR final para resumir la eficacia a largo plazo, la seguridad, PK y PD, y los datos de inmunogenicidad se produce al finalizar el estudio.

195 pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para continuar con eculizumab (N = 98) o cambiar a ALXN1210 (N = 97) para garantizar al menos 172 pacientes evaluables (suponiendo que no hay más de un 10% de tasa de abandono). La estimación del tamaño de la muestra se basó en un diseño de no inferioridad que compara a los pacientes tratados con ALXN1210 con los tratados con eculizumab. El criterio de valoración primario de hemólisis medido directamente por LDH-PCHG desde el inicio hasta el día 183 se usó para evaluar la no inferioridad.

Tabla 39: Resumen de parámetros utilizados en la estimación del tamaño de la muestra

Parámetros	Cambio porcentual en LDH
Poder	90%
Error tipo I	1 cara 0.025
Margen de no inferioridad	0.15
Proporción de asignación	1:1
Desviación estándar de la respuesta de eculizumab/ALXN1210	0.30/0.30
Diferencia de tratamiento supuesta	0
Tamaño de muestra estimado (SS)	172
SS ajustado para abandonos del 10%	192

Nota: Paquete de software: Hintze, J. (2011). PASO 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, EE. UU. www.ncss.com.

Los análisis de eficacia se realizaron sobre el Conjunto de análisis completo (FAS). El análisis de punto final primario de eficacia, así como los análisis de punto final secundario clave, también se realizaron en el conjunto Por Protocolo (PP). El FAS fue la población primaria para todos los análisis de eficacia. El FAS incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de ALXN1210 o eculizumab.

El conjunto de PP, que se finalizó antes del bloqueo de la base de datos, consistió en pacientes con SAF que cumplieran con todos los siguientes criterios:

- No omitieron ninguna dosis de ALXN1210 o no más de 1 dosis de eculizumab durante el período de tratamiento aleatorizado de 26 semanas
- Cumplieron con los criterios de inclusión # 2, 3 y 4
- No cumplieron con los criterios de exclusión # 1, 2, 3, 4 o 5
- Nunca recibieron el tratamiento aleatorio incorrecto
- Siguieron las pautas de transfusión especificadas en el protocolo

Los análisis de seguridad se realizaron sobre el conjunto de seguridad, definido como todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de ALXN1210 o eculizumab. Se realizaron análisis farmacocinéticos y de DP en todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio y que tenían datos evaluables de PK y PD. Las características demográficas y basales del paciente, incluidos el historial médico y el historial de transfusiones, se resumieron por grupo de tratamiento y en general para el FAS y los conjuntos de seguridad. El número de infusiones recibidas por paciente se tabuló por grupo de tratamiento para los conjuntos FAS y de Seguridad.

El criterio de valoración principal de eficacia fue la diferencia entre los brazos de tratamiento en LDH-PCHG desde el inicio hasta el día 183. El inicio se definió como el promedio de todas las evaluaciones analizadas por el laboratorio central antes de la administración del fármaco del primer estudio.

El cambio porcentual en LDH se analizó utilizando un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con los efectos categóricos fijos del tratamiento, visita de estudio y visita de estudio por interacción del grupo de tratamiento, así como la covariable continua y fija de LDH basal y el indicador de estratificación de aleatorización del historial de transfusiones de pRBC (sí/no dentro de los 12 meses previos al día 1). La aproximación de Kenward-Roger se utilizó para estimar los grados de libertad del denominador. Se calculó una diferencia en LDH-PCHG entre los grupos de tratamiento con ALXN1210 y eculizumab junto con un IC del 95% de dos lados.

Si el límite superior del IC del 95% para la diferencia (ALXN1210-eculizumab) fue menor que el NIM del 15%, entonces se concluyó que el tratamiento con ALXN1210 no es

inferior al eculizumab. Si se estableció la no inferioridad y se observó un efecto mayor para ALXN1210, entonces se evaluó la superioridad utilizando una prueba de 5% a doble cara.

Los criterios de valoración de eficacia secundaria clave de la proporción de pacientes con hemólisis avanzada, el cambio desde el inicio en FAICT-Fatiga, la proporción de pacientes que no requirieron una transfusión y la proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada se resumieron por grupo de tratamiento. El porcentaje de pacientes con hemólisis avanzada se calculó para los grupos de tratamiento con ALXN1210 y eculizumab. Se calculó una diferencia en el porcentaje de pacientes con hemólisis avanzada en los 2 grupos de tratamiento, junto con un IC del 95% para la diferencia. El IC del 95% para la diferencia entre los grupos de tratamiento con ALXN1210 y eculizumab se calculó utilizando el método del intervalo de confianza de Newcombe. Se empleó el mismo enfoque para evitación de transfusiones y la hemoglobina estabilizada. La evitación de la transfusión se logró solo en aquellos pacientes que no recibieron una transfusión y no cumplieron con las pautas especificadas por el protocolo para la transfusión. Para el cambio desde el inicio en FAICT-Fatiga, se empleó el mismo enfoque utilizado para el criterio de valoración primario.

Estos puntos finales secundarios clave se probaron de manera jerárquica siempre que se declarara la no inferioridad para el punto final primario. Si se estableció la no inferioridad para un criterio de valoración secundario clave y se observó un efecto mayor para ALXN1210, entonces se evaluó la superioridad utilizando una prueba de 0.05 de 2 lados para cada parámetro.

Al realizar los análisis para los puntos finales de eficacia secundarios clave se utilizó un procedimiento de prueba cerrada. La falta de importancia de una prueba impidió la evaluación de las pruebas posteriores. Las estimaciones y los IC se calcularon para todos los puntos finales de eficacia secundarios clave, independientemente de si la falta de importancia de una prueba impidió la evaluación de las pruebas posteriores.

1. Si el límite superior del IC del 95% para la diferencia entre los grupos de tratamiento ALXN1210 y eculizumab en la proporción de pacientes con hemólisis avanzada fue menor que el NIM del 20%, entonces ALXN1210 se declaró no inferior para este parámetro y el siguiente parámetro fue probado.
2. Si el límite inferior del IC del 95% para la diferencia entre los grupos de tratamiento ALXN1210 y eculizumab en cambio desde el inicio en FAICT-Fatiga fue mayor que el

NIM de -3, entonces ALXN1210 se declaró no inferior para este parámetro y se probó el siguiente parámetro.

3. Si el límite inferior del IC del 95% para la diferencia entre los grupos de tratamiento ALXN1210 y eculizumab para TA fue mayor que el NIM de -20%, entonces ALXN1210 se declaró no inferior a eculizumab y se probó el siguiente parámetro.
4. Si el límite inferior del IC del 95% para la diferencia entre los grupos de tratamiento con ALXN1210 y eculizumab en la proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada fue mayor que el NIM de -20%, entonces ALXN1210 se declaró no inferior para este parámetro.

El número total de unidades de pRBC transfundidas durante el tratamiento y el número (%) de pacientes con LDH dentro del rango normal en cada visita de estudio se calcularon para los grupos de tratamiento con ALXN1210 y eculizumab. Los cambios desde el inicio en EORTC-QLQ-C30 se resumieron por grupo de tratamiento al inicio del estudio y en las visitas de estudio donde se recopilaron estas evaluaciones. Los cambios desde el inicio en las manifestaciones clínicas de la HPN se resumieron por grupo de tratamiento y en las visitas de estudio donde se recogieron estas evaluaciones. El grupo de tratamiento mostró el número de MAVE emergentes del tratamiento (n) y el número de pacientes con eventos (n,%).

Todos los análisis de seguridad se realizaron para el conjunto de Seguridad, definido como todos los pacientes que reciben al menos 1 dosis de ALXN1210 o eculizumab. Los resultados de seguridad se informaron por grupo de tratamiento.

Se utilizaron las siguientes definiciones para los EA:

- Eventos adversos previos al tratamiento: cualquier EA que comenzó después de proporcionar el consentimiento informado, pero antes de la primera infusión del fármaco del estudio.
- Evento adverso emergente del tratamiento (TEAE): cualquier EA que comenzó durante o después de la primera infusión del fármaco del estudio.

Se resumieron la incidencia de TEAE, TEAE que conducen a la retirada del estudio, TEAE que conducen a la interrupción del tratamiento del estudio, TEAE relacionados con el fármaco, TEAE durante la administración del fármaco del estudio, TEAE grave y SAE. Todos los EA se codificaron con MedDRA versión 18 o superior, y se resumieron por sistema de clasificación de órganos (SOC) y PT.

Los cambios adversos desde el inicio en los hallazgos del examen físico se clasificaron como EA y se analizaron en consecuencia. Los signos vitales se resumieron descriptivamente en los puntos de tiempo basales y posteriores a los basales y para los cambios con respecto al basal por grupo de tratamiento.

Los valores observados y los cambios desde el inicio en química clínica, hematología y análisis de orina se resumieron descriptivamente al inicio y en cada punto de tiempo posterior al inicio. Para los resultados de laboratorio que pueden clasificarse como normales, bajos o altos en función de los valores normales del rango, se resumieron los cambios desde el inicio en la clasificación para todas las visitas de estudio.

Se proporcionaron listados de datos por paciente de los parámetros de ECG. Los cambios desde el inicio en los intervalos de electrocardiograma (PR, RR, QT y QTcF) fueron proporcionados por el grupo de tratamiento. El intervalo QT se corrigió para la frecuencia cardíaca utilizando la fórmula de Fridericia (QTcF).

Los resultados de inmunogenicidad anormal, incluida la incidencia y los títulos de ADA para ALXN1210 o eculizumab, se resumieron en formato tabular por grupo de tratamiento. Se pudo haber explorado la proporción de pacientes siempre positivos y la proporción de pacientes siempre negativos.

Los datos de concentración sérica individual para todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio (es decir, ALXN1210 o eculizumab) y que tenían datos de PK evaluables se usaron para derivar los parámetros de PK para ALXN1210 y eculizumab.

Se construyeron gráficos de los perfiles medios de concentración sérica-tiempo. También se pueden haber proporcionado gráficos de perfiles de concentración sérica-tiempo para pacientes individuales. La administración de dosis real y los tiempos de muestreo se utilizaron para todos los cálculos. Se calcularon estadísticas descriptivas para los datos de concentración sérica en cada momento de muestreo, según correspondió. La evaluación de la población PK podría haberse considerado utilizando los datos de este estudio o en combinación con los datos de otros estudios.

Se presentaron estadísticas descriptivas para todos los puntos finales de PD de ALXN1210 y eculizumab en cada momento de muestreo. Los efectos de PD de ALXN1210 y eculizumab administrados por vía IV se evaluaron midiendo los valores absolutos y los cambios y cambios porcentuales desde el inicio en las concentraciones séricas totales y libres de C5 y la

hemólisis de cRBC a lo largo del tiempo, según corresponda. Las evaluaciones de las relaciones ALXN1210 PK/PD podrían haberse explorado utilizando datos de este estudio o en combinación con datos de otros estudios.

Si faltaba una evaluación del día 1, la evaluación de detección se usaba como evaluación de referencia. Los datos faltantes para los instrumentos de calidad de vida se manejaron como se especifica en las instrucciones para cada instrumento.

EJEMPLO 5: Resultados del estudio de fase 3, aleatorizado, abierto, controlado y activo de ALXN1210 versus eculizumab en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) previamente tratados con eculizumab

El siguiente es un resumen de los datos obtenidos de un estudio clínico en curso de fase 3 abierto realizado según el protocolo descrito anteriormente en el Ejemplo 4. A continuación se presenta un resumen de los resultados de eficacia y seguridad.

1. Resumen del ensayo

Este ensayo clínico en fase 3 en humanos fue un estudio abierto, aleatorizado, controlado de forma activa y multicéntrico realizado para evaluar la seguridad y la eficacia de ALXN1210 (también conocido como Ultomiris™, anticuerpo BNJ441 o ravulizumab) versus eculizumab (Soliris®) administrado por infusión intravenosa (IV) a pacientes adultos con HPN que habían sido tratados con eculizumab durante al menos 6 meses. El estudio incluyó a 195 pacientes en total. Un total de 191 pacientes completaron el estudio y 186 de estos pacientes fueron incluidos en este análisis por protocolo. Solo 4 sujetos interrumpieron durante el curso del estudio (1 del grupo ALXN1210 y 3 del grupo eculizumab).

Este estudio de fase 3 cumplió su objetivo principal y demostró que el ALXN1210 (ravulizumab) no era inferior al eculizumab. Específicamente, el estudio cumplió con los márgenes de no inferioridad (NIM) previamente designados para el cambio del porcentaje de LDH (LDH-PCHG) desde el inicio en un margen superior al 15% requerido por la FDA y como se especifica en el protocolo, pero no logró superioridad en este estudio ($p < 0.0583$). Además, los 4 puntos finales secundarios clave favorecieron al ALXN1210 y demostraron no inferioridad al eculizumab. La hemólisis revolucionaria (BTH) también demostró una tendencia numérica que favorece a ALXN1210 sobre eculizumab en un 0% versus 5.1% respectivamente. De hecho, ningún paciente con ALXN1210 experimentó BTH en comparación con 5 para eculizumab (1

paciente con eculizumab tuvo 3 eventos de BTH). Es importante destacar que el análisis de sensibilidad demostró resultados sólidos en todos los puntos finales de eficacia. Los datos se presentan en las figuras y tablas adjuntas y se analizan más detalladamente a continuación.

El diseño del estudio de no inferioridad que compara ALXN1210 y eculizumab se muestra en la Figura 25. El estudio comparó un esquema de dosificación basado en el peso personalizado para ALXN1210 con el esquema de dosificación aprobado existente para eculizumab en HPN en un intento de mostrar la no inferioridad en pacientes con HPN que habían recibido eculizumab durante al menos 6 meses antes de comenzar este estudio. La dosis elegida para ALXN1210 se basó en el peso y comprendió una dosis de carga (2400 mg para pacientes ≥ 40 kg a < 60 kg, 2700 mg para pacientes ≥ 60 kg a < 100 kg, 3000 mg para pacientes ≥ 100 kg) en el día 1, seguida de dosis de mantenimiento de ALXN1210 (3000 mg para pacientes ≥ 40 kg a < 60 kg, 3300 mg para pacientes ≥ 60 a < 100 kg, 3600 mg para pacientes ≥ 100 kg) el día 15 y cada 8 semanas a partir de entonces. Ver la Figura 25. Por el contrario, la dosis de eculizumab comprende una dosis de mantenimiento de 900 mg administrados por vía intravenosa el día 1 y cada 2 semanas a partir de entonces. Consulte la Figura 25. Después de completar el estudio, ambos sujetos en los grupos ALXN1210 y eculizumab entraron en un período de extensión, como se describe en el Ejemplo 4. Durante el período de extensión, el grupo ALXN1210 continuó recibiendo ALXN1210 cada 8 semanas. El grupo eculizumab recibió una dosis de carga ALXN1210 (2400 mg para pacientes ≥ 40 kg a < 60 kg, 2700 mg para pacientes ≥ 60 kg a < 100 kg, 3000 mg para pacientes ≥ 100 kg) en el día 183, seguida de dosis de mantenimiento de ALXN1210 (3000 mg para pacientes ≥ 40 kg a < 60 kg, 3300 mg para pacientes ≥ 60 a < 100 kg, 3600 mg para pacientes ≥ 100 kg) el día 197 y cada 8 semanas a partir de entonces. El esquema de dosificación completa para los grupos ALXN1210 y eculizumab se muestra en la Figura 26.

El estudio inscribió a más pacientes de los planeados originalmente. Específicamente, 195 pacientes se inscribieron en el estudio y se asignaron al azar al grupo ALXN1210 o al grupo eculizumab (ver Figura 27). Un total de 13 sujetos fallaron la evaluación. De los 195 pacientes que ingresaron y completaron el período de tratamiento de 26 semanas, 191 procedieron al estudio de extensión en curso (ver Figura 27). Las características basales y la demografía de la población de estudio se muestran en la Figura 28. Las características basales de la enfermedad se muestran en la Figura 29.

De los 197 pacientes asignados al azar, 195 pacientes tratados (97 pacientes en el grupo ALXN1210 y 98 pacientes en el grupo eculizumab) se incluyeron en el FAS y el Conjunto de seguridad, como se establece a continuación en la Tabla 40.

Tabla 40: Conjuntos de datos de análisis (todos los pacientes aleatorizados)

	ALXN1210 n (%)	Eculizumab n (%)	Total n (%)
Número de pacientes aleatorizados	98 (100)	99 (100)	197 (100)
Número de pacientes en el FAS	97 (99.0)	98 (99.0)	195 (99.0)
Número de pacientes excluidos del FAS	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Número de pacientes en el conjunto de PP	93 (94.9)	93 (93.9)	186 (94.4)
Número de pacientes excluidos del conjunto PP	5 (5.1)	6 (6.1)	11 (5.6)
Número de pacientes en el conjunto de seguridad	97 (99.0)	98 (99.0)	195 (99.0)
Número de pacientes excluidos del conjunto de seguridad	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Número de pacientes en el conjunto de análisis PK	97 (99.0)	98 (99.0)	195 (99.0)
Número de pacientes excluidos del conjunto de análisis PK	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

Abreviaturas: FAS = Conjunto de análisis completo; PP = por protocolo

Once pacientes fueron excluidos del conjunto PP (ALXN1210: n = 5, eculizumab, n = 6). Las siguientes fueron razones de exclusión. Dos pacientes fueron asignados al azar, pero no fueron tratados debido a la retirada del paciente antes de la primera dosis (ver Tabla 41). Se determinó que dos pacientes en el grupo ALXN1210 no cumplían con los criterios de tratamiento con eculizumab de acuerdo con la recomendación de dosis etiquetada para HPN (eculizumab cada 14 ± 2 días) dentro de los 6 meses previos al día 1, ya que algunas de las dosis de eculizumab se administraron fuera de la ventana de ± 2 días. Se determinó que dos pacientes en el grupo de eculizumab tenían un valor de $LDH > 2 \times ULN$ dentro de los 6 meses previos al día 1. Cinco pacientes (ALXN1210: n = 2, eculizumab: n = 3) cumplieron los criterios especificados por el protocolo para la transfusión de pRBC (hemoglobina ≤ 7 g/dL), pero no se transfundieron en ese momento ni en ningún otro momento durante el Período de evaluación primaria. Aunque otros pacientes cumplieron con los criterios de transfusión en una visita en particular, pero no recibieron una transfusión, estos pacientes fueron incluidos en el conjunto PP porque recibieron al menos 1 transfusión de acuerdo con los criterios de transfusión.

Tres diferencias en la estratificación real en el momento de la aleatorización en comparación con la estratificación observada para el historial de transfusiones ocurrieron en este estudio, como se establece en la Tabla 41. De los 24 pacientes estratificados para el historial de transfusiones "Sí", se determinó que 1 paciente no tenía historia de transfusión. De los 173 pacientes estratificados como antecedentes de transfusión "No", 2 pacientes tenían antecedentes de transfusión previa.

Tabla 41: Grupos de estratificación en la aleatorización y observados (todos los pacientes aleatorizados)

Grupos de estratificación en la aleatorización	Grupos de estratificación observados	ALXN1210 (N=98)	Eculizumab (N=99)	Total (N=197)
Historia de transfusión, n (%)				
Si	Si	12 (12.2)	11 (11.1)	23 (11.7)
Si	No	0	1 (1.0)	1 (0.5)
No	Si	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
No	No	85 (86.7)	86 (86.9)	171 (86.8)

Nota: La línea de base se definió como el último valor no perdido antes de una primera dosis del fármaco del estudio. El ULN para LDH es 246 U / L.

En la población del estudio de pacientes con enfermedad estable, solo el 12.8% tenía antecedentes de transfusiones de pRBC en el año anterior a la primera dosis del fármaco del estudio, como se muestra en la Tabla 42. El número promedio de transfusiones dentro de 1 año de la primera dosis fue mayor en el grupo ALXN1210 que en el grupo eculizumab, al igual que el número medio de unidades transfundidas. Esta diferencia es atribuible a 2 pacientes ALXN1210 altamente dependientes de transfusiones.

Tabla 42: Transfusiones de glóbulos rojos dentro de los 12 meses previos a la primera dosis (Conjunto de análisis completo)

Categoría de variable	ALXN1210 (N=97)	Eculizumab (N=98)	Total (N=195)
Número de pacientes con pRBC/transfusiones de sangre total dentro del año anterior a la primera dosis, n (%)	13 (13.4)	12 (12.2)	25 (12.8)
Total de pRBC/transfusiones de sangre dentro de 1 año antes de la primera dosis			
Total	64	30	94

Categoría de variable	ALXN1210 (N=97)	Eculizumab (N=98)	Total (N=195)
Media (DE)	4.9 (5.51)	2.5 (2.32)	3.8 (4.38)
Mediana	3.0	1.5	2.0
Mínimo máximo	1, 17	1, 8	1, 17
Unidades de pRBC/sangre completa transfundida dentro de 1 año antes de la primera dosis			
Total	103	50	153
Media (DE)	7.9 (8.78)	4.2 (3.83)	6.1 (7.00)
Mediana	4.0	2.5	3.0
Mínimo máximo	1, 32	2, 15	1, 32

Abreviaturas: max = máximo; min = mínimo; pRBC = glóbulos rojos empaquetados; SD = desviación estándar

Los tipos de síntomas de HPN que los pacientes experimentaron antes del consentimiento informado fueron similares entre los grupos de tratamiento, siendo los más comunes (> 20% de todos los pacientes) fatiga o astenia (debilidad generalizada), orina roja u oscura, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), síntomas relacionados con el SNC como dolor de cabeza, mareos o dificultad para concentrarse, ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos) y disfagia.

En la población total, el 95.4% de los pacientes habían documentado afecciones asociadas a la HPN que fueron diagnosticadas antes del consentimiento informado, como se establece en la Tabla 43. Cabe destacar que el 37.4% de los pacientes tenían antecedentes de anemia aplásica, el 9.2% de los pacientes tenían antecedentes. de insuficiencia renal, y el 4.6% de los pacientes tenían síndrome mielodisplásico.

Tabla 43: Condiciones asociadas a la HPN diagnosticadas en cualquier momento antes del consentimiento informado

(Conjunto de análisis completo)

Condiciones asociadas a HPN, n (%)	ALXN1210 (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Total (N = 195)
Pacientes con cualquier condición de HPN antes del consentimiento informado	90 (92.8)	96 (98.0)	186 (95.4)
Anemia	64 (66.0)	67 (68.4)	131 (67.2)
Hematuria o hemoglobinuria	47 (48.5)	48 (49.0)	95 (48.7)
Anemia aplásica	34 (35.1)	39 (39.8)	73 (37.4)
Insuficiencia renal	11 (11.3)	7 (7.1)	18 (9.2)
Complicación del embarazo	4 (4.1)	9 (9.2)	13 (6.7)

Condiciones asociadas a HPN, n (%)	ALXN1210 (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Total (N = 195)
Síndrome mielodisplásico	3 (3.1)	6 (6.1)	9 (4.6)
Otras ^a	14 (14.4)	14 (14.3)	28 (14.4)

Nota: Condiciones según lo documentado en el registro médico del paciente. Los pacientes podrían haber sido contados en más de una categoría.

^a La categoría "Otras" incluía neutropenia (n = 3), proteinuria, disfunción renal (n = 3), hiperplasia linfoide, pancitopenia (n = 2), trombopenia (n = 3), anemia por deficiencia de hierro (n = 2), aplasia no-severa, esplenomegalia, citólisis hepática de grado 1 (n = 2), anemia hemolítica, colapso de haptoglobina, hipertensión pulmonar, monosomía 7, malva levemente hipocelular, hematopoyesis trilineal reducida, hipoplasia medular, deficiencia de haptoglobina e hiperreticulocitosis, leucopenia, disucopenia, displasia, diseritropoyesis, recaída de aplasia medular idiopática, trombocitosis, trombocitopenia, leucocitosis, dolores musculares y dolores y cálculos biliares.

Abreviatura: HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna

Se informó un historial de uno o más MAVE para el 25,6% de los pacientes en general, como se establece a continuación en la Tabla 44.

Tabla 44: Historial de eventos vasculares adversos mayores (conjunto de análisis completo)

Categorías de MAVE	ALXN1210 (N=97)	Eculizumab (N=98)	Total (N=195)
Pacientes con antecedentes de MAVE	28 (28.9)	22 (22.4)	50 (25.6)
Tromboflebitis/trombosis venosa profunda	11 (11.3)	5 (5.1)	16 (8.2)
Trombosis de la vena portal/hepática (síndrome de Budd Chiari)	8 (8.2)	6 (6.1)	14 (7.2)
Oclusión arterial cerebral/accidente cerebrovascular	5 (5.2)	6 (6.1)	11 (5.6)
Oclusión venosa cerebral	3 (3.1)	2 (2.0)	5 (2.6)
Trombosis o infarto arterial mesentérico/visceral	2 (2.1)	3 (3.1)	5 (2.6)
Trombosis o infarto de vena mesentérica/visceral	1 (1.0)	4 (4.1)	5 (2.6)
Embolia pulmonar	5 (5.2)	0 (0.0)	5 (2.6)
Trombosis dérmica	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
Ataque isquémico transitorio	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Infarto de miocardio	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Oclusión vascular periférica aguda.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Amputación (no traumática; no diabética)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gangrena (no traumática; no diabética)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trombosis arterial renal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trombosis de la vena renal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Angina inestable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Categorías de MAVE	ALXN1210 (N=97)	Eculizumab (N=98)	Total (N=195)
Otras ^a	2 (2.1)	3 (3.1)	5 (2.6)

Nota: Los pacientes podrían haberse contado en más de una categoría.

^a La categoría "Otras" incluía trombosis recurrente de derivación portosistémica intrahepática transyugular, trombosis vena caval inferior, trombosis venosa retiniana, trombo aurícula izquierda, trombosis superficial izquierda inferior de la pierna, y enteritis isquémica.

Abreviatura: MAVE = evento vascular adverso mayor

Según se requirió, los 195 pacientes tenían antecedentes de uso de eculizumab. Dos pacientes en el grupo ALXN1210 no fueron vacunados contra la infección meningocócica dentro de los 3 años anteriores o al momento de iniciar el fármaco del estudio. Todos los demás pacientes recibieron la vacuna meningocócica a más tardar el día 1.

Las agrupaciones de medicamentos previos más frecuentes ($\geq 10\%$ de los pacientes) que no eran la vacuna meningocócica fueron vitamina B12 y ácido fólico (59.5%), antibacterianos betalactámicos (penicilinas) (43.1%), agentes antitrombóticos (19.0%), medicamentos para úlcera péptica y enfermedad por reflujo gastroesofágico (15,4%) y otros analgésicos y antipiréticos (12,8%).

En general, el 97.9% de los pacientes (97.9% en el grupo ALXN1210 y 98.0% en el grupo eculizumab) tomaron al menos un medicamento concomitante. Los grupos de medicamentos concomitantes más comúnmente reportados ($\geq 10\%$ de pacientes) fueron vitamina B12 y ácido fólico (62.1%), antibacterianos betalactámicos (penicilinas) (52.8%), otros analgésicos y antipiréticos (36.9%), vacunas bacterianas (29.2%), agentes antitrombóticos (22.6%), vacunas virales (19.5%), medicamentos para la úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (19.0%), antibacterianos de quinolona (16.4%), productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos (13.3%) y opioides (10,3%). Durante el estudio, un total de 30,3% de los pacientes se sometieron a un procedimiento médico no farmacológico.

2. Puntos finales primarios/secundarios y parámetros relacionados con la enfermedad

El ALXN1210 logró una no inferioridad estadísticamente significativa en comparación con el eculizumab para el punto final primario, cambio porcentual en LDH (LDH-PCHG), desde el inicio hasta el día 183 para el FAS. Específicamente, el punto final primario de eficacia del cambio de porcentaje de LDH (LDH-PCHG) se cumplió y superó muy claramente como se

muestra en la Figura 30. El triángulo rojo en la Figura 30 indica el margen de no inferioridad requerido por la FDA y según lo especificado en el protocolo. Para el punto final LDH-PCHG, los márgenes de no inferioridad del 15% se excedieron sustancialmente y alcanzaron un margen de no inferioridad mejor que el 1%. Ver la Figura 30.

Los puntos finales secundarios clave hemólisis avanzada (BTH), cambio en el puntaje de fatiga FAICT, evitación de transfusiones (TA) y estabilización de la hemoglobina (HGB-S) también fueron positivos y favorecieron el ALXN1210 sobre el eculizumab (ver la Figura 30). Además, no solo todos los puntos finales secundarios favorecieron al ALXN1210, sino que todos excedieron sustancialmente los márgenes de no inferioridad mostrados por los triángulos rojos en el gráfico (ver la Figura 30).

Los puntos finales primarios y secundarios clave se tabulan en la Figura 31. También se muestra el efecto del tratamiento para cada punto final a favor de ALXN1210 sobre el de eculizumab. Por ejemplo, la primera fila muestra que el efecto del tratamiento para el cambio de porcentaje de LDH (LDH-PCHG) para ALXN1210 sobre eculizumab fue -9.2%, mucho mayor que el margen de no inferioridad requerido del 15%, y arroja un claro hallazgo de no inferior. Del mismo modo, todos los puntos finales primarios y secundarios llevaron a la misma conclusión de no inferioridad para ALXN1210 sobre eculizumab. Dicho de otra manera, se descubrió que ALXN1210 era mejor que eculizumab; no se pudo llegar a conclusiones de superioridad estadística, probablemente debido al tamaño de la muestra (ver Figura 31).

Los datos de eficacia de este estudio para LDH-PCHG se sometieron a múltiples análisis de sensibilidad diferentes. Los resultados se muestran en la Figura 32. Por ejemplo, el efecto del tratamiento (estimación puntual) para 1210 fue -9.2% mejor que para eculizumab, con un intervalo de confianza (IC) del 95% de -18.8% a 0.42%. El número del 0.42% es sustancialmente mejor que el margen de no inferioridad predefinido del 15%. Esta tabla muestra una variedad de análisis de sensibilidad, todos los cuales respaldan el hallazgo robusto del análisis primario. Vale la pena señalar que esta consistencia es inusual para un ensayo clínico de este tipo y respalda la idea de que este estudio se realizó con muy alta calidad.

Los resultados de eficacia para el objetivo primario LDH-PCHG se analizaron como subgrupos de la población de pacientes y se muestran en la Figura 33. LDH-PCHG (cambio porcentual de lactato deshidrogenasa) se refiere al cambio porcentual en LDH desde el inicio hasta el día 183. Un análisis de subgrupos para LDH -PCHG reveló que la preponderancia de la

evidencia favoreció a ALXN1210. Las líneas grises son intervalos de confianza del 95% y los cuadrados azules son estimaciones puntuales. La estimación se basó en un enfoque de ecuación de estimación generalizada (GEE). El modelo incluía los siguientes términos: grupo de tratamiento, antecedentes de transfusión y niveles basales de LDH. Las estimaciones a la derecha de 1 favorecen ALXN1210 y las estimaciones a la izquierda favorecen eculizumab. Todas las estimaciones puntuales estaban a la derecha del margen de no inferioridad predefinido (triángulo rojo) (15%). Ningún punto final favoreció claramente al eculizumab. En conclusión, todos los subgrupos favorecieron al ALXN1210 sobre el eculizumab (ver Figura 33).

La Figura 34 muestra los valores medios para el cambio porcentual desde la línea base (panel superior) y el nivel total (panel inferior) de LDH a lo largo del tiempo. Como se muestra en la Figura 34, los valores medios para el nivel de LDH estaban dentro del rango normal para la población de pacientes al comienzo del estudio y se mantuvieron por debajo del límite superior de la normalidad (1X ULN LDH) durante todo el estudio para el ALXN1210 grupo tratado. En contraste, el nivel medio de LDH excedió este límite superior de la normalidad en el grupo tratado con eculizumab en los días 29, 113 y 127. La línea de puntos en la Figura 34 muestra el valor del límite superior de la normalidad para LDH o 1X ULN LDH. El cuadro debajo del gráfico muestra el número de pacientes en cada grupo que contribuyeron a la media de ese día. En conclusión, está claro que el valor medio de LDH en pacientes con ALXN1210 se mantuvo por debajo del nivel crítico de 1.5X ULN (ver Figura 34). El porcentaje de pacientes que mantienen la normalización de LDH en varios puntos de tiempo durante el curso del estudio se muestra en la Figura 35. Más del 50% de los pacientes con ALXN1210 y eculizumab permanecieron en el rango normal durante todo el estudio (ver Figura 35). La Figura 36 muestra el cambio medio desde el inicio de la calidad de vida evaluada a través de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Escala de Fatiga (FAICT), Versión 4, a lo largo del tiempo. La Figura 37 muestra el valor medio evaluado para la fatiga FAICT a lo largo del tiempo. Como se muestra en la Figura 36, el cambio medio desde el inicio mostró una mejoría para el grupo tratado con ALXN1210 a lo largo del estudio y en la mayoría de los puntos de tiempo mostró una tendencia superior a la mejoría observada para el grupo tratado con eculizumab. Sin embargo, a pesar de la mejora en los puntajes de fatiga FAICT sobre la línea de base, ninguno de los grupos demostró un aumento promedio mayor de 3 puntos (> 3 puntos) como lo indica la línea discontinua. El cuadro debajo del gráfico muestra el número de pacientes

en cada grupo que contribuyeron a la media de ese día. Como se muestra en la Figura 37, que muestra las puntuaciones medias evaluadas en la escala de fatiga FAICT (0-52 con una puntuación más alta que indica menos fatiga), el grupo tratado con ALXN1210 mostró puntuaciones de fatiga FAICT medias más altas que el grupo tratado con eculizumab en todos los puntos temporales.

Además de los criterios de valoración primarios y secundarios, durante el estudio se midieron los siguientes parámetros de laboratorio relacionados con la enfermedad: hemoglobina libre, sangre oculta en orina, C5 total, haptoglobina, recuento de reticulocitos, tamaño de clon RBC HPN, concentración de dímero D, TFG_e, y mancha de albúmina de orina: proporción de creatinina y proteína C reactiva. El tamaño total del clon de HPN RBC fue similar entre los grupos de tratamiento al inicio del estudio, sin cambios notables en ninguno de los grupos durante el estudio. No hubo una tendencia aparente en el cambio medio de hemoglobina libre desde el inicio con el tiempo en ninguno de los grupos de tratamiento. Los niveles medios de dímero D disminuyeron desde el inicio en la mayoría de las visitas de estudio posteriores al inicio en cualquier grupo de tratamiento. La haptoglobina media fue baja (rango de referencia: 0.4 2.4 g/L) al inicio y durante el período de tratamiento de 26 semanas en ambos grupos de tratamiento (ALXN1210: 0.283 g/L a 0.298 g/L; eculizumab: 0.255 g/L a 0.257 g/L desde el inicio hasta el día 183). La sangre oculta en orina fue negativa en la mayoría de los pacientes en los grupos de tratamiento con ALXN1210 y eculizumab, y permaneció negativa durante el período de tratamiento. La relación reticulocitos/eritrocitos fue estable y consistente en ambos grupos durante el período de tratamiento de 26 semanas (ALXN1210: 5.70% a 6.54%; eculizumab: 5.54% a 5.87% desde el inicio hasta el día 183). No se observaron cambios notables desde el inicio en la proporción media de microalbúmina urinaria: creatinina a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. Los niveles medios de proteína C reactiva fueron similares entre los grupos de tratamiento al inicio del estudio con pocos cambios observados con el tiempo en cualquiera de los grupos de tratamiento.

3. Seguridad

La Figura 38 es una tabulación de los resultados clave de seguridad en el ensayo clínico Fase III ALXN1210-HPN-301. Se observaron diferencias de seguridad generales en los eventos adversos (EA) a tasas generalmente similares entre ALXN1210 y eculizumab y no hubo interrupciones debido a EA o muertes observadas durante el período de evaluación primaria (ver

Figura 38). Los eventos adversos graves (SAE) fueron menos frecuentes para ALXN1210 en comparación con eculizumab (4% v. 8%), como se muestra en la Figura 39. Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza (27% v. 17%) y nasofaringitis (22% v 20%), como se muestra en las Figuras 40 y 41. Además, no hubo infecciones meningocócicas durante el período de evaluación primaria (ver Figura 42).

No se observaron casos emergentes de tratamiento de anticuerpos antidrogas (ADA) observados para ALXN1210, y se observó 1 caso para eculizumab. No se produjeron anticuerpos neutralizantes y no hubo un efecto aparente sobre PK/PD, eficacia o seguridad.

El cumplimiento del medicamento fue perfecto para este ensayo clínico, demostrando un cumplimiento del 100% del medicamento durante el período de tratamiento de 6 meses (ver Figura 43).

2. Resultados farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos para ALXN1210 se resumen a continuación en las Tablas 45 y 46 para la primera (inducción) y la última (mantenimiento) dosis, respectivamente. La media geométrica (% CV geométrico) $C_{\max}$ y C_{baja} de ALXN1210 después de la primera dosis en todos los pacientes fue de 822.3 (22.03) y 390.9 (26.78) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Después de la última dosis de ALXN1210, la media geométrica (% CV) $C_{\max}$ y C_{baja} en todos los pacientes fueron 1359.3 (19.50) y 479.8 (30.68) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

Tabla 45: Parámetros farmacocinéticos de ALXN1210 ($C_{\max}$ y C_{baja}) después de la primera dosis (de carga) de ALXN1210 (Conjunto de análisis farmacocinético)

Parámetro	Estadísticas	Todos los pacientes (N=96)	≥ 40 a < 60 kg (N=26)	≥ 60 a < 100 kg (N=63)	≥ 100 kg (N=7)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	n	95	26	62	7
	Media	842.9	903.2	823.1	794.7
	SD	203.47	150.42	216.00	239.70
	CV%	24.14	16.65	26.24	30.16
	Mediana	811.0	893.0	779.5	802.0
	Mínimo	511	656	536	511
	Máximo	1750	1450	1750	1240
	Media geométrica	822.3	892.6	801.0	765.1
	CV geométrico%	22.03	15.41	22.77	30.39
C_{baja}	n	96	26	63	7

Parámetro	Estadísticas	Todos los pacientes (N=96)	≥ 40 a < 60 kg (N=26)	≥ 60 a < 100 kg (N=63)	≥ 100 kg (N=7)
(µg/mL)	Media	405.4	448.2	394.5	344.3
	SD	121.24	151.41	108.28	50.29
	CV%	29.91	33.78	27.45	14.61
	Mediana	384.0	440.5	373.0	352.0
	Mínimo	197	219	197	294
	Máximo	1040	1040	896	421
	Media geométrica	390.9	428.6	382.1	341.2
	CV geométrico%	26.78	30.34	25.37	14.61

Abreviaturas: C_{max} = concentración sérica máxima; C_{baja} = concentración sérica mínima; CV = coeficiente de variación; SD = desviación estándar

Tabla 46: Parámetros farmacocinéticos de ALXN1210 ($C_{\text{máx}}$ y C_{baja}) después de la dosis de mantenimiento final de ALXN1210 (Conjunto de análisis farmacocinético)

Parámetro	Estadísticas	Todos los pacientes (N = 96)	≥ 40 a < 60 kg (N = 27)	≥ 60 a < 100 kg (N = 61)	≥ 100 kg (N = 8)
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	n	96	27	61	8
	Media	1384.5	1561.1	1347.4	1071.1
	SD	267.61	261.30	231.75	115.87
	CV%	19.33	16.74	17.20	10.82
	Mediana	1395.0	1520.0	1360.0	1040.0
	Mínimo	902	1040	902	924
	Máximo	2320	2320	1850	1240
	Media geométrica	1359.3	1540.8	1327.6	1065.8
	CV geométrico %	19.50	16.57	17.60	10.68
C_{baja} ($\mu\text{g/mL}$)	n	95	27	60	8
	Media	500.8	560.7	484.1	423.5
	SD	143.17	135.18	143.05	108.74
	CV%	28.59	24.11	29.55	25.68
	Mediana	508.0	542.0	472.5	472.5
	Mínimo	232	340	240	232
	Máximo	854	854	853	520
	Media geométrica	479.8	544.9	462.9	408.9
	CV geométrico %	30.68	25.00	31.38	30.43

Abreviaturas: $C_{\text{máx}}$ = concentración sérica máxima; C_{baja} = concentración sérica mínima; CV = coeficiente de variación; SD = desviación estándar

Los parámetros de PK no compartimentales después de la última dosis de mantenimiento de ALXN1210 se presentan en la Tabla 47. El estado estable de PK de ALXN1210 se logró después de la administración de dosis múltiples para todas las dosis de mantenimiento basadas en el peso (Tabla 48).

Tabla 47: Resumen de los parámetros farmacocinéticos del análisis no comparativo ALXN1210 después de la última dosis de mantenimiento ALXN1210 (conjunto de análisis farmacocinético)

Parámetro PK	Todos los pacientes (N = 96)	≥ 40 a < 60 kg (N = 27)	≥ 60 a < 100 kg (N = 61)	≥ 100 kg (N = 8)
(Unidades)	Media ± SD (%CV)	Media ± SD (%CV)	Media ± SD (%CV)	Media ± SD (%CV)
t _{max} (h) ^a	2.42 (2.0, 307.0)	2.58 (2.3, 3.5)	2.32 (2.0, 307.0)	2.43 (2.3, 2.8)
C _{max} (µg/mL)	1384.5 ± 267.6 (19.3)	1561.1 ± 261.3 (16.7)	1347.4 ± 231.8 (17.2)	1071.1 ± 115.9 (10.8)
C _{baja} (µg/mL)	500.8 ± 143.2 (28.6)	560.7 ± 135.2 (24.1)	484.1 ± 143.1 (29.6)	423.5 ± 108.7 (25.7)
AUC _τ (h·µg/mL)	1043617.0 ± 205648.0 (19.7)	1178769.2 ± 185661.1 (29.8)	1004866.7 ± 192953.0 (19.2)	895000.0 ± 137834.3 (15.4)
CL (L/h)	0.0015 ± 0.0006 (35.8)	0.0019 ± 0.0004 (29.0)	0.002 ± 0.0007 (34.5)	0.0022 ± 0.0007 (33.1)
V _z (L)	3.0 ± 0.7 (22.7)	2.4 ± 0.4 (18.2)	3.2 ± 0.5 (17.3)	3.8 ± 0.9 (23.7)

Nota: La vida media no se pudo estimar de manera confiable debido a la dosis de mantenimiento terapéutico continuo.

^a Los valores de t_{max} se presentan como mediana (mínimo, máximo).

Abreviaturas: AUC_τ = área bajo la curva de concentración sérica versus tiempo durante el intervalo de dosificación; C_{max} = concentración sérica máxima observada; C_{baja} = concentraciones al final del intervalo de dosificación; CL = aclaramiento total; CV = coeficiente de variación; SD = desviación estándar; t_{max} = tiempo hasta la concentración sérica máxima observada; V_z = volumen de distribución en estado estacionario.

Tabla 48: Evaluación del logro del estado estable farmacocinético de ALXN1210 (Conjunto de análisis farmacocinético)

Logro de estado estable	Dosis de mantenimiento en mg (Grupo de peso corporal)	Inclinación	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	¿Estado estable alcanzado ?
Días 15, 71, 127, 183	3000 (≥ 40 a < 60 kg)	-0.00001448	-0.00019039	0.00016143	Si
Días 15, 71, 127, 183	3300 (≥ 60 a < 100 kg)	0.00003648	-0.00006497	0.00013793	Si
Días 15, 71, 127, 183	3600 (≥ 100 kg)	-0.00001702	-0.00021949	0.00018545	Si
Días 15, 71, 127, 183	Todos los pacientes	0.00001648	-0.00007798	0.00011093	Si

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza.

La Figura 44 muestra la concentración sérica media de cada fármaco del estudio, ALXN1210 y eculizumab, durante todo el estudio. La dosificación basada en el peso cada 8 semanas resultó en exposiciones máximas y de estado estacionario máximas, como se muestra en

la Figura 44. Además, las concentraciones séricas de ALXN1210 fueron consistentemente más altas que las concentraciones correspondientes de eculizumab en cada punto de tiempo (ver Figura 44).

4. Farmacodinámica

El tratamiento con ALXN1210 resultó en una inhibición sostenida y completa del complemento C5 durante todo el ensayo y cada intervalo de dosificación, en comparación con las mayores fluctuaciones observadas para el grupo de tratamiento con eculizumab, como se muestra en la Figura 45.

La Tabla 49 resume la concentración media de C5 libre de suero y el número (%) de pacientes con concentración de C5 libre de suero ≥ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ a lo largo del tiempo después del tratamiento con ALXN1210 (dosis basada en el peso corporal q8w) o eculizumab (900 mg q2w). Los niveles medios de C5 libre fueron inhibidos en más del 99% al final de la primera infusión con ALXN1210 y permanecieron inhibidos en más del 99% durante el período de tratamiento del estudio (ver Figura 45, Panel superior). En contraste, el C5 libre no permaneció inhibido por más del 99% en todo momento en el grupo de eculizumab (ver Figura 45, panel inferior).

Tabla 49: Concentración media de suero libre de C5 y número (porcentaje) de pacientes con concentración de suero libre de C5 $\geq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$ a lo largo del tiempo (conjunto de análisis completo)

Visita	ALXN1210 (N=97)			Eculizumab (N=98)		
	n	Promedio de suero libre C5 Conc., Mg/mL	n (%) de pacientes con suero libre de C5 Conc. ≥ 0.5 $\mu\text{g/mL}$	n	Promedio de suero libre C5 Conc., Mg/mL	n (%) de pacientes con suero libre de C5 Conc. ≥ 0.5 $\mu\text{g/mL}$
Base	96	0.02	0	97	0.05	0
Día 1, EOI	97	0.01	0	98	0.02	0
Día 8	95	0.02	0	98	0.03	0
Día 15, predosis	96	0.02	0	96	0.06	1 (1.0)
Día 15, EOI	93	0.01	0	94	0.02	0
Día 22	95	0.02	0	96	0.03	0
Día 29	95	0.02	0	96	0.55	2 (2.1)
Día 43	96	0.04	0	97	0.20	3 (3.1)
Día 57	96	0.05	0	97	0.33	2 (2.1)
Día 71, predosis	96	0.06	0	96	0.52	2 (2.1)

Día 71, EOI	94	0.02	0	92	0.02	0
Día 85	95	0.04	0	97	0.12	2 (2.1)
Día 99	93	0.05	0	96	0.26	3 (3.1)
Día 113	94	0.06	0	96	0.06	1 (1.0)
Día 127, predosis	96	0.08	0	95	0.44	1 (1.1)
Día 127, EOI	95	0.02	0	91	0.02	0
Día 141	96	0.05	0	95	0.07	1 (1.1)
Día 155	95	0.06	0	95	0.06	1 (1.1)
Día 169	95	0.07	0	94	0.49	1 (1.1)
Día 183	95	0.08	0	94	0.36	3 (3.2)

Nota: Se excluyó una muestra de C5 libre inicial de un día 1 de cada grupo de tratamiento ya que los datos se consideraron biológicamente inverosímiles. La exclusión se corroboró con los datos de PK emparejados, ya que las muestras de PK y C5 libres se recogieron del mismo sorteo.

Nota: Los días 29, 43, 57, 85, 99, 113, 141, 155 y 169 representan en cualquier momento para ALXN1210 y predosis para eculizumab. Para C5 libre, se utilizó $BLOQ/2 = 0.00915 \mu\text{g/mL}$ para resultados que fueron BLOQ. Los porcentajes se calcularon usando n como denominador. Los datos C5 libres de ALXN1210 y eculizumab se generan a partir de diferentes ensayos bioanalíticos.

Abreviaturas: BLOQ = debajo del límite de cuantificación; C5 = componente 5 del complemento; EOI = fin de la infusión

El cambio medio ($\pm 95\%$ IC) desde el inicio para la concentración total de C5 en suero versus el perfil de tiempo se muestra en la Figura 46. Los valores totales de C5 en suero fueron similares al inicio entre los tratamientos y permanecieron relativamente estables durante todo el período de tratamiento, con disminuciones transitorias en el total Concentraciones de C5 observadas para ALXN1210 en EOI después de todas las infusiones.

EJEMPLO 6:

Las estadísticas descriptivas de los parámetros farmacocinéticos de ravulizumab de la Fase 3 ALXN-HPN-301 y ALXN-HPN-302 descritas anteriormente se exponen a continuación en la Tabla 50.

Tabla 50: Resumen de la población de parámetros del modelo PK para ravulizumab en estudios de fase 3 (ALXN-HPN-301 y ALXN-HPN-302).

Grupo de dosis	Media aritmética (DE) Mediana [percentil 2.5 - 97.5]					
	CL (L/h)	Q (L/h)	Vc (L)	Vp (L)	Vss (L)	$t_{1/2\beta}$ (días)
2400/3000 mg (N = 68)	0.00266 (0.000544) 0.00260 [0.00172 – 0.00388]	0.0131 (0.000803) 0.0133 [0.0114 – 0.0141]	2.87 (0.401) 2.86 [2.18 – 3.76]	1.55 (0.121) 1.58 [1.28 – 1.78]	4.42 (0.475) 4.47 [3.52 – 5.34]	50.6 (8.38) 50.9 [38.0 – 64.3]
2700/3300 mg (N = 141)	0.00354 (0.000897) 0.00341 [0.00220 – 0.00584]	0.0165 (0.00140) 0.0162 [0.0144 – 0.0196]	3.65 (0.529) 3.61 [2.63 – 4.71]	2.02 (0.216) 1.98 [1.68 – 2.45]	5.67 (0.668) 5.69 [4.44 – 6.92]	49.5 (9.25) 48.9 [33.5 – 69.2]
3000/3600 mg (N = 13)	0.00441 (0.000964) 0.00440 [0.00334 – 0.00608]	0.0208 (0.00108) 0.0202 [0.0199 – 0.0231]	4.28 (0.709) 4.08 [3.30 – 5.58]	2.48 (0.221) 2.42 [2.20 – 2.94]	6.77 (0.830) 6.53 [5.71 – 8.34]	47.1 (8.29) 50.3 [34.5 – 58.2]
Todos los pacientes de fase 3 (N = 222)	0.00332 (0.000941) 0.00320 [0.00190 – 0.00576]	0.0157 (0.00236) 0.0155 [0.0118 – 0.0203]	3.45 (0.652) 3.44 [2.41 – 4.75]	1.91 (0.321) 1.88 [1.38 – 2.50]	5.35 (0.916) 5.35 [3.74 – 7.06]	49.7 (8.94) 49.5 [34.2 – 66.1]

Abreviaturas: CL = aclaramiento; CV = coeficiente de variación; PK = farmacocinética; Q = aclaramiento intercompartimental; SD = desviación estándar; $t_{1/2\beta}$ = vida media de eliminación terminal; Vc = volumen de distribución en el compartimento central; Vp = volumen de distribución en el compartimento periférico.

La estimación media del aclaramiento (CL) para ravulizumab fue de 0,00332 l/h (desviación estándar (SD), 0,00094). El aclaramiento SD promedio fue de 0.00266 L/h (0.00054) para pacientes con un peso corporal de ≥ 40 a <60 kg, 0.00354 L/h (0.00090) para pacientes con un peso corporal de ≥ 60 a <100 kg, y 0.00441 L/h (0.00096) para pacientes con un peso corporal de ≥ 100 kg. La vida media de eliminación terminal (DE) de ravulizumab en 222 pacientes de fase 3 con HPN fue de 1193 horas o 49.7 (8.94) días. La media (SD) Vss de ravulizumab fue 5,35 (0,916) L.

Los resúmenes de las estimaciones bayesianas individuales para un estudio de fase 3 con eculizumab (ECU-MG-301) se exponen a continuación en la Tabla 51.

Tabla 51: Resúmenes de estimaciones bayesianas individuales de la población final del modelo farmacocinético (ejecución 72) para el estudio ECU-MG-301

	CL (L/h)	V1 (L)	V2 (L)	Q (L/h)	C _{max} Observa do (ug/mL)	SS C _{max} (ug/mL)	SS C _{baja} (ug/mL)	Plazo ½ vida (h)	AUC SS (ug*h/
Media	0.0106	2.54	2.73	0.251	939	845	348	436	154000
SD	0.00783	0.758	0.55 4	0.107	353	295	180	152	68600
Mediana	0.00785	2.44	2.61	0.218	912	878	348	453	153000
Min	0.00362	1.32	1.76	0.0956	265	253	29.6	136	26800
Max	0.0448	5.25	4.26	0.605	1640	1580	831	952	331000

SS = estado estacionario; SD = desviación estándar; AUC_{ss} calculado como: DOSIS/CL_i donde DOSIS es la dosis de mantenimiento específica del estudio (1200 mg para ECU-MG-301) y CL_i es el aclaramiento posthoc individual.

Para eculizumab, la vida media de eliminación terminal media para el estudio de fase 3 ECU-MG-301 fue de 436 horas o 18.1 días.

Un paciente que tiene un trastorno asociado al complemento (por ejemplo, HPN o SHUa) se trata con un primer anticuerpo anti-C5 y luego se cambia a tratamiento con un segundo anticuerpo anti-C5 diferente. En una realización preferida, el segundo anticuerpo anti-C5 se une a un epítipo diferente que el primer anticuerpo anti-C5. Para garantizar que el primer anticuerpo anti-C5 se elimine (p. ej., "se lave") del paciente antes de administrar el segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 (p. ej., para evitar problemas asociados con la agregación, la formación de complejos inmunes, etc.), se tiene en cuenta la vida media del primer anticuerpo anti-C5. En una realización, el segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 no se administra hasta una duración de tiempo correspondiente a 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 o 7.5 veces la vida media del primer anticuerpo anti-C5 después de la administración final del primer anticuerpo anti-C5.

En un caso, el paciente ha sido tratado previamente con eculizumab y luego se cambia a tratamiento con un anticuerpo anti-C5 diferente (por ejemplo, ravulizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918). Cuando eculizumab es el primer anticuerpo administrado, el segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 no se administra, por ejemplo, hasta al menos 36, 45, 54, 63, 72, 81, 90, 99, 108, 117 o 126 días después de la administración final de eculizumab.

En otro caso, el paciente ha sido tratado previamente con ravulizumab y luego se cambia a tratamiento con un anticuerpo anti-C5 diferente (p. ej., eculizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918). Cuando ravulizumab es el primer anticuerpo administrado, el segundo (diferente) anticuerpo anti-C5 no se administra, por ejemplo, hasta al menos 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 375 o 400 días después de la administración final de ravulizumab.

Además, o alternativamente, se utilizan técnicas para eliminar o mejorar la eliminación del primer anticuerpo anti-C5 antes de cambiar al tratamiento con un segundo (diferente) anticuerpo anti-C5. Las técnicas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, plasmaféresis, transfusiones de sangre, o la administración de un anticuerpo contra el primer anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, un anticuerpo anti-eculizumab, un anticuerpo anti-ravulizumab, un anticuerpo anti-7086, un anticuerpo anti-8110, un anticuerpo anti-305LO5, un anticuerpo anti-SKY59 o un anticuerpo anti-REGN3918) para eliminar o mejorar la eliminación del primer anticuerpo anti-C5 antes de administrar un segundo anticuerpo anti-C5 (diferente).

RESUMEN DE SECUENCIAS

ID. DE SEC. No.1 GYIFSNYWIQ
ID. DE SEC. No.2 EILPGSGSTEYTENFKD
ID. DE SEC. No.3 YFFGSSPNWYFDV
ID. DE SEC. No.4 GASENIYGALN
ID. DE SEC. No.5 GATNLAD
ID. DE SEC. No.6 QNVLNTPLT
ID. DE SEC. No.7 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS
ID. DE SEC. No.8 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGASENIYGALNWKYQKPKGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK VEIK
ID. DE SEC. No.9 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRC CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLK
ID. DE SEC. No.10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVKRCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

ID. DE SEC. No.11

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG
ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLTNPLTFGQ
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSK**d**STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

ID. DE SEC. No.12

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIWVVRQAPGGGLEW
MGEILPGSGHTEYTENFK**d**RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS

ID. DE SEC. No.13

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK**d**YFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER
KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK**d**TLMISRTPPEVTCVVVDVSQEDPE
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLGLGK

ID. DE SEC. No.14

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIWVVRQAPGGGLEWM
GEILPGSGHTEYTENFK**d**RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
VK**d**YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT
CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK**d**TLMISR
TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLGLGK

ID. DE SEC. No.15

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK**d**YFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC
CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK**d**TLTYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF
NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVSLTVVHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ID. DE SEC. No.16

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIWVVRQAPGQGLEWM
GEILPGSGSTEYTENFK_DRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
YFFGSSPNWYFDVWGQGT_LTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
CLVK_DYFPEPVT_SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV_VTVTSSNF
GTQTYTCNV_DHKPSNTKVDKT_VVERKCCVECP_PCPAPPVAGPSVFLFPPK_P
K_DTL_IYTREPEVTCV_VVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ
FNSTFRV_SSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK_TTP
PMLDS_DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV_FSCSV_MHEALHNHYTQKSLS_L
PGK

ID. DE SEC. No.17

GASENIYHALN

ID. DE SEC. No.18

EILPGSGHTEYTENFK_D

ID. DE SEC. No.19

GHIFSNIWQ

ID. DE SEC. No.20

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIWVVRQAPGQGLEW
MGEILPGSGHTEYTENFK_DRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
ARYFFGSSPNWYFDVWGQGT_LTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
CLVK_DYFPEPVT_SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV_VTVPSNFGTQT
YTCNV_DHKPSNTKVDKT_VVERKCCVECP_PCPAPPVAGPSVFLFPPK_PK_DTL_MIS
RTPEVTCV_VVDV_SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV_SSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS_QEEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK_TTPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNV_FSCSV_MHEALHNHYTQKSLS_LSLGK

ID. DE SEC. No.21

SYAIS

ID. DE SEC. No.22

GIGPFFGTANYAQKFQG

ID. DE SEC. No.23

DTPYFDY

ID. DE SEC. No.24

SGDSIPNYYVY

ID. DE SEC. No.25

DDSNRPS
ID. DE SEC. No.26
QSFDSLNAEV
ID. DE SEC. No.27
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPGQGLEWMGGIGPF FGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDTPYFD YWGQGLTVTVSS
ID. DE SEC. No.28
DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSG IPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSLNAEVFGGGTK LTVL
ID. DE SEC. No.29
NYIS
ID. DE SEC. No.30
IIDPDDSYTEYSPSFQG
ID. DE SEC. No.31
YEYGGFDI
ID. DE SEC. No.32
SGDNIGNSYVH
ID. DE SEC. No.33
K _D NDRPS
ID. DE SEC. No.34
GTYDIESYV
ID. DE SEC. No.35
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDS YTEYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDI WGQGLTVTVSS
ID. DE SEC. No.36
SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYK _D NDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTV L
ID. DE SEC. No.37
SSYYVA
ID. DE SEC. No.38
AIYTGSGATYKASWAKG

ID. DE SEC. No.39
DGGYDYPHAMHY
ID. DE SEC. No.40
QASQNIGSSLA
ID. DE SEC. No.41
GASKTHS
ID. DE SEC. No.42
QSTKVGSSYGNH
ID. DE SEC. No.43
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWVGAIYT GSGATYKASWAKGRFTISK _D TSKNQVVLMTNMDPVDATYYCASDGGYDYPT HAMHYWGQGLTVTVSS
ID. DE SEC. No.44
DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKTH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK
ID. DE SEC. No.45
QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIIF TGSGAEYKAEWAKGRVTISK _D TSKNQVVLMTNMDPVDATYYCASDAGYDYP THAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK _D YFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKPK _D TLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE ALHAHYTRKELSLSP
ID. DE SEC. No.46
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNFTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSK _D STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
ID. DE SEC. No.47
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYSGS SNYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWG QGLTVTVSS
ID. DE SEC. No.48
AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS

GVPSRFAGRGS GTDFTLT ISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

ID. DE SEC. No.49

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
SNYNPSLKS RATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWG
QGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK_DYFPEPVT VSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK_DTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGK

ID. DE SEC. No.50

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFAGRGS GTDFTLT ISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSK_DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC