

ANTICUERPO ANTI-C5 PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEL
ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS ÓPTICA

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de
5 prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados
Unidos n.º 62/945,644, presentada el 9 de diciembre de 2019
cuyo contenido completo se incorpora en el presente
documento por referencia a todos los efectos.

REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS ENVIADO

10 ELECTRÓNICAMENTE

El contenido del listado de secuencias presentado
electrónicamente en archivo de texto ASCII (Nombre:
710476_AX9-007PC_ST25_Sequence_Listing.txt; Tamaño: 56.0
KB; y Fecha de creación: 8 de diciembre de 2020) se
15 incorpora en el presente documento por referencia en su
totalidad.

ANTECEDENTES

El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica
(NMOSD, por sus siglas en inglés), que incluye la
20 neuromielitis óptica (NMO), también conocida como
enfermedad de Devic o síndrome de Devic, es una clase de
trastornos inflamatorios autoinmunitarios graves e
incapacitantes del sistema nervioso central (SNC), poco
frecuentes, que afectan predominantemente a los nervios
25 ópticos y a la médula espinal, y que suelen provocar
ceguera, mono/para/tetraplejia e insuficiencia
respiratoria. El NMOSD se caracteriza por un curso
recidivante de la enfermedad, de la que la recuperación
puede ser mala debido a la acumulación gradual de una
30 discapacidad neurológica significativa.

Los rasgos distintivos clínicos de la NMO son neuritis
óptica aguda y mielitis transversa que frecuentemente
afecta a más de tres niveles vertebrales, descrita como
mielitis transversa longitudinalmente extensa (LETM, por
5 sus siglas en inglés). Estos eventos clínicos pueden
producirse simultáneamente o de forma aislada. Los signos y
síntomas atribuibles a lesiones más allá de los nervios
ópticos y la médula espinal también pueden aparecer en
pacientes con NMO, y se registran en aproximadamente el
10 15 % de los pacientes. La presentación clínica de la NMO
puede ser muy variable y puede eludir el diagnóstico en el
momento de la primera crisis o incluso de la segunda.

La acuaporina-4 (AQP4) es una proteína de canal de
agua que se expresa en el SNC, principalmente en los
15 astrocitos. La inmunoglobulina G (IgG) contra AQP4, un
anticuerpo presente en el 65-88 % de los pacientes con
NMOSD, es el primer biomarcador específico de un trastorno
inflamatorio y desmielinizante del SNC. Los datos
preclínicos indican que la AQP4-IgG desencadena la cascada
20 del complemento, dando lugar a inflamación y formación del
complejo de ataque a membrana (MAC, por sus siglas en
inglés) mediado por el complemento. El MAC desencadenado
por la AQP4-IgG se ha relacionado con la destrucción de
astrocitos y la lesión neuronal de vecindad, pero no se
25 observa en presencia de un inhibidor del complemento. Con
el descubrimiento de la NMO-IgG, los criterios de
diagnóstico de la NMO se revisaron en 2006 para incluir la
prueba de este anticuerpo específico de la enfermedad.

A la luz del hecho de que la NMO es un trastorno que
30 tiene el potencial de causar una discapacidad
significativa, la capacidad de reconocer y diferenciar la

NMO y los trastornos relacionados de otros trastornos desmielinizantes es importante desde una perspectiva clínica. El pronóstico de la NMO recidivante es malo. La mortalidad a los 5 años de la NMO es del 30 %; el 50 %
5 padece una discapacidad permanente grave, visual (ceguera en uno o ambos ojos) o de deambulaci3n (necesidad de una silla de ruedas). La mayoría de los fallecimientos se producen por una insuficiencia respiratoria neurogénica secundaria a una lesi3n de la médula cervical alta o del
10 tronco cerebral. Las recaídas tempranas frecuentes predicen un mal pronóstico. La prevenci3n de recaídas es, por lo tanto, el principal imperativo terapéutico.

Aunque recientemente se han aprobado opciones de tratamiento para la NMO (se demostr3 que Soliris®
15 (eculizumab) reduce la frecuencia de recaídas en un estudio en abierto en 14 pacientes con enfermedad AQP4-IgG-positiva), las opciones de tratamiento convencional siguen incluyendo esteroides y otros agentes inmunosupresores como tratamientos de apoyo basados en la experiencia clínica y
20 el consenso. Las recaídas agudas de la NMO suelen tratarse con dosis altas de esteroides intravenosos utilizando con frecuencia intercambio de plasma (PE) como terapia de rescate para aquellos que no responden. Los tratamientos de apoyo contra la recaída utilizan actualmente
25 inmunosupresores de amplio espectro o selectivos de los linfocitos B.

De los agentes inmunosupresores, los corticosteroides, AZA, micofenolato de mofetilo y el rituximab son probablemente los más utilizados para la profilaxis a largo
30 plazo. Dependiendo de las opciones médicas regionales, la opci3n de medicamentos de apoyo para la NMO puede variar.

En Estados Unidos., las opciones incluyen corticosteroides, AZA, MMF, rituximab y mitoxantrona, mientras que los corticosteroides, incluyendo prednisona oral o esteroides en dosis altas (IV), son tratamientos comunes en Japón. Un número significativo de pacientes (> 50 %) continuará teniendo crisis, dando como resultado déficits neurológicos adicionales y permanentes y discapacidad. Dada la gravedad de la enfermedad y las limitadas opciones de tratamiento, sigue existiendo una importante necesidad médica insatisfecha de un tratamiento eficaz y seguro para la NMO.

SUMARIO

En el presente documento se describen materiales y métodos para el tratamiento de NMOSD (por ejemplo, NMO). En particular, dichos materiales y métodos comprenden un inhibidor de C5 (por ejemplo, ravulizumab).

En una realización, la divulgación se refiere a un método para tratar el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) en un sujeto humano que lo necesita, que comprende administrar al sujeto humano una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-C5 o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende secuencias de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y secuencias de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el anticuerpo anti-C5 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 13, en donde la secuencia de aminoácidos comprende como máximo cuatro sustituciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 13, y en donde las

sustituciones de aminoácidos no incluyen la leucina 307 ni la serina 313, tratando de este modo, el NMOSD en el sujeto. En una realización particular, el anticuerpo anti-C5 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 12 y una región variable de cadena ligera representada en la SEQ ID NO: 8. En una realización particular, el anticuerpo anti-C5 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región constante de cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 13. En una realización particular, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un polipéptido de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14 y un polipéptido de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11. En una realización particular, el anticuerpo anti-C5 o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a C5 humano a pH 7.4 y 25 °C con una constante de disociación de afinidad (K_D) que está en el intervalo de $0.1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$. En una realización particular, el anticuerpo anti-C5 o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a C5 humano a pH 6.0 y 25 °C con una $K_D \geq 10 \text{ nM}$. En una realización particular, el sujeto tiene 18 años de edad o más. En una realización particular, el sujeto es positivo para el anticuerpo anti-AQP4. En una realización particular, el sujeto tiene al menos una crisis o recaída en los últimos 12 meses. En una realización particular, el sujeto tiene una puntuación de la escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS, por sus siglas en inglés) ≤ 7 . En una realización particular, el anticuerpo anti-C5 se administra sin terapias inmunosupresoras (IST, por sus siglas en inglés) adicionales. En una realización

particular, el anticuerpo anti-C5 se administra con al menos una IST. En una realización particular, la al menos una IST se selecciona del grupo que consiste en un corticosteroide, azatioprina (AZA), micofenolato de mofetilo (MMF), metotrexato (MTX) y tacrólimus (TAC). En una realización particular, el sujeto pesa al menos 40 kg. En una realización particular, la dosis terapéuticamente eficaz se basa en el peso del sujeto. En una realización particular, el sujeto muestra al menos un síntoma de NMOSD.

En una realización particular, el sujeto pesa ≥ 40 y < 60 kg, y en donde (a) el anticuerpo anti-C5 se administra el día 1 de un ciclo de administración a una dosis de carga de 2400 mg; y (b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas posteriormente a una dosis de mantenimiento de 3000 mg. En una realización particular, el sujeto pesa ≥ 60 y < 100 kg, y en donde (a) el anticuerpo anti-C5 se administra el día 1 de un ciclo de administración a una dosis de carga de 2700 mg; y (b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas posteriormente a una dosis de mantenimiento de 3300 mg. En una realización particular, el sujeto pesa ≥ 100 kg, y en donde (a) el anticuerpo anti-C5 se administra el día 1 de un ciclo de administración a una dosis de carga de 3000 mg; y (b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas posteriormente a una dosis de mantenimiento de 3600 mg. En una realización particular, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de 100 $\mu\text{g/ml}$ o superior durante el ciclo de administración. En una realización particular, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del

fragmento de unión a antígeno del mismo de 200 µg/ml o superior durante el ciclo de administración. En una realización particular, el tratamiento mantiene una concentración de C5 libre de 0.309 a 0.5 µg/ml o inferior.

5 En una realización particular, el anticuerpo anti-C5 o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra a una dosis de 3000 mg, 3300 mg o 3600 mg cada ocho semanas después del ciclo de administración durante un máximo de dos años. En una realización particular, el anticuerpo

10 anti-C5 o fragmento de unión a antígeno del mismo está formulado para administración intravenosa. En una

realización particular, el paciente no se ha tratado previamente con un inhibidor del complemento. En una realización particular, el ciclo de administración es un

15 total de 26 semanas de tratamiento. En una realización particular, el tratamiento produce una inhibición del

complemento terminal. En una realización particular, el sujeto recibe intercambio de plasma (PE, por sus siglas en inglés)/plasmaféresis (PP, por sus siglas en inglés), y en

20 donde el sujeto recibe opcionalmente una dosis

complementaria de ravulizumab, por ejemplo, entre 1200-1800 mg de anticuerpo anti-C5, en las 4 horas posteriores a la finalización del PE/PP. En una realización particular,

el sujeto humano experimenta una mejora clínicamente

25 significativa en uno o más marcadores clínicos de progresión del NMOSD tras la administración de ravulizumab.

En una realización particular, los marcadores clínicos de la progresión del NMOSD se seleccionan de un grupo que consiste en el ARR adjudicada asociada al ensayo, la

30 puntuación EDSS, EQ-5D, SF-36, HAI y OSIS.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un esquema del diseño general del ensayo clínico divulgado en el presente documento.

La figura 2 es una tabla que muestra el programa de actividades (SoA, por sus siglas en inglés) para el ensayo clínico divulgado en el presente documento.

La figura 3 es una tabla que muestra el programa de actividades (SoA) para el período de evaluación de la recaída en el ensayo clínico divulgado en el presente documento.

La figura 4 es una tabla que muestra la Escala de Estado de Discapacidad Expandida de Kurtzke.

La figura 5 es una lista de comprobación y un gráfico de la escala EuroQoL de 5 dimensiones (EQ-5D-3L).

La figura 6 es una encuesta de salud abreviada (SF-36).

La figura 7 es una lista de comprobación para el índice de deambulación de Hauser (HAI, por sus siglas en inglés).

La figura 8 es un gráfico de la puntuación de deterioro óptico espinal (OSIS, por sus siglas en inglés).

La figura 9 es una tabla que muestra la gravedad de la recaída medida por la escala de deterioro óptico espinal.

La figura 10 es una lista de comprobación para la escala Columbia de clasificación de la gravedad suicida (C-SSRS, por sus siglas en inglés)-en la selección/al inicio.

La figura 11 es una lista de comprobación para la escala Columbia de clasificación de la gravedad suicida (C-SSRS)-desde la última visita.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La divulgación proporciona métodos para tratar el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) en sujetos que lo necesitan, administrando un anticuerpo que se une específicamente al componente 5 del complemento (C5). En determinadas realizaciones, el anticuerpo que se une específicamente a C5 reduce la velocidad a la que C5 se escinde *in vivo* en C5a y C5b. En otras realizaciones, el anticuerpo que se une específicamente a C5 se une a uno o ambos fragmentos C5a y/o C5b. En cualquiera de estas realizaciones, el anticuerpo que se une específicamente a C5 reduce la cascada del complemento en C5, reduciendo de este modo, la liberación de mediadores proinflamatorios y la formación de un poro citolítico.

En determinadas realizaciones, el anticuerpo que se une específicamente a C5 es ravulizumab o un fragmento del mismo. Ravulizumab (también conocido como BNJ441, ALXN1210 o Ultomiris®) es un anticuerpo anti-C5 que comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 14 y 11, respectivamente, o fragmentos de unión a antígeno y variantes de las mismas. Ravulizumab se describe en el documento PCT/US2015/019225 y en la patente de Estados Unidos n° 9,079,949, cuyas enseñanzas completas se incorporan al presente documento por referencia. Ravulizumab se une selectivamente a la proteína del complemento humano C5, inhibiendo su escisión en C5a y C5b durante la activación del complemento. Esta inhibición impide la liberación del mediador proinflamatorio C5a y la formación del complejo citolítico de ataque a la membrana (MAC) formador de poros, C5b-9, mientras conserva los componentes proximales o tempranos de

la activación del complemento (por ejemplo, C3 y C3b) esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de los complejos inmunitarios.

Definiciones

5 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" o "paciente" es un paciente humano (por ejemplo, un paciente con un trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)). Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" son
10 intercambiables.

Como se usa en el presente documento, la expresión "requiere recambio plasmático crónico" para mantener la estabilidad clínica se refiere al uso de terapia de recambio plasmático en un paciente de forma regular para el
15 tratamiento de la debilidad muscular al menos cada 3 meses durante los últimos 12 meses.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento eficaz" se refiere al tratamiento que produce un efecto beneficioso, por ejemplo, la mejora de al menos un síntoma
20 de una enfermedad o trastorno. Un efecto beneficioso puede adoptar la forma de una mejora con respecto al inicio, es decir, una mejora con respecto a una medición u observación realizada antes del inicio de la terapia según el método. El tratamiento eficaz puede referirse al alivio de al menos
25 un síntoma de NMOSD.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un agente que proporciona el resultado biológico, terapéutico y/o profiláctico deseado. Ese resultado puede ser la reducción, mejora, paliación,
30 disminución, retraso y/o alivio de uno o varios de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier

otra alteración deseada de un sistema biológico. En un ejemplo, una "cantidad eficaz" es la cantidad de anticuerpo anti-C5 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se ha demostrado clínicamente que alivia al menos un síntoma del NMOSD. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones.

En el presente documento, las expresiones "inducción" y "fase de inducción" se utilizan indistintamente y se refieren a la primera fase del tratamiento en el ensayo clínico.

En el presente documento, las expresiones "mantenimiento" y "fase de mantenimiento" se utilizan indistintamente y se refieren a la segunda fase del tratamiento en el ensayo clínico. En determinadas realizaciones, el tratamiento se continúa mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca una toxicidad incontrolable o una progresión de la enfermedad. La fase de mantenimiento de la dosis de ravulizumab puede durar entre 6 semanas y toda la vida del sujeto. Según otras realizaciones, la fase de mantenimiento dura 26-52, 26-78, 26-104, 26-130, 26-156, 26-182, 26-208 semanas, o más. En otras realizaciones, la fase de mantenimiento dura más de 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, 78, 104, 130, 156 o 182 semanas. Según otras realizaciones, la fase de mantenimiento dura más de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 o más años. En determinadas realizaciones, la fase de mantenimiento dura el resto de la vida del sujeto.

En determinadas realizaciones, la pauta posológica multifase de ravulizumab incluye una tercera fase. Esta

tercera fase se utiliza cuando un paciente con NMOSD debe someterse a un procedimiento de rescate para mantener la estabilidad clínica e incluye la administración de intercambio de plasma/plasmaféresis (PE/PP). En esta fase, tras el intercambio de plasma, se administra una dosis de ravulizumab para sustituir el fármaco perdido en el intercambio de plasma/plasmaféresis. Según determinadas realizaciones, se requiere una dosificación complementaria del fármaco del estudio (o del placebo) si se proporciona una terapia de rescate de PE/PP en los días sin dosificación. En otra realización, si la infusión de PE/PP se proporciona en un día de dosificación, se debe realizar antes de la administración del fármaco del estudio. En algunas realizaciones, si PE/PP se administra en visitas de dosificación no programadas, a los pacientes que reciben PE/PP se les administra una dosis complementaria en las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas posteriores a que se haya completado la sesión de PE/PP. En algunas realizaciones, si PE/PP se administra en visitas de dosificación no programadas, a los pacientes que reciben PE/PP se les administra una dosis complementaria en las 4 horas posteriores a que se haya completado la sesión de PE/PP. En determinadas realizaciones, las cantidades de dosis complementarias pueden o no variar en función de PE/PP. En otras realizaciones, si PE/PP se administra en visitas de dosificación programadas, se continua la dosificación regular 60 minutos después de la finalización de PE/PP. En determinadas realizaciones, no se requiere ningún intervalo entre una dosis complementaria y la dosis habitual programada.

En algunas realizaciones, la dosis complementaria de ravulizumab se administra a entre 1000 y 2000 mg. En algunas realizaciones, la dosis complementaria de ravulizumab se administra a aproximadamente la mitad de la dosis de carga o de mantenimiento más reciente de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de carga más reciente es entre 2200 mg y 3000 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es de 1000-1500 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de carga más reciente es aproximadamente 2400 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es aproximadamente 1200 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de carga más reciente es 2400 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es 1200 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de carga más reciente es aproximadamente 2700 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es aproximadamente 1500 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de carga más reciente es 2700 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es 1500 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de carga más reciente es aproximadamente 3000 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es aproximadamente 1500 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de carga más reciente es 3000 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es 1500 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de mantenimiento más reciente es aproximadamente 3000 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es aproximadamente 1500 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de mantenimiento más reciente es 3000 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es 1500 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de

mantenimiento más reciente es aproximadamente 3300 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es aproximadamente 1800 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de mantenimiento más reciente es 3300 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es 1800 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de mantenimiento más reciente es aproximadamente 3600 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es aproximadamente 1800 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, si la dosis de mantenimiento más reciente es 3600 mg de ravulizumab, la dosis complementaria es 1800 mg de ravulizumab.

Como se usa en el presente documento, la expresión "dosis de carga" se refiere a la dosis inicial administrada al paciente. En algunas realizaciones, la dosis de carga es de 2000-4000 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, la dosis de carga es de 2100-2700 mg, 2400-3000 mg o 2700-3300 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, la dosis de carga es de 2300-2500 mg, 2600-2800 mg o 2900-3100 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, la dosis de carga es aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2700 mg o aproximadamente 3000 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, la dosis de carga es 2400 mg, 2700 mg o 3000 mg de ravulizumab. Las dosis de carga se pueden ajustar en función del peso corporal.

En algunas realizaciones, a los pacientes con un peso corporal superior o igual a 40 kg, pero inferior a 60 kg se les administran 2100-2700 mg, 2300-2500 mg, aproximadamente 2400 mg o 2400 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, a los pacientes con un peso corporal superior o igual a 60 kg, pero inferior a 100 kg se les administran 2400-3000 mg,

2600-2800 mg, aproximadamente 2700 mg o 2700 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, a los pacientes con un peso corporal superior a 100 kg se les administran 2700-3300 mg, 2900-3100 mg, aproximadamente 3000 mg o 3000 mg de ravulizumab.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "dosis de mantenimiento" o "fase de mantenimiento" se refieren a una dosis administrada al paciente después de la dosis de carga. En algunas realizaciones, la dosis de carga es de 2000-4000 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, la dosis de carga es de 2800-3200 mg, 3100-3500 mg o 3400-3800 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, la dosis de carga es de 2900-3100 mg, 3200-3400 mg o 3500-3700 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, la dosis de carga es aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 3300 mg o aproximadamente 3600 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, la dosis de carga es 3000 mg, 3300 mg o 3600 mg de ravulizumab. Las dosis de mantenimiento se pueden ajustar en función del peso corporal.

En algunas realizaciones, a los pacientes con un peso corporal superior o igual a 40 kg, pero inferior a 60 kg se les administran 2800-3200 mg, 2900-3100 mg, aproximadamente 3000 mg o 3000 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, a los pacientes con un peso corporal superior o igual a 60 kg, pero inferior a 100 kg se les administran 3100-3500 mg, 3200-3400 mg, aproximadamente 3300 mg o 3300 mg de ravulizumab. En algunas realizaciones, a los pacientes con un peso corporal superior a 100 kg se les administran 3400-3800 mg, 3500-3700 mg, aproximadamente 3600 mg o 3600 mg de ravulizumab.

Como se usa en el presente documento, la expresión "nivel sérico mínimo" se refiere al nivel más bajo en el que el agente (por ejemplo, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión a antígeno del mismo) o el medicamento
5 está presente en el suero. En cambio, 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
10 descritos son suficientes para mantener determinadas concentraciones séricas mínimas del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo. En una realización, por ejemplo, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5, o
15 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,
20 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 o 400 µg/ml o superior. En una realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de 100 µg/ml o superior. En otra realización, el tratamiento
25 mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de 150 µg/ml o superior. En otra realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de
30 200 µg/ml o superior. En otra realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo

anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de 250 µg/ml o superior. En otra realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de 300 µg/ml o superior. En otra realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de entre 100 µg/ml y 200 µg/ml. En otra realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de aproximadamente 175 µg/ml.

En otra realización, para obtener una respuesta eficaz, 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 eficaz, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener una concentración mínima de C5 libre. En una realización, por ejemplo, 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.

La expresión "inhibición del complemento terminal " se refiere a la inhibición de la última etapa de la cascada del complemento. En una realización, la inhibición del complemento terminal se refiere a la inhibición del componente 5 del complemento ("C5") de ser escindido por la convertasa C5 en C5a y C5b.

El término "anticuerpo" describe polipéptidos que comprenden al menos un sitio de unión a antígeno derivado de anticuerpo (por ejemplo, la región VH/VL o Fv, o CDR). Los anticuerpos incluyen formas conocidas de anticuerpos. El anticuerpo, por ejemplo, puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de camélido, un anticuerpo biespecífico o un anticuerpo quimérico. El anticuerpo también puede ser un Fab, Fab'2, ScFv, SMIP,

afficuero, 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 se ha alterado mediante una técnica de ingeniería de proteínas (por ejemplo, por mutación, eliminación, sustitución, conjugación con una fracción que no es anticuerpo). Un anticuerpo puede incluir, por ejemplo, uno o más aminoácidos variantes (en comparación con un anticuerpo natural), que cambian una propiedad (por ejemplo, una propiedad funcional) del anticuerpo. Son conocidas en la técnica numerosas alteraciones de este tipo que afectan, por ejemplo, a la semivida, función efectora y/o respuestas inmunitarias al anticuerpo en un paciente. El término anticuerpo también incluye construcciones polipeptídicas artificiales o modificadas por ingeniería que comprenden al menos un sitio de unión a antígeno derivado de anticuerpo.

Proteínas de unión a C5

El término "anticuerpo" describe polipéptidos que comprenden al menos un sitio de unión a antígeno derivado de anticuerpo (por ejemplo, la región VH/VL o Fv, o CDR). Los anticuerpos incluyen formas conocidas de anticuerpos. El anticuerpo, por ejemplo, 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, afficuero, 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 o IgE. El anticuerpo puede ser un anticuerpo natural o puede ser un anticuerpo

que se ha alterado mediante una técnica de ingeniería de proteínas (por ejemplo, por mutación, eliminación, sustitución, conjugación con una fracción que no es anticuerpo). Un anticuerpo puede incluir, por ejemplo, uno o más aminoácidos variantes (en comparación con un anticuerpo natural), que cambian una propiedad (por ejemplo, una propiedad funcional) del anticuerpo. Son conocidas en la técnica alteraciones de este tipo que afectan, por ejemplo, a la semivida, función efectora y/o respuestas inmunitarias al anticuerpo en un paciente. El término anticuerpo también incluye construcciones polipeptídicas artificiales o modificadas por ingeniería que comprenden al menos un sitio de unión a antígeno derivado de anticuerpo.

Los anticuerpos anti-C5 descritos en el presente documento se unen al componente C5 del complemento (por ejemplo, C5 humano) e inhiben la escisión de C5 en los fragmentos C5a y C5b. Los anticuerpos anti-C5 (o los dominios VH/VL derivados de los mismos) adecuados para su uso en los métodos descritos en el presente documento pueden generarse utilizando métodos conocidos en la técnica. Como alternativa, se pueden utilizar anticuerpos anti-C5 reconocidos en la técnica. También pueden utilizarse anticuerpos que compitan con cualquiera de estos anticuerpos reconocidos en la técnica para la unión a C5.

Eculizumab (también conocido como Soliris®) es un anticuerpo anti-C5 que comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente, o fragmentos de unión a antígeno y variantes de los mismos. Eculizumab se describe en el documento PCT/US2007/006606, cuyas enseñanzas se incorporan

al presente documento por referencia. En una realización, el anticuerpo anti-C5 comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH de eculizumab que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 7 y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL de eculizumab que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 8. En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que tienen las secuencias establecidas en las SEQ ID 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 SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8, respectivamente.

Ravulizumab (también conocido como BNJ441, ALXN1210 o Ultomiris®) es un anticuerpo anti-C5 que comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 14 y 11, respectivamente, o fragmentos de unión a antígeno y variantes de las mismas. Ravulizumab se describe en el documento PCT/US2015/019225 y en la patente de Estados Unidos n° 9,079,949, cuyas enseñanzas se incorporan al presente documento por referencia.

Ravulizumab se une selectivamente a la proteína del complemento humano C5, inhibiendo su escisión en C5a y C5b durante la activación del complemento. Esta inhibición impide la liberación del mediador proinflamatorio C5a y la formación del complejo citolítico de ataque a la membrana (MAC) formador de poros C5b-9, mientras conserva los componentes proximales o tempranos de la activación del complemento (por ejemplo, C3 y C3b) esenciales para la

opsonización de los microorganismos y la eliminación de los complejos inmunitarios.

En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o las regiones variables de ravulizumab. En consecuencia, en una realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH de ravulizumab que tienen la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 12, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL de ravulizumab que tienen la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 8. En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que tienen las secuencias establecidas en las SEQ ID 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 SEQ ID NO: 12 y en la SEQ ID NO: 8, respectivamente.

Otro anticuerpo anti-C5 ilustrativo es el anticuerpo BNJ421 que comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 20 y 11, respectivamente, o fragmentos de unión a antígeno y variantes de las mismas. BNJ421 (también conocido como ALXN1211), se describe en el documento PCT/US2015/019225 y en la patente de Estados Unidos n° 9,079,949, cuyas enseñanzas se incorporan al presente documento por referencia.

En otra realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o las regiones variables de BNJ421. En consecuencia, en una realización, el anticuerpo

comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH de BNJ421 que tienen la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 12, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL de BNJ421 que tienen la secuencia establecida en la SEQ ID NO:

5 8. En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que tienen las secuencias establecidas en las SEQ ID
10 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 SEQ ID NO: 12 y en la SEQ ID NO: 8, respectivamente.

Los límites exactos de las CDR se han definido de
15 manera diferente de acuerdo con diferentes métodos. En algunas realizaciones, las posiciones de las CDR o regiones marco en un dominio variable de cadena ligera o pesada pueden ser las definidas por Kabat *et al.* [(1991)

"Sequences of Proteins of Immunological Interest".
20 publicación de NIH n°. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]. En estos casos, las CDR pueden denominarse "CDR de Kabat" (por ejemplo, "LCDR2 de Kabat" o "HCDR1 de Kabat"). En algunas realizaciones, las posiciones de las CDR de una región variable de cadena
25 ligera o pesada pueden ser las definidas por Chothia *et al.*, *Nature*, 342:877-83, 1989. En consecuencia, estas regiones pueden denominarse "CDR de Chothia" (por ejemplo, "LCDR2 de Chothia" o "HCDR3 de Chothia"). En algunas realizaciones, las posiciones de las CDR de regiones
30 variables de cadena ligera o pesada pueden ser las definidas una definición combinada Kabat-Chothia. En dichas

realizaciones, estas regiones pueden denominarse "CDR combinadas de Kabat-Chothia". Thomas *et al.* (*Mol. Immunol.*, 33:1389-401, 1996) ejemplifica la identificación de los límites de las CDR según las definiciones de Kabat y Chothia.

Otro anticuerpo anti-C5 ilustrativo es el anticuerpo 7086 descrito en las patentes de Estados Unidos n° 8,241,628 y 8,883,158. En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o las regiones variables del anticuerpo 7086 (véanse las patentes de Estados Unidos n.° 8,241,628 and 8,883,158). En otra realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 21, 22 y 23, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que tienen las secuencias establecidas en las SEQ ID 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 SEQ ID NO: 27, y la región VL del anticuerpo 7086 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 28.

Otro anticuerpo anti-C5 ilustrativo es el anticuerpo 8110 descrito en las patentes de Estados Unidos n° 8,241,628 y 8,883,158. En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o las regiones variables del anticuerpo 8110. En otra realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las SEQ ID NO:

29, 30 y 31, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que tienen las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 32, 33 y 34, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo
5 comprende la región VH del anticuerpo 8110 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 35 y la región VL del anticuerpo 8110 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 36.

Otro anticuerpo anti-C5 ilustrativo es el anticuerpo
10 305LO5 descrito en el documento US2016/0176954A1. En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o las regiones variables del anticuerpo 305LO5. En otra realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende los dominios CDR1,
15 CDR2 y CDR3 de cadena pesada que tienen las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 37, 38 y 39, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que tienen las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 40, 41 y 42, respectivamente. En otra realización, el
20 anticuerpo comprende la región VH del anticuerpo 305LO5 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 43 y la región VL del anticuerpo 305LO5 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 44.

Otro anticuerpo anti-C5 ilustrativo es el anticuerpo
25 SKY59 descrito en Fukuzawa, T. *et al.* (*Sci. Rep.*, 7:1080, 2017). En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o las regiones variables del anticuerpo SKY59. En otra realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una
30 cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 45; y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 46.

Otro anticuerpo anti-C5 ilustrativo es el anticuerpo H4H12166PP descrito en los documentos PCT/US2017/037226 y US2017/0355757A1. En una realización, el anticuerpo comprende las CDR de cadena pesada y ligera o las regiones variables del anticuerpo H4H12166PP. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende la región VH del anticuerpo H4H12166PP que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 47, y la región VL del anticuerpo H4H12166PP que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 48. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 49 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 50.

En una realización, el paciente se trata con eculizumab y después se cambia al tratamiento con el anticuerpo 7086, el anticuerpo 8110, el anticuerpo 305LO5, el anticuerpo SKY59, el anticuerpo H4H12166PP o ravulizumab. En otra realización, se cambia al paciente de un anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, eculizumab, el anticuerpo 7086, el anticuerpo 8110, el anticuerpo 305LO5, el anticuerpo SKY59 o el anticuerpo H4H12166PP) a otro anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab) durante el curso del tratamiento. En una realización particular, se cambia al paciente de eculizumab a ravulizumab durante el curso del tratamiento.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende, o consiste en, la siguiente secuencia de aminoácidos: GHIFSNYWIQ (SEQ ID NO: 19). En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento comprende una CDR2 de cadena pesada que

comprende, o consiste en, la siguiente secuencia de aminoácidos: EILPGSGHTEYTENFKD (SEQ ID NO: 18). En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento comprende una región variable de cadena pesada que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTE YTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 12).

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento comprende una región variable de cadena ligera que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLADGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 8).

Un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento puede, en algunas realizaciones, comprender una región constante Fc humana variante que se une al receptor de Fc neonatal humano (FcRn) con mayor afinidad que la de la región constante Fc humana natural de la que se obtuvo la región constante Fc humana variante. Por ejemplo, la región constante Fc puede comprender una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho o más) sustituciones de aminoácidos con respecto a la región constante Fc humana natural de la que se obtuvo la región constante Fc humana variante. Las sustituciones pueden aumentar la afinidad de unión de un anticuerpo IgG que contenga la región constante Fc variante a FcRn a pH 6.0, manteniendo la dependencia del pH de la interacción. Los métodos para probar si una o más sustituciones en la región de constante Fc de un anticuerpo aumentan la afinidad de la

región constante Fc por el FcRn a pH 6.0 (manteniendo la dependencia del pH de la interacción) son conocidos en la técnica y se ejemplifican en los ejemplos de trabajo (documento PCT/US2015/019225 y la patente de Estados Unidos n.º 9,079,949, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad).

Las sustituciones que potencian la afinidad de unión de la región constante Fc de un anticuerpo para el FcRn son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, (1) la triple sustitución M252Y/S254T/T256E descrita por Dall'Acqua, W. et al. (*J. Biol. Chem.*, 281:23514-24, 2006); (2) las sustituciones M428L o T250Q/M428L descritas en Hinton, P. et al. (*J. Biol. Chem.*, 279:6213-6, 2004) y Hinton, P. et al. (*J. Immunol.*, 176:346-56, 2006) y (3) las sustituciones N434A o T307/E380A/N434A descritas en Petkova, S. et al. (*Int. Immunol.*, 18:1759-69, 2006).

Emparejamientos de sustituciones adicionales: También se han descrito P257I/Q311I, P257I/N434H y D376V/N434H (Datta-Mannan, A. et al., *J. Biol. Chem.*, 282:1709-17, 2007, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad).

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

En algunas realizaciones, la región constante 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 eliminaciones de aminoácidos con respecto a la región constante natural de la que se obtuvo. En algunas realizaciones, la región constante 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 Fc humana variante comprende una metionina en la posición 428 y una asparagina en la posición 434, cada una en numeración EU. En algunas realizaciones, la región constante Fc variante comprende una sustitución doble 428L/434S como se describe en, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos n.º 8,088,376.

En algunas realizaciones, la ubicación precisa de estas mutaciones puede estar desplazada de la posición de la región constante Fc humana natural debido a la modificación por ingeniería del anticuerpo. La doble sustitución 428L/434S cuando se utiliza en un Fc quimérico de IgG2/4, por ejemplo, puede corresponder a 429L y 435S como en las variantes M429L y N435S que se encuentran en el BNJ441 (ravulizumab) y que se describen en la patente de Estados Unidos número 9,079,949, cuya divulgación se incorpora en el presente documento 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 EU) con respecto a la región constante Fc humana natural. En

5 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

10 treonina en la posición 250; fenilalanina, triptófano o tirosina por metionina en la posición 252; treonina por serina en la posición 254; ácido glutámico por arginina en la posición 255; ácido aspártico, ácido glutámico o glutamina por treonina en la posición 256; alanina, glicina, isoleucina, leucina, metionina, asparagina, serina, treonina o valina por prolina en la posición 257; histidina por ácido glutámico en la posición 258; alanina por ácido aspártico en la posición 265; fenilalanina por

20 ácido aspártico en la posición 270; alanina o ácido glutámico por asparagina en la posición 286; histidina por treonina en la posición 289; alanina por asparagina en la posición 297; glicina por serina en la posición 298; alanina por valina en la posición 303; alanina por valina

25 en la posición 305; alanina, ácido aspártico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, valina, triptófano o tirosina por treonina en la posición 307; alanina, fenilalanina, isoleucina, leucina, metionina, prolina, glutamina o treonina por valina en la posición

30 308; alanina, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina o

arginina por leucina o valina en la posición 309; alanina, histidina o isoleucina por glutamina en la posición 311; alanina o histidina por ácido aspártico en la posición 312; lisina o arginina por leucina en la posición 314; alanina o histidina por asparagina en la posición 315; alanina por lisina en la posición 317; glicina por asparagina en la posición 325; valina por isoleucina en la posición 332; leucina por lisina en la posición 334; histidina por lisina en la posición 360; alanina por ácido aspártico en la posición 376; alanina por ácido glutámico en la posición 380; alanina por ácido glutámico en la posición 382; alanina por asparagina o serina en la posición 384; ácido aspártico o histidina por glicina en la posición 385; prolina por glutamina en la posición 386; ácido glutámico por prolina en la posición 387; alanina o serina por asparagina en la posición 389; alanina por serina en la posición 424; alanina, ácido aspártico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, asparagina, prolina, glutamina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina por metionina en la posición 428; lisina por histidina en la posición 433; alanina, fenilalanina, histidina, serina, triptófano o tirosina por asparagina en la posición 434; e histidina por tirosina o fenilalanina en la posición 436, todo ello en numeración EU.

Los anticuerpos anti-C5 adecuados para su uso 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 SEQ ID NO: 14 y/o un polipéptido de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en la

SEQ ID NO: 11. Como alternativa, los anticuerpos anti-C5 para su uso 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 SEQ ID NO: 20 y/o un polipéptido de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 11.

En una realización, el anticuerpo se une a C5 a pH 7.4 y 25 °C (y, por lo demás, 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 del fragmento de unión a antígeno del mismo, no es superior a 1 nM (por ejemplo, no superior a 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, o 0.2 nM).

En otras realizaciones, la $[(K_D \text{ del anticuerpo para C5 a pH 6.0 a } 25^\circ\text{C}) / (K_D \text{ del anticuerpo para C5 a pH 7.4 a } 25^\circ\text{C})]$ 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 de un anticuerpo para un antígeno proteico son conocidos en la técnica. La unión de un anticuerpo a un antígeno proteico, por ejemplo, puede

detectarse y/o cuantificarse utilizando diversas técnicas tales como, pero sin limitación, transferencia Western, transferencia por puntos, método de resonancia de plasmón superficial (SPR, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, sistema BIAcore; Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia y Piscataway, N.J.), o ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols", Humana Press (ISBN: 1588290921); Johne, B. et al., J. Immunol. Meth., 160:191-8, 1993; Jönsson, U. et al., Ann. Biol. Clin., 51:19-26, 1993; y Jönsson, U. et al., Biotechniques, 11:620-7, 1991). Además, los métodos para medir la afinidad (por ejemplo, las constantes de disociación y asociación) se exponen en los ejemplos de trabajo.

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

En una realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión a antígeno del mismo, 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 a la 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 C5 del complemento humano puede reducir la capacidad de lisado celular del complemento en los fluidos corporales de un sujeto. Dichas reducciones de la capacidad de lisado celular del complemento presente en los fluidos corporales pueden medirse por métodos conocidos en la técnica como, por ejemplo, mediante un ensayo hemolítico convencional tal como el ensayo de hemólisis descrito por Kabat y Mayer (eds.), "Experimental Immunochemistry, 2^a Edición", 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), páginas 135-139, o una variación convencional de dicho ensayo tal como el método de hemólisis de eritrocitos de pollo (Hillmen, P. et al., *N. Engl. J. Med.*, 350:552-9, 2004). Los métodos para determinar si un compuesto candidato inhibe la escisión de C5 humano en las formas C5a y C5b son conocidos en la técnica (Evans, M. et al., *Mol. Immunol.*, 32:1183-95, 1995). La concentración y/o la actividad fisiológica de C5a y C5b en un fluido corporal puede medirse, por ejemplo, mediante métodos conocidos en la técnica. Para C5b, se pueden utilizar ensayos

hemolíticos o ensayos para C5b-9 soluble como se analiza en el presente documento. También pueden usarse otros ensayos conocidos en la técnica. Utilizando ensayos de estos u otros tipos adecuados, se pueden seleccionar agentes
5 candidatos capaces de inhibir el componente C5 del complemento humano.

Pueden utilizarse técnicas inmunológicas como, por ejemplo, ELISA para medir la concentración proteica de C5 y/o sus productos de corte y empalme para determinar la
10 capacidad de un anticuerpo anti-C5, o de 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, se utilizan anticuerpos específicos del
15 neoepítipo de C5b-9 para detectar la formación del complemento terminal.

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

La inhibición en lo que respecta a la actividad del complemento terminal, por ejemplo, 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 de la actividad del complemento terminal 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 determinada (por ejemplo, la actividad del complemento terminal) de al menos el 40 % (por ejemplo, al menos el 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 % o superior). 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, las SEQ ID NOs:1-6), pero conserva al menos un 30 % (por ejemplo, al menos un 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.

Un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento tiene una semivida en suero en seres humanos de al menos 20 días (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 el presente documento tiene una semivida en suero en seres humanos de al menos 40 días. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento tiene una semivida en suero en seres humanos que es de aproximadamente 43 días. En otra realización, el anticuerpo

anti-C5 descrito en el presente documento tiene una semivida en suero en seres humanos que es entre 39-48 días. Los métodos para medir la semivida 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 en el presente documento tiene una semivida sérica que es al menos un 20 % (por ejemplo, al menos un 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400 o 500 %) mayor que la semivida sérica de eculizumab, por ejemplo, como se mide en uno de los sistemas de modelos de ratón descritos en los ejemplos de trabajo (por ejemplo, el sistema de modelo de ratón C5-deficiente/NOD/scid o de ratón transgénico con hFcRn).

En una realización, el anticuerpo compite por la unión con, y/o se une al mismo epítipo en C5 que los anticuerpos descritos en el presente documento. La expresión "se une al mismo epítipo" con referencia a dos o más anticuerpos significa que los anticuerpos se unen al mismo segmento de restos 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 por rayos X de cristales de complejos antígeno:anticuerpo que proporciona una resolución atómica del epítipo y la espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno/deuterio (HDX-MS). Otros métodos controlan la unión del anticuerpo a fragmentos de antígeno peptídico o a variaciones mutadas del antígeno, donde la pérdida de unión debida a una modificación de un resto de aminoácido dentro de la secuencia del antígeno se

considera con frecuencia una indicación de un componente epitópico. Además, también se pueden utilizar métodos combinatorios computacionales para el mapeo de epítomos. Estos métodos se basan en la capacidad del anticuerpo de
5 interés para aislar por afinidad péptidos cortos específicos de las bibliotecas peptídicas combinatorias de presentación en fagos. Se espera que los anticuerpos que tienen la misma VH y VL o las mismas secuencias CDR1, 2 y 3 se unan al mismo epítomo.

10 Los anticuerpos que "compiten con otro anticuerpo por unirse a una diana" se refieren a anticuerpos que inhiben (parcial o totalmente) la unión del otro anticuerpo a la diana. El hecho de que dos anticuerpos compitan entre sí por la unión a una diana, es decir, si un anticuerpo inhibe
15 la unión del otro anticuerpo a una diana y en qué medida, puede determinarse utilizando experimentos de competencia conocidos. En determinadas realizaciones, un anticuerpo compite con, e inhibe la unión de otro anticuerpo a una diana en al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 20 70 %, 80 %, 90 % o 100 %. El nivel de inhibición o competencia puede ser diferente dependiendo de qué anticuerpo sea el "anticuerpo de bloqueo" (es decir, el crioanticuerpo que se incubó primero con la diana). Los anticuerpos que compiten entre sí se unen al mismo epítomo, 25 a un epítomo solapante o a epítomos adyacentes (por ejemplo, como lo demuestra el impedimento estérico).

Los anticuerpos anti-C5 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos descritos en el presente documento, utilizados en los métodos descritos en el presente
30 documento, pueden generarse utilizando 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, normalmente por fusión con una

5 células de mieloma (Köhler, G. & Milstein, C., *Eur. J. Immunol.*, 6:511-9, 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

10 sueltas immortalizadas se examinan para determinar la producción de anticuerpos de la especificidad y afinidad deseadas para el antígeno, y el rendimiento de los anticuerpos monoclonales producidos por dichas células puede potenciarse mediante diversas técnicas, entre las que

15 se incluyen la inyección en la cavidad peritoneal de un hospedador vertebrado. Como alternativa, se pueden aislar secuencias de ADN que codifican un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión del mismo mediante la selección de una biblioteca de ADN de linfocitos B humanos (Huse, W. et

20 *al.*, *Science*, 246:1275-81, 1989).

Composiciones

Se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden ravulizumab, solo o en combinación con agentes profilácticos, agentes terapéuticos y/o transportadores

25 farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas que comprenden ravulizumab proporcionadas en el presente documento son para su uso en, pero si limitación, el diagnóstico, la detección o la monitorización de un trastorno, en la prevención, el

30 tratamiento, el control o la mejora de un trastorno o uno o más síntomas del mismo, y/o en la investigación. La

formulación de las composiciones farmacéuticas, ya sean solas o en combinación con agentes profilácticos, agentes terapéuticos y/o transportadores farmacéuticamente aceptables, es conocida por los expertos en la materia.

5 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 SEQ ID NO: 12, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 en una región variable de cadena ligera
10 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 8. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 14 y 11, respectivamente

 Las composiciones pueden formularse como una solución
15 farmacéutica, por ejemplo, para su administración a un sujeto para el tratamiento o la prevención de NMOSD. Las composiciones farmacéuticas generalmente incluyen un transportador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, un "transportador farmacéuticamente
20 aceptable" se refiere a e incluye disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, o similares que son fisiológicamente compatibles. Las composiciones pueden incluir una sal
25 farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de adición de ácido o una sal de adición de base, azúcares, hidratos de carbono, polioles y/o modificadores de la tonicidad.

 Las composiciones pueden formularse según métodos
30 convencionales. La formulación farmacéutica es una técnica bien establecida y se describe adicionalmente en, por

ejemplo, Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20.^a edición, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel et al. (1999)

"Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems",

5 7.^a edición, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); y Kibbe (2000) "Handbook of

Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical

Association", 3.^a edición (ISBN: 091733096X). En algunas realizaciones, una composición puede formularse, por

10 ejemplo, como una solución tamponada a una concentración adecuada y apta para el almacenamiento a 2-8 °C (por ejemplo, 4 °C). En algunas realizaciones, puede formularse una composición para almacenamiento a una temperatura por debajo de 0 °C (por ejemplo, -20 °C o -80 °C). En algunas

15 realizaciones, la composición puede formularse para almacenamiento de hasta 2 años (por ejemplo, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 1 año y medio o 2 años) a 2-8 °C (por ejemplo, 4 °C).

20 Por tanto, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento son estables en almacenamiento durante al menos 1 año a 2-8 °C (por ejemplo, 4 °C).

Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en
25 diversas formas. Estas formas incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables y que pueden administrarse por infusión), dispersiones o suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y
30 supositorios. La forma preferida depende, en parte, del modo previsto de administración y de la aplicación

terapéutica. Las composiciones que contienen una composición destinadas a suministro sistémico o local, por ejemplo, pueden estar en forma de soluciones inyectables o que pueden administrarse por infusión. Las composiciones
5 pueden formularse para su administración mediante modo parenteral (por ejemplo, inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular). "Administración parenteral", "administrado por vía parenteral" y otras expresiones gramaticalmente equivalentes, como se usan en
10 el presente documento, se refieren a modos de administración distintos de administración enteral y tópica, habitualmente por inyección, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intranasal, intraocular, pulmonar, intramuscular, intraarterial,
15 intratecal, intracapsular, intraorbitaria, intracardiaca, intradérmica, intrapulmonar, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intrarraquídea, epidural, intracerebral, intracraneal, intracarotídea e
20 intraesternal. En una realización, los anticuerpos están formulados para administración intravenosa.

Un intervalo ilustrativo, no limitante, para una cantidad terapéutica o profiláctica eficaz de ravulizumab u otros anticuerpos anti-C5 tal como eculizumab, BNJ 421,
25 7086, 8110, SKY59 y H4H12166PP proporcionados en el presente documento es de 600-5000 mg, por ejemplo, 900-2000 mg. Cabe señalar que los valores de dosificación pueden variar según el tipo y la gravedad de la afección que se vaya a aliviar. Debe entenderse además que para
30 cualquier sujeto particular, pueden ajustarse las pautas posológicas específicas a lo largo del tiempo según las

necesidades del individuo y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son únicamente
5 ilustrativos y no pretenden limitar el alcance o la práctica de los métodos reivindicados.

Métodos para tratar neuromielitis óptica

La divulgación proporciona métodos para tratar a sujetos que padecen NMOSD mediante la administración de un anticuerpo que se une específicamente a C5. Como se usa en
10 el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" son intercambiables. En determinadas realizaciones, los sujetos y/o pacientes son mamíferos, incluyendo, por ejemplo, primates, por ejemplo, seres humanos, roedores,
15 lagomorfos, camélidos, ungulados, caninos y felinos. En determinadas realizaciones, los sujetos o pacientes que padecen NMOSD descritos en el presente documento son seres humanos.

El NMOSD se caracteriza por un curso recidivante de la enfermedad, de la que la recuperación puede ser mala debido
20 a la acumulación gradual de una discapacidad neurológica significativa. La neuromielitis óptica (NMO), también conocida como enfermedad de Devic o síndrome de Devic, es parte de NMOSD y es un trastorno inflamatorio
25 autoinmunitario grave e incapacitante del sistema nervioso central (SNC), poco frecuente, que afecta predominantemente a los nervios ópticos y a la médula espinal, y que suele provocar ceguera, mono/para/tetraplejia e insuficiencia respiratoria.

30 En algunas realizaciones, la NMO se caracteriza por anticuerpos NMO-IgG dirigidos a acuaporina 4 (anti-AQP4).

En algunas realizaciones, un subconjunto de pacientes con NMO es anti-AQP4⁺. En otra realización, un subconjunto de pacientes con NMO es anti-MOG⁺ (glicoproteína de mielina de los oligodendrocitos).

5 En algunas realizaciones, los autoanticuerpos contra AQP4 se encuentran en pacientes con síntomas similares a los de NMO que no cumplen los requisitos clínicos para diagnosticarse como NMO. En algunas realizaciones, uno de los requisitos para ser diagnosticado con NMO es la
10 inflamación recurrente y simultánea del nervio óptico y de la médula espinal.

 En algunas realizaciones, NMOSD abarca formas limitadas de la enfermedad de Devic, tal como un evento único o recurrente de mielitis longitudinalmente extensa, y
15 neuritis óptica bilateral simultánea o recurrente. En algunas realizaciones, NMOSD abarca MS óptico-espinal asiática (OSMS, por sus siglas en inglés) y OSMS AQP4⁺. En algunas realizaciones, NMOSD abarca además mielitis o
20 neuritis óptica longitudinalmente extensa asociadas a una enfermedad autoinmunitaria sistémica, y la neuritis o la mielitis ópticas asociadas a lesiones en áreas cerebrales específicas tales como el hipotálamo, el núcleo
periventricular y el tronco cerebral.

 En determinadas realizaciones, el tratamiento de NMOSD
25 incluye la mejoría o la mejora de uno o más síntomas asociados con NMOSD. Los síntomas asociados a NMOSD incluyen discapacidad visual, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual, pérdida de la visión en color, disfunción de la médula espinal, debilidad muscular,
30 reducción de la sensibilidad y pérdida del control de la vejiga o los intestinos.

En otras realizaciones, el tratamiento del NMOSD incluye la mejora de un marcador clínico de la progresión del NMOSD. Estos marcadores incluyen, por ejemplo, el tiempo hasta la recaída, la tasa de recaída anualizada (ARR, por sus siglas en inglés), la puntuación de la escala de discapacidad ampliada (EDSS), la escala de Rankin modificada (mRS, por sus siglas en inglés), la calidad de vida (ED-5D), el índice de deambulación de Hauser (HAI), el cambio en la agudeza visual mediante una tabla de Snellen y la gravedad de la recaída mediante la puntuación del deterioro óptico espinal (OSIS).

La recaída de NMOSD se evidencia por la aparición de síntomas de NMOSD en un sujeto en el que los síntomas habían mejorado previamente con éxito. La recaída se manifiesta por la aparición o el empeoramiento de los síntomas asociados a la visión o a la sensibilidad. Los cambios en la visión que se asocian a la recaída de NMOSD incluyen la aparición rápida de dolor ocular, visión borrosa, colores que no parecen correctos, ausencia de campo visual, manchas o puntos en el campo visual, luces intermitentes o parpadeantes en el campo visual, dificultad para enfocar, dificultad para leer y sensación de que el campo visual parece incorrecto. Los cambios en la sensibilidad que se asocian a la recaída de NMOSD incluyen dolor, hormigueo, entumecimiento, los brazos, las piernas o la cara parecen dormirse, pérdida del sentido de la posición en el espacio, pérdida del sentido en las extremidades, el tacto leve es doloroso, la ropa o las sábanas causan dolor, y el sujeto no es capaz de detectar una lesión en el sujeto. La tasa de recaída anualizada (ARR) es el número medio de recaídas por año.

En determinadas realizaciones, un sujeto tratado para NMOSD ha tenido tres o más recaídas en el periodo de 24 meses antes de la administración de ravulizumab. En otras realizaciones, un sujeto tratado para NMOSD tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más recaídas en el periodo de 24 meses antes de la administración de ravulizumab. En determinadas realizaciones, un sujeto tratado para NMOSD tiene una ARR de 1.0 o más en el periodo de 24 meses antes de la administración de ravulizumab. En otras realizaciones, un sujeto tratado para NMOSD tiene una ARR de al menos 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0 o más en el periodo de 24 meses antes de la administración de ravulizumab.

La discapacidad puede evaluarse a partir de las puntuaciones de EDSS, comparando el cambio desde el inicio en los dos grupos de tratamiento. La escala de estado de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS) es un método para cuantificar la discapacidad en la esclerosis múltiple. La EDSS sustituyó a las anteriores escalas de estado de discapacidad utilizadas en la Esclerosis Múltiple (MS, por sus siglas en inglés). La EDSS cuantifica la discapacidad en ocho sistemas funcionales (FS, por sus siglas en inglés) y permite a los neurólogos asignar una puntuación del sistema funcional (FSS, por sus siglas en inglés) en cada uno de ellos. Los sistemas funcionales son el piramidal, el cerebeloso, el tronco cerebral, el sensorial, el intestinal y el vesical, el visual, el cerebral y otros. Las etapas 1.0 a 4.5 de la EDSS se refieren a personas con MS que son totalmente deambulantes. Las etapas 5.0 a 9.5 de la EDSS se definen por el deterioro de la deambulación. La discapacidad también se evaluará basándose en la puntuación

de mRS, comparando el cambio desde el valor inicial en los dos grupos de tratamiento. La puntuación de mRS se evalúa por el médico a cargo del tratamiento en los puntos de tiempo especificados en el protocolo.

5 En determinadas realizaciones, un sujeto tratado para NMOSD tiene una puntuación de EDSS de al menos 1.0 en el periodo de 24 meses antes de la administración de ravulizumab. En otras realizaciones, un sujeto tratado para NMOSD tiene una puntuación de EDSS de al menos 1.0, 1.5,
10 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0 o más en el periodo de 24 meses antes de la administración de ravulizumab. En otras realizaciones, un sujeto tratado para NMOSD tiene una puntuación de EDSS de 1.0 a 7.0 en el periodo de 24 meses antes de la administración de
15 ravulizumab. En determinadas realizaciones, un sujeto tratado para NMOSD tiene una puntuación de HAI de al menos 2.0 en el periodo de 24 meses antes de la administración de ravulizumab. En otras realizaciones, un sujeto tratado para NMOSD tiene una puntuación de HAI de al menos 0.0, 1.0,
20 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0 o 9.0 en el periodo de 24 meses antes de la administración de ravulizumab. En otras realizaciones, un sujeto tratado para NMOSD tiene una puntuación de HAI de 0.0 a 8.0 en el periodo de 24 meses antes de la administración de ravulizumab. En determinadas
25 realizaciones, un sujeto tratado para NMOSD tiene una puntuación de mRS de al menos 0.0 en el periodo de 24 meses antes de la administración de ravulizumab. En otras realizaciones, un sujeto tratado para NMOSD tiene una puntuación de mRS de al menos 0.0, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0,
30 5.0, o más en el periodo de 24 meses antes de la administración de ravulizumab. En otras realizaciones, un

sujeto tratado para NMOSD tiene una puntuación de mRS de 0.0 a 2.5 en el periodo de 24 meses antes de la administración de ravulizumab.

La calidad de vida (QOL) puede evaluarse mediante los cuestionarios de autoevaluación del paciente EQ-5D y SF-36 en los puntos de tiempo especificados en el protocolo. En la figura 5 se muestra un cuestionario de muestra para EQ-5D. El EUROQOL (EQ-5D) es una encuesta fiable y validada del estado de salud en 5 áreas: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión, completada por el sujeto. Cada área tiene 3 niveles: nivel 1 (sin problemas), nivel 2 (algunos problemas) y nivel 3 (problemas extremos). El EQ-5D se administra en el día 1, en las semanas 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 y 104, o en ET (visitas 2, 6, 8, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52 y 56, o en ET). Una mejora clínicamente significativa en el EQ-5D de un paciente se refleja en un aumento de la puntuación tras 26 semanas de tratamiento. En la figura 5 se muestra un cuestionario de muestra para SF-36.

La función de deambulación puede evaluarse, por ejemplo, mediante la escala de HAI. La agudeza visual puede evaluarse, por ejemplo, con la tabla de Snellen. La gravedad de la recaída puede evaluarse, por ejemplo, mediante la puntuación del deterioro óptico espinal (OSIS). Las puntuaciones de OSIS se resumen en la tabla 1.

Según determinadas realizaciones, a los sujetos que se les administra ravulizumab muestran un mayor intervalo de tiempo entre las recaídas de NMOSD. En determinadas realizaciones, los sujetos tienen un periodo antes de la recaída de más de 6 semanas. En otras realizaciones, el

periodo antes de la recaída es mayor de 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96, 102 o más semanas. En otras realizaciones, el periodo antes de la recaída es mayor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 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 o más semanas. En otras realizaciones, el periodo antes de la recaída es mayor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más años. En otras realizaciones, el periodo antes de la recaída está entre 6 y 52 semanas, 6 y 26 semanas, 6 y 10 semanas, 26 y 52 semanas, 1 y 2 años, 1 y 5 años, 5 y 10 años o no se produce una recaída durante toda la vida del sujeto. En otras realizaciones, el periodo antes de la recaída es mayor de 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96, 102 o más meses.

Según determinadas realizaciones, el curso del tratamiento con ravulizumab dura 108 semanas. Según otras realizaciones, el curso de tratamiento dura 26-52, 26-78, 26-120, 26-130, 26-156, 26-104, 26-130, 26-156, 26-182, 26-208 semanas, o más. En otras realizaciones, el curso de tratamiento dura más de 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, 78, 104, 130, 156 o 182 semanas. Según otras realizaciones, el curso de tratamiento dura más de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 o más años. En determinadas realizaciones, el curso de tratamiento dura el resto de la vida del sujeto.

Según determinadas realizaciones, durante el curso del tratamiento, uno o más síntomas o puntuaciones asociados a NMOSD mejoran durante el curso del tratamiento y se

mantienen en el nivel mejorado a lo largo de todo el tratamiento. La EDSS puede mejorar, por ejemplo, después de 26 semanas de tratamiento con un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a C5 y luego permanecer en el nivel mejorado durante la duración del tratamiento, que puede ser, por ejemplo, 52 semanas de tratamiento con un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a C5. Un ejemplo de anticuerpo terapéutico que se une a C5 es el ravulizumab.

En determinadas realizaciones, el primer signo de mejora se produce a las 26 semanas de tratamiento con un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a C5. Según otras realizaciones, el primer signo de mejora se produce entre las semanas 1-26, 26-52, 52-78, 78-104, 104-130, 130-156, 156-182, o 182-208 del tratamiento con un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a C5. En otras realizaciones, el primer signo de mejora se produce en la semana 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 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, 78, 104, 130, 156 o 182.

Según determinadas realizaciones, el primer signo de mejora se mantiene durante un número de semanas durante el tratamiento con una proteína de unión que se une específicamente a C5, tal como ravulizumab. Según determinadas realizaciones, este número de semanas es de al menos 26. Según otras realizaciones, este número de semanas es 1-26, 26-52, 52-78, 78-104, 104-130, 130-156, 156-182, o 182-208. En otras realizaciones, este número de semanas es al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 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, 78, 104, 130, 156 o 182. Según determinadas realizaciones, cuando el primer signo de mejora se mantiene, esto significa que la métrica para el tratamiento de NMOSD no se encuentra por debajo del valor del primer signo de mejora. La métrica podría seguir mejorando y esto seguiría definiéndose como el mantenimiento del primer signo de mejora.

En una realización, el anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab) o 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 posteriormente. En una realización, el anticuerpo anti-C5 o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra cada ocho semanas después del ciclo de administración durante un período de ampliación de hasta dos años (por ejemplo, a una dosis de 3000 mg, 3300 mg o 3600 mg).

En otra realización, el anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab) o fragmento de unión a 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 se continúa durante toda la vida del paciente humano.

En otra realización, se proporciona un método para tratar a un paciente humano con NMOSD, comprendiendo el método administrar al paciente durante un ciclo de administración una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab) o un fragmento de unión a

antígeno del mismo que comprende las secuencias de las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada como se establece en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y las secuencias de las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera como se establece en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde se administra el anticuerpo anti-C5 o el fragmento de unión a antígeno del mismo: (a) una vez el día 1 del ciclo de administración a una dosis de: 2400 mg a un paciente que pesa de ≥ 40 a < 60 kg, 2700 mg a un paciente que pesa de ≥ 60 a < 100 kg, o 3000 mg a un paciente que pesa ≥ 100 kg; y (b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas posteriormente a una dosis de 3000 mg a un paciente que pesa de ≥ 40 a < 60 kg, 3300 mg a un paciente que pesa de ≥ 60 a < 100 kg, o 3600 mg a un paciente que pesa ≥ 100 kg.

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

(por ejemplo, ravulizumab) o el 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 a un paciente que pesa de ≥ 40 a < 60 kg, 2700 mg a un paciente que pesa de ≥ 60 a < 100 kg, o 3000 mg a un paciente que pesa ≥ 100 kg; y (b) el día 15 del ciclo de administración y cada ocho semanas posteriormente a una dosis de 3000 mg a un paciente que pesa de ≥ 40 a < 60 kg, 3300 mg a un paciente que pesa de ≥ 60 a < 100 kg, o 3600 mg a un paciente que pesa ≥ 100 kg.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab) o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra a un paciente que pesa de ≥ 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 posteriormente a una dosis de 3000 mg.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab) o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra a un paciente que pesa de ≥ 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 posteriormente a una dosis de 3300 mg.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab) o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra a un paciente que pesa ≥ 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 posteriormente a una dosis de 3600 mg.

En otra realización, un paciente cambia de recibir un inhibidor de C5 a un inhibidor de C5 diferente durante el curso del tratamiento. Se pueden administrar diferentes anticuerpos anti-C5 durante periodos de tratamiento

5 separados. En una realización, por ejemplo, se proporciona un método para tratar a un paciente humano que tiene un trastorno asociado al complemento (por ejemplo, NMOSD, por ejemplo, NMO) que se está tratando con eculizumab, comprendiendo el método la interrupción del tratamiento con
10 eculizumab y el cambio del paciente a un tratamiento con un inhibidor del complemento alternativo (por ejemplo, ravulizumab). En otra realización, por ejemplo, se proporciona un método para tratar a un paciente humano que tiene un trastorno asociado al complemento que se está
15 tratando con ravulizumab, comprendiendo el método la interrupción del tratamiento con ravulizumab y el cambio del paciente a un tratamiento con un inhibidor del complemento alternativo.

Los inhibidores alternativos del complemento
20 ilustrativos incluyen, pero sin limitación, anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, moléculas pequeñas, polipéptidos, análogos de polipéptidos, peptidomiméticos, ARNip y aptámeros. En una realización, el inhibidor del complemento alternativo inhibe uno o más de
25 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 alternativo inhibe uno o ambos de la generación de la actividad
30 anafilatóxica asociada a C5a y/o el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana asociado a C5b. En otra

realización, el inhibidor del complemento alternativo se selecciona del grupo que consiste en CR1, LEX-CR1, MCP, DAF, CD59, factor H, factor de veneno de cobra, FUT-175, compstatina y K76 COOH.

5 En otra realización, se proporcionan métodos para tratar a un paciente humano que tiene un trastorno asociado al complemento que se está tratando con eculizumab, comprendiendo el método la interrupción del tratamiento con eculizumab y el cambio del paciente a un tratamiento con un
10 anticuerpo anti-C5 alternativo. En otra realización, se proporciona un método para tratar a un paciente humano que tiene un trastorno asociado al complemento que se está tratando con ravulizumab, comprendiendo el método la interrupción del tratamiento con ravulizumab y el cambio
15 del paciente a un tratamiento con un anticuerpo anti-C5 alternativo.

Los anticuerpos anti-C5 alternativos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, (i) eculizumab, (ii), un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que
20 comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que comprenden las SEQ ID NO: 21, 22 y 23, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las SEQ ID NO: 24, 25 y 26, respectivamente, (iii) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del
25 mismo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 28, (iv) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que
30 comprenden la SEQ ID NO: 29, 30 y 31, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden

las SEQ ID 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 SEQ ID NO: 35 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID 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 SEQ ID NO: 37, 38 y 39, respectivamente, y dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las SEQ ID 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 SEQ ID NO: 43 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 44, y (viii) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 46.

En otra realización, el paciente se trata con ravulizumab y después se cambia al tratamiento con el anticuerpo 7086, el anticuerpo 8110, el anticuerpo 305L05, el anticuerpo SKY59, el anticuerpo H4H12166PP o eculizumab. En otra realización, se cambia al paciente de un anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, eculizumab, el anticuerpo 7086, el anticuerpo 8110, el anticuerpo 305L05, el anticuerpo SKY59 o el anticuerpo H4H12166PP) a otro anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab) durante el curso del tratamiento. En una realización particular, se cambia al paciente de eculizumab a ravulizumab durante el curso del tratamiento.

En otro aspecto, los regímenes de tratamiento descritos son suficientes para mantener determinadas concentraciones séricas mínimas del anticuerpo anti-C5 o

del fragmento de unión a antígeno del mismo. En una realización, por ejemplo, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5, o 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 superior. En una realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de 100 µg/ml o superior. En otra realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de 150 µg/ml o superior. En otra realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de 200 µg/ml o superior. En otra realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de 250 µg/ml o superior. En otra realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de 300 µg/ml o superior. En otra realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de entre 100 µg/ml y 200 µg/ml. En otra realización, el tratamiento mantiene una concentración sérica mínima del anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del mismo de aproximadamente 175 µg/ml.

En otra realización, para obtener una respuesta eficaz, 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 una realización, el anticuerpo anti-C5 se administra (o es para su administración) según un régimen de dosificación clínico particular (por ejemplo, en una cantidad de dosis particular y/o según un programa de dosificación específico).

En otra realización, la dosis del anticuerpo anti-C5 se basa en el peso del paciente. En una realización, se administran 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg,

650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg,
825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg,
1000 mg, 1100 mg, 1200 mg, 1300 mg, 1400 mg, 1500 mg,
1600 mg, 1700 mg, 1800 mg, 1900 mg, 2000 mg, 2100 mg,
5 2200 mg, 2300 mg, 2400 mg, 2500 mg, 2600 mg, 2700 mg,
2800 mg, 2900 mg, 3000 mg, 3100 mg, 3200 mg, 3300 mg,
3400 mg, 3500 mg, 3600 mg, 3700 mg, 3800 mg, 3900 mg,
4000 mg, 4100 mg, 4200 mg, 4300 mg, 4400 mg, 4500 mg,
4600 mg, 4700 mg, 4800 mg, 4900 mg, 5000 mg, 5100 mg,
10 5200 mg, 5300 mg, 5400 mg, 5500 mg, 5600 mg, 5700 mg,
5800 mg, 5900 mg, 6000 mg, 6100 mg, 6200 mg, 6300 mg,
6400 mg, 6500 mg, 6600 mg, 6700 mg, 6800 mg, 6900 mg,
7000 mg, 7100 mg, 7200 mg, 7300 mg, 7400 mg, 7500 mg,
7600 mg, 7700 mg, 7800 mg, 7900 mg, 8000 mg, 8100 mg,
15 8200 mg, 8300 mg, 8400 mg, 8500 mg, 8600 mg, 8700 mg,
8800 mg, 8900 mg, 9000 mg, 9100 mg, 9200 mg, 9300 mg,
9400 mg, 9500 mg, 9600 mg, 9700 mg, 9800 mg, 9900 mg,
10000 mg, 10100 mg, 10200 mg, 10300 mg, 10400 mg, 10500 mg,
10600 mg, 10700 mg, 10800 mg, 10900 mg o 11000 mg del
20 anticuerpo anti-C5 o del fragmento de unión a antígeno del
mismo a un paciente que pesa de ≥ 40 a < 60 kg.

En otra realización, se administran 10 mg, 20 mg,
25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg,
200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg,
25 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg,
550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg,
725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg,
900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 1000 mg, 1100 mg, 1200 mg,
1300 mg, 1400 mg, 1500 mg, 1600 mg, 1700 mg, 1800 mg,
30 1900 mg, 2000 mg, 2100 mg, 2200 mg, 2300 mg, 2400 mg,
2500 mg, 2600 mg, 2700 mg, 2800 mg, 2900 mg, 3000 mg,

3100 mg, 3200 mg, 3300 mg, 3400 mg, 3500 mg, 3600 mg,
3700 mg, 3800 mg, 3900 mg, 4000 mg, 4100 mg, 4200 mg,
4300 mg, 4400 mg, 4500 mg, 4600 mg, 4700 mg, 4800 mg,
4900 mg, 5000 mg, 5100 mg, 5200 mg, 5300 mg, 5400 mg,
5 5500 mg, 5600 mg, 5700 mg, 5800 mg, 5900 mg, 6000 mg,
6100 mg, 6200 mg, 6300 mg, 6400 mg, 6500 mg, 6600 mg,
6700 mg, 6800 mg, 6900 mg, 7000 mg, 7100 mg, 7200 mg,
7300 mg, 7400 mg, 7500 mg, 7600 mg, 7700 mg, 7800 mg,
7900 mg, 8000 mg, 8100 mg, 8200 mg, 8300 mg, 8400 mg,
10 8500 mg, 8600 mg, 8700 mg, 8800 mg, 8900 mg, 9000 mg,
9100 mg, 9200 mg, 9300 mg, 9400 mg, 9500 mg, 9600 mg,
9700 mg, 9800 mg, 9900 mg, 10000 mg, 10100 mg, 10200 mg,
10300 mg, 10400 mg, 10500 mg, 10600 mg, 10700 mg, 10800 mg,
10900 mg o 11000 mg del anticuerpo anti-C5 o del fragmento
15 de unión a antígeno del mismo a un paciente que pesa de $\geq$
60 a < 100 kg.

En otra realización, se administran 10 mg, 20 mg,
25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg,
200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg,
20 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg,
550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg,
725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg,
900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 1000 mg, 1100 mg, 1200 mg,
1300 mg, 1400 mg, 1500 mg, 1600 mg, 1700 mg, 1800 mg,
25 1900 mg, 2000 mg, 2100 mg, 2200 mg, 2300 mg, 2400 mg,
2500 mg, 2600 mg, 2700 mg, 2800 mg, 2900 mg, 3000 mg,
3100 mg, 3200 mg, 3300 mg, 3400 mg, 3500 mg, 3600 mg,
3700 mg, 3800 mg, 3900 mg, 4000 mg, 4100 mg, 4200 mg,
4300 mg, 4400 mg, 4500 mg, 4600 mg, 4700 mg, 4800 mg,
30 4900 mg, 5000 mg, 5100 mg, 5200 mg, 5300 mg, 5400 mg,
5500 mg, 5600 mg, 5700 mg, 5800 mg, 5900 mg, 6000 mg,

6100 mg, 6200 mg, 6300 mg, 6400 mg, 6500 mg, 6600 mg,
6700 mg, 6800 mg, 6900 mg, 7000 mg, 7100 mg, 7200 mg,
7300 mg, 7400 mg, 7500 mg, 7600 mg, 7700 mg, 7800 mg,
7900 mg, 8000 mg, 8100 mg, 8200 mg, 8300 mg, 8400 mg,
5 8500 mg, 8600 mg, 8700 mg, 8800 mg, 8900 mg, 9000 mg,
9100 mg, 9200 mg, 9300 mg, 9400 mg, 9500 mg, 9600 mg,
9700 mg, 9800 mg, 9900 mg, 10000 mg, 10100 mg, 10200 mg,
10300 mg, 10400 mg, 10500 mg, 10600 mg, 10700 mg, 10800 mg,
10900 mg, o 11000 mg ia un paciente que pesa ≥ 100 kg. En
10 determinadas realizaciones, las pautas posológicas se
ajustan para proporcionar la respuesta óptima deseada (por
ejemplo, una respuesta eficaz).

En otra realización, el anticuerpo anti-C5 se
administra a una dosis de miligramos por kilogramo (mg/kg).
15 Por ejemplo, en una realización, el anticuerpo anti-C5 o
fragmento de unión a antígeno del mismo se administra a una
dosis de 0.1 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.75 mg/kg,
1.0 mg/kg, 1.25 mg/kg, 1.50 mg/kg, 1.75 mg/kg, 2.0 mg/kg,
2.25 mg/kg, 2.50 mg/kg, 2.75 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.25 mg/kg,
20 3.50 mg/kg, 3.75 mg/kg, 4.0 mg/kg, 4.25 mg/kg, 4.50 mg/kg,
4.75 mg/kg, 5.0 mg/kg, 5.25 mg/kg, 5.50 mg/kg, 5.75 mg/kg,
6.0 mg/kg, 6.25 mg/kg, 6.50 mg/kg, 6.75 mg/kg, 7.0 mg/kg,
7.25 mg/kg, 7.50 mg/kg, 7.75 mg/kg, 8.0 mg/kg, 8.25 mg/kg,
8.50 mg/kg, 8.75 mg/kg, 9.0 mg/kg, 9.25 mg/kg, 9.50 mg/kg,
25 9.75 mg/kg, 10.0 mg/kg, 11.25 mg/kg, 11.50 mg/kg,
11.75 mg/kg, 12.0 mg/kg, 12.25 mg/kg, 12.50 mg/kg,
12.75 mg/kg, 13.0 mg/kg, 13.25 mg/kg, 13.50 mg/kg,
13.75 mg/kg, 14.0 mg/kg, 14.25 mg/kg, 14.50 mg/kg,
14.75 mg/kg, 15.0 mg/kg, 15.25 mg/kg, 15.50 mg/kg,
30 15.75 mg/kg, 16.0 mg/kg, 16.25 mg/kg, 16.50 mg/kg,
16.75 mg/kg, 17.0 mg/kg, 17.25 mg/kg, 17.50 mg/kg,

17.75 mg/kg, 18.0 mg/kg, 18.25 mg/kg, 18.50 mg/kg,
18.75 mg/kg, 19.0 mg/kg, 19.25 mg/kg, 19.50 mg/kg,
19.75 mg/kg, 20.0 mg/kg, 20.25 mg/kg, 20.50 mg/kg,
20.75 mg/kg, 21.0 mg/kg, 21.25 mg/kg, 21.50 mg/kg,
5 21.75 mg/kg, 22.0 mg/kg, 22.25 mg/kg, 22.50 mg/kg,
22.75 mg/kg, 23.0 mg/kg, 23.25 mg/kg, 23.50 mg/kg,
23.75 mg/kg, 24.0 mg/kg, 24.25 mg/kg, 24.50 mg/kg,
24.75 mg/kg o 25.0 mg/kg.

En una realización, el anticuerpo anti-C5 se
10 administra una vez a la semana, dos veces a la semana, tres
veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a
la semana, seis veces a la semana o diariamente. En otra
realización, el anticuerpo anti-C5 se administra dos veces
al día. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 se
15 administra una vez cada dos semanas, una vez cada tres
semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco
semanas, una vez cada seis semanas, una vez cada siete
semanas, una vez cada ocho semanas, una vez cada nueve
semanas, una vez cada diez semanas, una vez cada once
20 semanas o una vez cada doce semanas. En otra realización,
el anticuerpo anti-C5 se administra a una dosis de carga el
día 1, seguida de una dosis de mantenimiento diferente el
día 15 y posteriormente cada ocho semanas.

En otra realización, para obtener una respuesta
25 eficaz, el anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en
una cantidad y con una frecuencia para mantener una
concentración mínima de C5 libre. En una realización, el
anticuerpo anti-C5 se administra al paciente en una
cantidad y con una frecuencia para mantener una
30 concentración de C5 libre de 0.2 µg/ml, 0.3 µg/ml, 0.4
µg/ml, 0.5 µg/ml o menor. 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 menor.

En algunas realizaciones, los pacientes tratados según los métodos descritos en el presente documento se han vacunado contra infecciones meningocócicas en los tres años anteriores o en el momento de iniciar con el fármaco del estudio. En una realización, los pacientes que inician el tratamiento menos de dos semanas después de recibir una vacuna meningocócica reciben tratamiento con antibióticos profilácticos adecuados hasta dos semanas después de la vacunación. En otra realización, los pacientes tratados según los métodos descritos en el presente documento se vacunan contra los serotipos meningocócicos A, C, Y, W135 y/o B.

Según la presente divulgación se pueden emplear técnicas convencionales de biología molecular, microbiología y ADN recombinante en la capacidad del experto en la materia. Dichas técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, Sambrook, Fritsch & Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, segunda edición (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (en el presente documento "Sambrook et al., 1989"); DNA Cloning: A Practical Approach, volúmenes I y II (D. N. Glover ed. 1985); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait ed. 1984); Nucleic Acid Hybridization [B. D. Hames & S. J. Higgins eds. (1985)]; Transcription And Translation [B. D. Hames & S. J. Higgins, eds. (1984)]; Animal Cell Culture [R. I. Freshney, ed. (1986)]; Immobilized Cells And Enzymes [IRL Press, (1986)]; B. Perbal, A Practical Guide To Molecular

Cloning (1984); F. M. Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (1994). Cada una de estas referencias se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

5 A menos que se indique lo contrario, los valores de identidad/similitud de secuencia que se proporcionan en el presente documento se refieren al valor obtenido utilizando el conjunto de programas BLAST 2.0 utilizando los parámetros por defecto (Altschul, S. et al., *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-402, 1997), incorporado al presente documento por referencia en su totalidad).

10 Como se usa en el presente documento, "identidad de secuencia" o "identidad", en el contexto de dos secuencias polipeptídicas incluye la referencia a los restos en las dos secuencias que son iguales cuando se alinean para máxima correspondencia a lo largo de una ventana de comparación especificada. Cuando se utiliza el porcentaje de identidad de la secuencia en referencia a las proteínas, se reconoce que las posiciones de los restos que no son idénticas con frecuencia difieren por sustituciones conservativas de aminoácidos, donde se sustituyen los restos de aminoácido por otros restos de aminoácido con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobia) y por lo tanto, no cambian las propiedades funcionales de la molécula. Cuando las secuencias difieren en sustituciones conservativas, puede ajustarse por exceso el porcentaje de identidad de secuencia para corregir la naturaleza conservativa de la sustitución. Se dice que las secuencias que difieren por dichas sustituciones conservativas tienen "similitud de secuencia" o "similitud". Los medios para realizar este ajuste son

conocidos por los expertos en la materia (normalmente, esto implica puntuar una sustitución conservativa como un emparejamiento erróneo parcial en lugar de total, aumentando de este modo, el porcentaje de identidad de secuencia). Así, por ejemplo, cuando un aminoácido idéntico recibe una puntuación de uno y una sustitución no conservativa recibe una puntuación de cero, una sustitución conservativa recibe una puntuación entre cero y uno. La puntuación de las sustituciones conservativas se calcula, por ejemplo, según el algoritmo de Meyers, E. y Miller, W. (*Compute. Appl. Biosci.*, 4:11-7, 1988), por ejemplo, como se implementa en el programa PC/GENE (Intelligenetics, Mountain View, Calif., EE.UU). Cada una de estas referencias se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

Como se usa en el presente documento, el "porcentaje de identidad de secuencia" es el valor que se determina al comparar dos secuencias óptimamente alineadas a lo largo de una ventana de comparación, en donde la porción de la secuencia polinucleotídica en la ventana de comparación puede comprender adiciones o eliminaciones (es decir, huecos), en comparación con la secuencia de referencia (que no comprende adiciones o eliminaciones) para un alineamiento óptimo de las dos secuencias. El porcentaje se calcula determinando el número de posiciones en las que la base del ácido nucleico o resto de aminoácido idéntico se produce en ambas secuencias para obtener el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes por el número total de posiciones en la ventana de comparación y multiplicando el resultado por 100 para obtener el porcentaje de identidad de la secuencia.

La expresión "identidad sustancial" o "sustancialmente idéntica" en el contexto de las secuencias polinucleotídicas significa que un polinucleótido comprende una secuencia que tiene entre el 50-100 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos el 50 % de identidad de secuencia, al menos el 60 % de identidad de secuencia, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %, en comparación con una secuencia de referencia utilizando uno de los programas de alineación descritos utilizando parámetros convencionales. Un experto en la materia reconocerá que estos valores pueden ajustarse de manera adecuada para determinar la identidad correspondiente de las proteínas codificadas por dos secuencias de nucleótidos teniendo en cuenta la degeneración de codones, similitud de aminoácidos, posicionamiento del marco de lectura y similares. La identidad sustancial de las secuencias de aminoácidos para estos fines significa normalmente una identidad de secuencia de entre el 55-100 %, por ejemplo, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Eficacia y seguridad de ravulizumab en el tratamiento del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) en pacientes adultos

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

1.1. Diseño general

Se trata de un estudio externo de fase 3, controlado con placebo, en abierto y multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de ravulizumab en pacientes adultos con NMOSD. Aproximadamente 55 pacientes adultos elegibles

con NMOSD de América del Norte, Europa, Asia-Pacífico y
Japón están inscritos en el estudio.

En este estudio hay 4 periodos: Período de selección,
período de tratamiento primario, período de ampliación a
5 largo plazo y período de seguimiento de seguridad (figura
1). Los pacientes son seleccionados para determinar su
elegibilidad durante un máximo de 6 semanas durante el
período de selección. El período de tratamiento primario
termina y el período de ampliación a largo plazo comienza
10 cuando todos los pacientes han completado la visita de la
semana 26 o la han interrumpido anticipadamente, y luego
han completado su visita de fin de tratamiento primario
(EOPT, por sus siglas en inglés). Todos los pacientes
seguirán recibiendo ravulizumab durante el periodo de
15 ampliación a largo plazo durante un máximo de 2 años, o
hasta que ravulizumab esté aprobado y/o disponible (según
la normativa específica de cada país), lo que se produzca
primero. Basándose en la tasa de inscripción estimada de
pacientes con NMOSD, la duración total del tratamiento para
20 cada paciente es de hasta 4 años. Después de la última
dosis del fármaco del estudio o de la interrupción
anticipada (ED, por sus siglas en inglés), los pacientes se
someten a seguimiento durante 8 semanas.

Cuando los pacientes elegibles se inscriben en el
25 estudio, reciben infusiones intravenosas de ravulizumab. La
dosis de ravulizumab para cada paciente se basa en el peso
corporal. La pauta posológica consiste en una dosis de
carga seguida de una dosis de mantenimiento administrada
cada 8 semanas (q8w). La dosis de mantenimiento debe
30 iniciarse 2 semanas después de la administración de la
dosis de carga.

Para cada paciente, la duración total de la participación en el estudio es de hasta 4 años y 14 semanas, incluyendo el periodo de selección (hasta 6 semanas), el periodo de tratamiento primario (entre 26 semanas y 2 años), el periodo de ampliación a largo plazo (hasta 2 años) y el periodo de seguimiento de seguridad (8 semanas).

1.2. Base teórica científica del diseño del estudio

El estudio se ha diseñado para proporcionar datos que caractericen adecuadamente el perfil beneficio-riesgo de ravulizumab para el tratamiento de pacientes con NMOSD, utilizando como control externo los datos de placebo de otro estudio que analiza el uso de eculizumab para el tratamiento de NMOSD.

Un diseño con un solo grupo, que utiliza el grupo con placebo del estudio NCT01892345 (realizado entre 2014 y 2018) como control externo con placebo, permite una evaluación sólida de ravulizumab como opción de tratamiento para NMOSD. Siempre que sea posible, para asegurar una comparación válida, se mantiene la constancia con el estudio NCT01892345, incluyendo la inclusión de poblaciones de pacientes similares, los permisos de medicamentos concomitantes, los procedimientos de adjudicación y los criterios de valoración.

1.2.1. Base teórica de los criterios de valoración seleccionados

1.2.1.1. Criterios de valoración de la eficacia

En NMOSD, los aspectos medibles y biológicos incluyen la recaída y la discapacidad. La discapacidad en NMOSD es una consecuencia directa de la recaída, lo que apoya la

importancia de medir las recaídas como criterio de valoración de la eficacia.

En este estudio, la aparición de recaídas se evalúa mediante el criterio de valoración primario TFR y el
5 criterio de valoración secundario ARR. El tiempo hasta la primera recaída proporciona información útil sobre la eficacia de ravulizumab. Dado que la eficacia de un tratamiento puede basarse en el retraso y/o la reducción de la aparición de recaídas, el TFR es un criterio de
10 valoración de la eficacia adecuado para los estudios de diseño prospectivo en NMOSD. El grupo con placebo externo del estudio NCT01892345 se utiliza como grupo de control apropiado, dado que el criterio de valoración primario en ese ensayo es también el TFR y el proceso de adjudicación y
15 la definición de recaída permanecerán constantes entre los dos ensayos. Además, el efecto de ravulizumab sobre la frecuencia de las recaídas se mide mediante la ARR adjudicada asociada al ensayo. Se calculará un intervalo de confianza del 95 % en torno a la ARR. Los objetivos y
20 criterios de valoración de este estudio se resumen en la

25

30

tabla 1. Tabla 1. Objetivos y criterios de valoración.

5

10

15

20

25

30

Objetivos	Criterios de valoración
Primarios	
5 • Evaluar el efecto de ravulizumab en las recaídas asociadas al ensayo ^a en pacientes adultos con NMOSD	• Tiempo hasta la primera recaída asociada al ensayo y riesgo de recaída, reducción
Secundarios	
5 • Evaluar la seguridad de ravulizumab en pacientes adultos con NMOSD	• Incidencia de los efectos adversos emergentes del tratamiento (TEAE), Efectos adversos graves emergentes del tratamiento (TESAE), y TEAE que da lugar a la interrupción del fármaco del estudio
10 • Evaluar el efecto de ravulizumab en la tasa de recaída anualizada adjudicada (ARR) en pacientes adultos con NMOSD	• ARR adjudicada asociada al ensayo
10 • Evaluar el efecto de ravulizumab en la discapacidad relacionada con la enfermedad en pacientes adultos con NMOSD	• Empeoramiento clínicamente importante en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS)
15 • Evaluar el efecto de ravulizumab en la calidad de vida (QoL) en pacientes adultos con NMOSD	• Cambio desde el inicio en EuroQoL -5D (EQ-5D)
15 • Evaluar el efecto de ravulizumab sobre la función neurológica en pacientes adultos con NMOSD	• Cambio clínicamente importante en el índice de deambulación de Hauser (HAI)
15 • Caracterizar la farmacocinética (PK) de ravulizumab en pacientes adultos con NMOSD	• Cambio en la concentración sérica de ravulizumab a lo largo del estudio
20 • Caracterizar la farmacodinámica (PD) de ravulizumab en pacientes adultos con NMOSD	• Cambio en la concentración sérica de C5 libre a lo largo del estudio
20 • Caracterizar la inmunogenicidad de ravulizumab en pacientes adultos con NMOSD	• Presencia y título de anticuerpos antifármacos (ADA) a lo largo de la duración del estudio
Exploración	
25 • Evaluar el efecto de ravulizumab sobre la gravedad de la recaída adjudicada en pacientes adultos con NMOSD	• Cambio con respecto al inicio en la escala de deterioro óptico espinal (QSI)
25 • Evaluar el efecto de ravulizumab sobre la función neurológica en pacientes adultos con NMOSD	• Caracterizar el cambio en la agudeza visual, la visión del color y confrontación de los campos visuales
25 • Evaluar el efecto de ravulizumab sobre la QoL en pacientes adultos con NMOSD	• Cambio desde el inicio en la encuesta de salud de forma abreviada (SF-36)
30 • Evaluar la seguridad de ravulizumab en pacientes adultos con NMOSD	• Cambio desde el inicio en los signos vitales, los parámetros del electrocardiograma (ECO) y las evaluaciones del laboratorio clínico • Cambios desde el inicio en la escala Columbia de clasificación de la gravedad suicida (C-SSRS)

Objetivos	Criterios de valoración
• Caracterizar los biomarcadores en pacientes adultos con NMOSD	• Cambio desde el inicio en los niveles de biomarcadores de desregulación del complemento, neuroinflamación y lesión neural • Concentración de NMO-Ig (Ab de AQP4) en sangre y líquido cefalorraquídeo (CSF)
^a Las recaídas asociadas al ensayo se refieren a las recaídas determinadas por el médico a cargo del tratamiento que se producen durante el período de tratamiento del estudio. Un comité de adjudicación independiente adjudicará las recaídas AU	

a Las recaídas asociadas al ensayo se refieren a las recaídas determinadas por el médico a cargo del tratamiento que se producen durante el período de tratamiento del estudio. Todas las recaídas se adjudicarán por un comité de adjudicación independiente.

1.2.2. Base teórica de la duración del periodo de tratamiento primario

En este estudio, el período de tratamiento primario finaliza cuando todos los pacientes completan la visita de la semana 26 o la interrumpen anticipadamente. Se espera que en ese momento, basándose en la tasa de inscripción estimada, el primer paciente inscrito haya estado en tratamiento durante aproximadamente 2 años, y que el resto de los pacientes tengan un tiempo de tratamiento que oscile entre 26 semanas y 2 años (inclusive).

El límite de 26 semanas para el último paciente se elige por varias razones. En estudios anteriores sobre eculizumab, se pudieron hacer observaciones clave para ese momento: En el grupo de eculizumab se observan 2 de las 3 recaídas asociadas al ensayo adjudicadas, y en el grupo con placebo se han observado 12 de las 20 recaídas adjudicadas asociada al ensayo. Este diseño garantiza que habrá un número limitado de pacientes sometidos a censura

estadística durante las primeras 26 semanas en el análisis del tiempo hasta la primera recaída asociada al ensayo.

También se reconoce que, según los plazos de inscripción previstos, muchos de los pacientes habrán estado en

tratamiento durante más de un año cuando el último paciente complete su visita de la semana 26, lo que proporcionará datos de eficacia y seguridad a lo largo del tiempo que permitirán una comparación sólida con los datos recopilados durante un plazo similar en el grupo con placebo del

estudio NCT01892345.

1.2.3. Base teórica de la población de pacientes seleccionada

La activación del complemento es un factor determinante en la patogénesis de la enfermedad en pacientes con NMOSD anti-AQP4 positivo. La inhibición de la activación terminal del complemento con ravulizumab, por lo tanto, representa un enfoque biológicamente justificado para el tratamiento de pacientes con NMOSD anti-AQP4 positivo. Los criterios de registro en el estudio se seleccionan cuidadosamente para reflejar una población de pacientes adultos coherente con la población con NMOSD anti-AQP4 positivo que probablemente se trate con ravulizumab en la práctica clínica.

1.3. Justificación de la dosis

1.3.1. Ravulizumab

El objetivo de la inhibición completa del complemento terminal como estrategia terapéutica en el tratamiento de pacientes con NMOSD se ha validado mediante los datos del programa clínico de eculizumab. La pauta posológica de ravulizumab se diseña para lograr una inhibición inmediata, completa y sostenida del complemento terminal en los

pacientes. Las dosis de ravulizumab basadas en el peso en un programa previo de PNH se basan en datos de PK/PD de estudios de aparición clínica tempranos y tardíos en voluntarios adultos sanos y pacientes con PNH. La pauta posológica de ravulizumab propuesta (Sección 3.1; Sección 5.1.6.1) es el régimen aprobado para el tratamiento de pacientes con PNH, Ultomiris®, información de prescripción en Estados Unidos (USPI, por sus siglas en inglés), y la misma pauta posológica también se incluye en la solicitud de autorización de comercialización inicial (MAA, por sus siglas en inglés) en la UE. Por lo tanto, se selecciona la misma pauta posológica para este estudio.

1.3.2. Dosis complementaria

Pueden administrarse dosis complementarias de ravulizumab (sección 5.1.6.2) a pacientes que reciban recambio plasmático (PE)/plasmaféresis (PP) como tratamiento agudo tras una recaída asociada al ensayo (sección 3.5.1.3). La dosis complementaria de ravulizumab se ha seleccionado basándose en simulaciones de PK. En consonancia con la indicación autorizada de eculizumab aprobada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con aHUS, pacientes adultos con miastenia grave generalizada (gMG, por sus siglas en inglés) y pacientes adultos con NMOSD, se administra una dosis complementaria de ravulizumab en la cantidad del 50 % (redondeada si no es una dosis íntegra de 300 mg debido a la configuración del vial) en el entorno de la terapia concomitante de PP/PE.

1.4. Finalización del tratamiento primario

Después de que todos los pacientes hayan completado la visita de la semana 26 o la hayan interrumpido antes de

tiempo, los pacientes vuelven para una visita de fin de tratamiento primario (EOPT) en un plazo de 14 días:

- Si la visita EOPT coincide con una próxima visita programada del estudio, los pacientes deben completar todas las evaluaciones para la visita EOPT y también se les puede administrar su dosis programada de ravulizumab.

- Si un paciente se encuentra en el período de evaluación de la recaída para su primera recaída (definida como la primera recaída después del día 1), la visita de evaluación de la recaída de la semana 6 es la visita EOPT del paciente.

El final del período de tratamiento primario se define como la fecha en la que todos los pacientes completan la visita de la semana 26 o la interrumpen anticipadamente, y a continuación completan la visita EOPT.

1.5. Final de la definición del estudio

Se considera que un paciente ha completado el estudio si cumple una de las siguientes condiciones:

- El paciente completa todas las fases del estudio, incluida la última visita indicada en el programa de actividades.

- El paciente termina el estudio antes de tiempo porque ravulizumab se registra o se aprueba.

El final del estudio se define como la fecha de la última visita del último paciente (figura 2) en el ensayo de forma global.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

No se permite la aprobación prospectiva de desviaciones del protocolo a los criterios de reclutamiento

e inscripción, también conocidas como exenciones o renuncias al protocolo.

2.1. Criterios de inclusión

Los participantes son elegibles para incluirlos en el estudio solamente si aplican todos los criterios de 2.2.1. a 2.2.5.

2.1.1. Edad

El paciente debe tener 18 años o más, en el momento de firmar el consentimiento informado.

2.1.2. Tipo de paciente y características de la enfermedad

Las características de los pacientes y de la enfermedad para su inclusión son las siguientes:

- Ab anti-AQP4 positivo y un diagnóstico de NMOSD como se define por los criterios de diagnóstico de consenso internacional de 2015 (Wingerchuk, D. et al., *Neurology*, 85:177-89, 2015). Una prueba de Ab anti-AQP4 históricamente positiva puede ser aceptable si la prueba se ha realizado utilizando un ensayo basado en células aceptable y validado por un laboratorio acreditado. En este contexto, el resultado de la prueba histórica y la información relacionada deben revisarse y aprobarse por el monitor médico del patrocinador antes de iniciar el tratamiento del estudio.
- Al menos 1 crisis o recaída en los últimos 12 meses anteriores al periodo de selección (NOTA: se considera que los pacientes con una única crisis en toda su vida satisfacen este criterio de inclusión si la crisis se produce en los últimos 12 meses).

- Puntuación de la escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS) ≤ 7

- Los pacientes que se incorporan en el ensayo que reciben IST de apoyo (por ejemplo, corticosteroides, azatioprina [AZA], micofenolato de mofetilo [MMF], metotrexato [MTX] y tacrólimus [TAC]) para la prevención de la recaída, ya sea en combinación o en monoterapia, deben permanecer con una pauta posológica estable de duración adecuada antes de la selección sin planear cambiar la dosis durante el período del estudio, como se indica a continuación:

- a. Si los pacientes que se incorporan en el estudio están recibiendo AZA, deben haber estado en tratamiento con AZA durante no menos de 6 meses y haber permanecido con una dosis estable durante más de 2 meses antes de la selección.

- b. Si los pacientes que se incorporan en el estudio están recibiendo otras IST (por ejemplo, MMF, MTX o TAC), deben haber estado en tratamiento con IST durante no menos de 3 meses y haber permanecido con una dosis estable durante más de 4 semanas antes de la selección.

- c. Si los pacientes que se incorporan en el estudio están recibiendo corticosteroides orales, deben haber estado en una dosis estable durante más de 4 semanas antes de la selección.

- d. Si un paciente que se incorpora en el ensayo recibe uno o más corticosteroides orales con o sin una o más IST diferentes, la dosis diaria de corticosteroides no debe ser superior a 20 mg/día

de prednisona (o equivalente) antes de la selección.

- Vacunados contra *N. meningitidis* en los 3 años anteriores o en el momento de iniciar el ravulizumab.

Los pacientes que inicien el tratamiento con el fármaco del estudio menos de 2 semanas después de recibir la vacuna antimeningocócica deben recibir los antibióticos profilácticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

2.1.3. Peso

El peso corporal no es inferior a 40 kg.

2.1.4. Sexo

El uso de anticonceptivos por parte de hombres o mujeres debe ser coherente con la normativa local relativa a los métodos anticonceptivos para quienes participan en estudios clínicos. Los pacientes varones deben aceptar utilizar métodos anticonceptivos durante el período de tratamiento y durante al menos ocho meses después de la última dosis del fármaco del estudio y abstenerse de donar esperma durante este período.

Una paciente es elegible para participar si no está embarazada, no está amamantando y se aplica al menos una de las siguientes condiciones:

- No es una mujer en edad fértil (WOCBP, por sus siglas en inglés), o
- Es una WOCBP y utiliza un método anticonceptivo altamente eficaz o aceptable durante el período de tratamiento y durante un mínimo de ocho meses después de la última dosis del fármaco del estudio.
- o El investigador evalúa la eficacia del método anticonceptivo en relación con la primera dosis

del fármaco del estudio. Una WOCBP debe tener una prueba de embarazo altamente sensible (prueba de embarazo en suero) negativa en las 24 horas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio. El investigador es responsable de revisar el historial médico, el historial menstrual y la actividad sexual reciente para disminuir el riesgo de inclusión de una mujer con un embarazo temprano no detectado.

2.1.5. Consentimiento informado

Capaz de dar un consentimiento informado firmado que incluya el cumplimiento de los requisitos y restricciones enumerados en el formulario de consentimiento informado (ICF, por sus siglas en inglés) y en este protocolo.

2.2. Criterios de exclusión

Los pacientes se excluyen del estudio si aplica alguno de los criterios de 2.2.1. a 2.2.4.

2.2.1. Afecciones médicas

- Antecedentes de infección por *N. meningitidis*.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (evidenciada por el título de anticuerpos contra el VIH-1 o el VIH-2)
- Antecedentes de infecciones inexplicables
- Infección sistémica activa bacteriana, vírica o fúngica en los 14 días anteriores a la administración del fármaco del estudio el día 1
- Presencia de fiebre no inferior a 38 °C (100.4 °F) en los 7 días anteriores a la administración del fármaco del estudio el día 1
- Hipersensibilidad a las proteínas murinas o a 1 de los excipientes de ravulizumab

- Cualquier afección médica que, en opinión del investigador, pueda interferir con la participación del paciente en el ensayo, suponga un riesgo añadido para el paciente o confunda la evaluación del paciente.

2.2.2. Terapia anterior/concomitante

- Tratados previamente o de manera simultánea con un inhibidor del complemento.
- Uso de rituximab en los 3 meses anteriores a la selección.
- Uso de mitoxantrona en los 3 meses anteriores a la selección.
- Uso de Inmunoglobulina Intravenosa (IVIg, por sus siglas en inglés) en las 3 semanas anteriores a la selección.

2.2.3. Experiencia en estudios clínicos anteriores/simultáneos y otras exclusiones

- Participación en cualquier otro estudio de fármacos en investigación o exposición a un fármaco o dispositivo en investigación en los 30 días anteriores a la selección o 5 semividas del fármaco del estudio, lo que sea mayor.
- Gestación, lactancia o tener la intención de concebir durante el transcurso del estudio

2.3. Consideraciones sobre el estilo de vida

No hay restricciones sobre el estilo de vida para este estudio.

2.4. Errores de la selección

Los errores de la selección se definen como pacientes que consienten en participar en el estudio clínico pero que no se tratan posteriormente con el fármaco del estudio. Los

individuos que no cumplan los criterios de participación en este estudio (error de la selección) debido a una razón que se espera que se resuelva o que se ha resuelto, pueden volver a seleccionarse basándose en el análisis y el

5 acuerdo entre el investigador y el monitor médico. Un paciente que experimenta una recaída que cumple con la definición del protocolo de una recaída asociada al ensayo (sección 5.2.3.2), durante el período de selección se considerará no seleccionado. Dichos pacientes pueden volver

10 a seleccionarse para la inscripción en el ensayo después de recibir el tratamiento para la recaída y cuando, en opinión del investigador y del monitor médico, el paciente esté médicamente estable (sección 2.1; sección 2.2). El paciente debe cumplir los criterios de inscripción en el momento de

15 la nueva selección para entrar en el estudio.

3. fármaco del estudio

El fármaco del estudio se define como cualquier fármaco del estudio, producto comercializado, placebo o dispositivo médico destinado a administrarse a un paciente

20 del estudio según el protocolo del estudio.

3.1. Uno o más fármacos de estudio administrados

En este estudio, los pacientes reciben ravulizumab en abierto durante todo el período de tratamiento (tabla 2; véase la sección 5.1.6 para conocer la dosis y la

25 administración del fármaco del estudio y el SoA (figura 2) para conocer los programas de dosificación.

Tabla 2. fármaco del estudio.

Nombre del fármaco del estudio	Ravulizumab
Tipo	Biológico
Formulación de la dosis	Ampolla
Descripción física	Claro a translúcido, de color ligeramente blanquecino, prácticamente sin partículas
Concentración o concentraciones de la dosis unitaria	300 mg (10 mg/ml de solución concentrada)
Nivel o niveles de dosificación⁸	Dosis basada en el peso, comenzando 2 semanas después de la dosis de carga inicial, después dosis de mantenimiento q8w
Vía de administración	Infusión IV
Uso	Experimental
IMP y NIMP	IMP
Origen	Proporcionado de forma centralizada por el patrocinador o la organización de fabricación contratada
Envasado y etiquetado	El fármaco del estudio se administrará en viales de vidrio y se tapaná con un tapón de caucho butílico con un precinto de aluminio y una tapa a presión. El fármaco del estudio se suministrará en kits y se etiquetará según los requisitos del país.

IMP=medicamento en investigación; Iv=intravenoso/a;

NIMP=medicamento no en investigación; q8w= una vez cada 8 semanas

En la sección 5.1.6 se ofrece información detallada sobre la administración de la dosis del fármaco del estudio

3.2. Preparación/manipulación/almacenamiento/recuento

A la llegada del fármaco del estudio al lugar del estudio, los kits del fármaco del estudio se sacan del envase de envío y se almacenan en sus cajas originales en condiciones de refrigeración a una temperatura de 2 °C a 8 °C (35 °F a 47 °F) y protegidos de la luz. Ravulizumab no se congela. El fármaco del estudio se almacena en un área de almacenamiento segura y de acceso limitado, con temperatura controlada diariamente.

Las infusiones del fármaco del estudio deben prepararse utilizando una técnica aséptica. Ravulizumab se diluye además en una proporción 1:1 con un diluyente compatible. Ravulizumab se filtra con un filtro de 0.2

micras durante la infusión. Además, la infusión del fármaco del estudio sigue las siguientes reglas:

- El investigador o la persona designada confirman que se han mantenido las condiciones de temperatura adecuadas durante el tránsito de todo el fármaco del estudio recibido y se notifica cualquier discrepancia y se resuelve antes del uso del fármaco del estudio.

- Solamente los pacientes inscritos en el estudio pueden recibir el fármaco del estudio y solamente el personal autorizado del centro puede suministrar o administrar el fármaco del estudio. Todo el fármaco del estudio se almacena en un área segura, ambientalmente controlada y monitorizada (manual o automatizada) según las condiciones de almacenamiento etiquetadas, con acceso limitado al investigador y al personal autorizado del centro.

- El investigador, la institución o el director de la institución médica (cuando corresponda) es responsable del recuento, la conciliación y el mantenimiento de los registros de los fármacos de estudio (por ejemplo, los registros de recepción, conciliación y disposición final).

- En el manual de farmacia se ofrecen más pautas e información sobre la disposición final de los medicamentos de estudio no utilizados.

3.3. Medidas para minimizar el sesgo: Aleatorización y enmascaramiento

Este es un estudio en abierto de un solo grupo. Todos los pacientes del estudio, el personal del centro, el personal del patrocinador, las personas designadas por el patrocinador y todo el personal directamente relacionado

con la realización del ensayo conocen las asignaciones de tratamiento de los pacientes.

Para minimizar el potencial de sesgo en este estudio en abierto, se emplean medidas operativas en relación con los criterios de valoración de eficacia y el proceso de adjudicación. La base de datos del ensayo se monitoriza según las pautas preestablecidas para confirmar que se recogen y analizan todas las posibles recaídas. Un comité de adjudicación de recaídas independiente evaluó cada recaída asociada al ensayo y confirmó si cumplían con los criterios definidos por el protocolo para una recaída de NMOSD (sección 5.2.3.2). Además, aunque los evaluadores de la EDSS saben que todos los pacientes están recibiendo ravulizumab, los evaluadores de la EDSS desconocen todos los datos del ensayo cuando realizan sus evaluaciones.

3.4. Cumplimiento del fármaco del estudio

La infusión del fármaco del estudio en los pacientes se realiza bajo la supervisión del investigador o de la persona que éste designe para garantizar que los pacientes reciban la dosis adecuada en los puntos temporales apropiados durante el estudio.

La fecha y la hora de cada dosis administrada en la clínica se anotan en los documentos de origen y se registran en el formulario de historia clínica (CRF, por su siglas en inglés).

La dosis del fármaco del estudio y la identificación del paciente del estudio se confirman en el momento de la dosificación por un miembro del personal del centro del estudio que no sea la persona que administra el fármaco del estudio.

3.5. Terapia concomitante

Toda medicación (incluidos los medicamentos de venta libre o con receta, las vitaminas, los minerales y/o los complementos de hierbas) o vacuna que el paciente esté
5 recibiendo en el momento de la inscripción o que reciba durante el estudio se registrará en el documento de origen/cartilla médica del paciente y en el formulario de historia clínica electrónico (eCRF, por sus siglas en inglés) junto con:

- 10 • Motivo de su uso
- Fechas de administración, incluidas las fechas de inicio y finalización
- Información sobre la dosificación, incluyendo dosis y frecuencia

15 Cualquier cambio en la medicación concomitante también se registra en el documento de origen/cartilla médica del paciente y en el eCRF. Cuando sea posible, se registran los medicamentos concomitantes desde la primera infusión de ravulizumab hasta que el paciente interrumpe o completa el
20 estudio.

Se recoge información sobre el uso de IST, incluyendo esteroides. También se registran la vacunación antimeningocócica y los antibióticos administrados para la profilaxis de la infección meningocócica (si procede).

25 Cualquier medicación concomitante que se considere necesaria para el cuidado del paciente durante el estudio, o para el tratamiento de cualquier AE, junto con cualquier otra medicación, distinta de las enumeradas como medicamentos no permitidos en la sección 3.5.2, puede
30 administrarse a criterio del investigador. Sin embargo, es responsabilidad del investigador asegurarse de que los

detalles relativos a todos los medicamentos se registren íntegramente en el documento de origen/cartilla médica del paciente y en el eCRF.

Se contacta con el monitor médico si hay alguna pregunta sobre la terapia concomitante o anterior.

3.5.1. Medicamentos y terapias permitidos

Los siguientes medicamentos y terapias concomitantes están permitidos en este estudio.

3.5.1.1. Cuidados paliativos y de apoyo

Se permiten los cuidados paliativos y de apoyo durante el transcurso del ensayo para las afecciones subyacentes.

3.5.1.2. Agentes inmunosupresores

Las terapias inmunosupresoras de apoyo (IST) para la prevención de recaídas, ya sea en combinación o como monoterapia, están permitidas a criterio del investigador, tales como:

- corticosteroides
- azatioprina (AZA)
- micofenolato de mofetilo (MMF)
- metotrexato (MTX)
- tacrólimus (TAC)
- ciclosporina
- ciclofosfamida

Si un paciente recibe IST de apoyo antes del estudio y sigue recibiendo una terapia de mantenimiento estable durante el estudio, remítase a los criterios de inclusión (sección 2.1) para conocer los requisitos sobre las IST y asegurarse de que el paciente recibe una dosis estable dentro de los límites requeridos para este estudio, como se describe en los criterios del estudio (sección 2).

Para cada paciente, no se permite ningún ajuste en la dosis de la IST ni nuevas IST durante las primeras 106 semanas, a menos que el paciente experimente una recaída o un evento de seguridad, y el investigador considere necesario un cambio en la dosis o el régimen de la IST para garantizar la seguridad del paciente.

Cualquier cambio en la terapia inmunosupresora se registra en los documentos de origen y en la página del eCRF para la medicación concomitante.

3.5.1.3. Tratamiento normalizado para la recaída

El tratamiento de la recaída queda a criterio del médico a cargo del tratamiento. Se recomienda el siguiente régimen de tratamiento normalizado para una recaída asociada al ensayo confirmada (sección 5.2.3.2), según la opinión de los expertos:

Un gramo (1 g) de metilprednisolona intravenosa (IVMP, por sus siglas en inglés) administrado diariamente durante 3-5 días, seguido de la reducción de prednisona por vía oral.

- Si el paciente mejora, entonces continuar con las evaluaciones del ensayo según el programa de este protocolo.

- Si no hay respuesta o ésta es mínima a la IVMP, se permitirá la PE/ PP a criterio del neurólogo a cargo del tratamiento. Se recomiendan cinco ciclos de PE, cada uno de los cuales extrae entre 1.0-1.5 volúmenes de plasma circulante, para el tratamiento de las crisis que no responden a IVMP.

- o Si un paciente se somete a una PE/PP por una recaída asociada al ensayo durante el período de tratamiento, se debe administrar una dosis

complementaria del fármaco del estudio después de cada PE/PP, tal como se describe en la sección 5.1.6.2 sobre la dosis complementaria. Después de recibir la dosis complementaria, el paciente
5 continuará con el programa de dosificación especificado en el protocolo en el SoA (figura 2).

3.5.2. Medicamentos y terapias no permitidos

Los siguientes medicamentos y terapias concomitantes
10 están prohibidos en este estudio.

- Mitoxantrona
- Rituximab u otros productos biológicos tales como tocilizumab
- Terapias inmunomoduladoras, incluyendo interferón
15 beta-1b; interferón beta-1a, acetato de glatiramero, natalizumab, alemtuzumab, dimetilfumarato, teriflunomida, siponimod y fingolimod.
- IVIg para la prevención de recaídas
- PE para la prevención de recaídas

20 3.6. Modificación de la dosis

No se permite la modificación de la dosis en este estudio.

3.7. Intervención tras la finalización del estudio

Ravulizumab no se proporciona a los pacientes después
25 de la última dosis programada (figuras 2 y 3). Todos los pacientes son objeto de un seguimiento de seguridad durante 8 semanas adicionales después de la última dosis del fármaco del estudio o de la interrupción anticipada.

4. INTERRUPCIÓN DEL FÁRMACO DEL ESTUDIO E INTERRUPCIÓN O RETIRADA POR PARTE DEL PACIENTE

4.1. Interrupción del fármaco del estudio

En raras ocasiones, puede ser necesario que un paciente interrumpa permanentemente (interrupción definitiva) el fármaco del estudio. Si el fármaco del estudio se interrumpe definitivamente, el paciente permanecerá en el estudio para ser evaluado en el seguimiento de seguridad. Véase el SoA (figuras 2 y 3) para conocer los datos que deben recopilarse en el momento de la interrupción del fármaco del estudio y del seguimiento, así como cualquier otra evaluación que deba completarse.

Se considera que los pacientes deben interrumpir el fármaco del estudio si se produce alguno de los siguientes hechos durante el estudio:

- reacción de hipersensibilidad grave;
- infección grave no controlada;
- uso de medicamentos no permitidos, tal y como se define en la sección 3.5.2
- gestación o gestación planificada; o
- el patrocinador o el investigador lo consideran necesario para el paciente.

4.2. Interrupción/retirada del estudio por parte del paciente

Se debe hacer todo lo posible para garantizar que los pacientes estén dispuestos a participar en el estudio antes de llevar a cabo los procedimientos de selección. El personal del estudio debe notificar al patrocinador y al monitor de su centro todas las retiradas del ensayo lo antes posible. El motivo de la interrupción por parte del

paciente se registra en los documentos de origen y en el eCRF.

- Un paciente puede retirarse del estudio en cualquier momento a petición propia, o puede ser retirado en cualquier momento a criterio del investigador por razones de seguridad, cumplimiento de la conducta o administrativas. Se espera que esto sea poco común.

- En el momento de interrumpir el estudio, si es posible, se llevará a cabo una visita de interrupción anticipada, tal y como se muestra en el SoA (figura 2). Los pacientes que interrumpen el tratamiento antes de tiempo son objeto de un seguimiento de seguridad durante 8 semanas más y de cualquier otra evaluación que necesite completarse.

- El paciente interrumpe el fármaco de estudio como el estudio de forma permanente en ese momento.

- Si el paciente retira su consentimiento para la divulgación de información futura, el patrocinador podrá conservar y seguir utilizando los datos recogidos antes de dicha retirada de consentimiento.

4.3. Ilocalizable

Si un paciente no regresa, o no está disponible, para una visita programada dentro de la ventana de visita aceptable (figura 2), el personal del estudio del centro hará un intento razonable de ponerse en contacto con el paciente para determinar la razón por la que ha faltado a la cita.

Los pacientes que no regresen a una visita programada serán contactados por el personal del estudio del centro para determinar la razón por la que faltaron a la cita.

Como es vital obtener la información de la visita perdida de cualquier paciente para asegurar que la cita perdida no se debe a un AE o a una posible recaída, se hará todo lo posible para llevar a cabo los procedimientos de

5 seguimiento de seguridad especificados en el protocolo.

En la circunstancia excepcional de que un paciente no pueda o no acuda al lugar del estudio para la exploración, se le indicará que acuda a su neurólogo o médico del centro participante. En este caso, si es posible, el médico a

10 cargo del tratamiento o la persona designada se pondrá en contacto con el neurólogo o médico del centro para obtener toda la información posible sobre el estado médico y neurológico del paciente, y proporcionarle orientación

clínica, si es necesario. El centro del estudio obtendrá
15 los expedientes clínicos pertinentes como documentación de la exploración del médico del centro, e introducirá los datos pertinentes en el formulario de visita de evaluación de recaídas o en el formulario de AE, según corresponda.

Se considera que un paciente es ilocalizable si no
20 regresa de manera repetida a las visitas programadas y no puede contactar desde el centro del estudio.

Se tomarán las siguientes medidas si un paciente no regresa a la clínica para una visita requerida del estudio:

- El centro intenta ponerse en contacto con el
25 paciente y reprogramar la visita perdida tan pronto como sea posible y aconsejar al paciente sobre la importancia de mantener el programa de visitas asignado y determinar si el paciente desea y/o debe continuar en el estudio.

- Antes de que un paciente se considere
30 ilocalizable, el investigador o la persona designada

hace todo lo posible para recuperar el contacto con el paciente (cuando sea posible, 3 llamadas telefónicas y, si es necesario, una carta certificada a la última dirección postal conocida del paciente o métodos locales equivalentes). Estos intentos de contacto se documentan en los expedientes clínicos del paciente.

- Si el paciente sigue sin poder localizarse, se le considerará como ilocalizable.

5. EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Los procedimientos del estudio y su calendario se resumen en el SoA (figura 2). No se permiten las exenciones o renunciaciones al protocolo. Los problemas de seguridad inmediatos se analizan con el patrocinador inmediatamente después de que se produzcan o se conozcan para determinar si el paciente debe recibir el fármaco del estudio. El cumplimiento de los requisitos del diseño del estudio, incluidos los especificados en el SoA es esencial y necesario para la realización del estudio. Todas las evaluaciones de selección se completan y revisan para confirmar que los posibles pacientes cumplen todos los criterios de elegibilidad. El investigador mantiene un registro de selección para anotar los detalles de todos los pacientes seleccionados y para confirmar la elegibilidad o registrar las razones de los no seleccionados en el proceso de selección, según sea el caso. Los procedimientos realizados como parte del control clínico habitual del paciente (por ejemplo, recuento sanguíneo) y obtenidos antes de la firma del ICF pueden utilizarse a efectos de selección o de referencia, siempre que los procedimientos cumplan los criterios especificados en el protocolo y se realicen en el plazo definido en el SoA.

5.1. evaluaciones y procedimientos generales

5.1.1. Consentimiento informado

El investigador o la persona cualificada designada obtiene un formulario de consentimiento informado firmado y
5 fechado de cada paciente antes de realizar cualquier procedimiento del estudio. Se debe hacer todo lo posible para garantizar que los pacientes estén dispuestos a participar en el ensayo antes de realizar los procedimientos de selección.

10 5.1.2. Médico a cargo del tratamiento

El médico a cargo del tratamiento es el investigador principal (PI, por sus siglas en inglés)/subinvestigador del estudio que es responsable del control general del paciente, incluyendo la evaluación de la elegibilidad del
15 paciente, la supervisión de la administración del fármaco del estudio, el registro y tratamiento de los AE y la monitorización de las evaluaciones de seguridad.

En el momento de una recaída, el médico a cargo del tratamiento realiza una exploración neurológica completa y
20 determina si los síntomas y signos del paciente cumplen con los criterios de una recaída asociada al ensayo (sección 5.2.3.2). También pueden tratar la recaída del paciente según el régimen de tratamiento de recaída asociada al ensayo recomendado. En última instancia, el tratamiento y
25 las opciones de tratamiento para la recaída asociada al ensayo, así como cualquier cambio en las IST tras una recaída asociada al ensayo, quedan a criterio del médico a cargo del tratamiento.

5.1.3. Historial médico e historial de NMOSD

El investigador revisa el historial y el diagnóstico del paciente y documenta lo siguiente en la visita de selección:

- 5 • La fecha de diagnóstico de NMOSD, así como las imágenes de resonancia magnética (MRI) anteriores que contribuyen al diagnóstico. Confirmación del diagnóstico de NMOSD según los criterios del panel internacional para el diagnóstico de NMO (IPND, por
10 sus siglas en inglés) (sección 7.1), incluyendo los criterios específicos que el paciente cumple para el diagnóstico. Sólo serán elegibles para participar los pacientes que sean Ab anti-AQP4 positivos y que cumplan los criterios de IPND de 2015.
- 15 • Se registrará toda la información disponible sobre las recaídas que se produzcan antes de la selección y que cumplan la definición de recaída histórica del protocolo (sección 5.2.3.1), incluyendo
 - o El número de recaídas (fechas de aparición)
 - 20 o La presentación clínica de cada recaída (por ejemplo, neuritis óptica [ON], mielitis transversa [TM], tronco cerebral, área postrema u otra)
 - o Tratamientos y pautas posológicas agudos y de
25 mantenimiento, y
 - o Cualquier medida de discapacidad, tal como las puntuaciones de EDSS.

5.1.4. Profilaxis con vacunas y antibióticos

30 Como ocurre con cualquier antagonista del complemento terminal, el uso de ravulizumab aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección meningocócica (N.

meningitidis). Para reducir el riesgo de infección meningocócica, todos los pacientes se vacunan contra las infecciones meningocócicas en los 3 años anteriores o en el momento de iniciar con el fármaco del estudio.

- 5 • Los pacientes que inicien el fármaco del estudio menos de 2 semanas después de recibir la vacuna antimeningocócica deben recibir los antibióticos profilácticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.
- 10 • Los pacientes se vacunan o revacunan según las pautas nacionales de vacunación vigentes o la práctica del centro para el uso de vacunas con inhibidores del complemento (por ejemplo, eculizumab, ravulizumab).
- Se recomiendan las vacunas contra los serotipos
15 A, C, Y, W135 y B, cuando estén disponibles, para prevenir los serotipos meningocócicos patógenos comunes.
- La vacunación puede no ser suficiente para
20 prevenir la infección meningocócica. Se tiene en cuenta la pauta oficial y la práctica del centro sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.
- Todos los pacientes se someten a monitorización
25 para detectar signos tempranos de infección meningocócica, se evalúan inmediatamente si se sospecha de infección y se tratan con los antibióticos adecuados, si es necesario.

5.1.5. Criterios de inclusión/exclusión

Todos los criterios de inclusión (sección 2.1) y de exclusión (sección 2.2) se revisan por el investigador o la
30 persona cualificada designada para asegurar que el paciente califica para participar en el estudio. Tanto el

investigador como el patrocinador deben aprobar la elegibilidad del paciente antes de su inscripción.

5.1.6. Administración del fármaco del estudio

Esta sección describe la pauta posológica de los fármacos del estudio. En las visitas de dosificación programadas (figura 2), la administración del fármaco del estudio se realiza después de que se hayan completado todas las demás pruebas y procedimientos, excluyendo el muestreo de sangre posterior a la dosis para PK y C5 libre.

5.1.6.1. Ravulizumab

Los pacientes reciben una dosis de carga de ravulizumab basada en el peso mediante infusión IV el día 1, seguida de una dosis de mantenimiento basada en el peso el día 15 (tabla 3), y posteriormente una vez cada 8 semanas (q8w). La duración total del tratamiento es de hasta 4 años, cuando todos los pacientes completen el período de ampliación a largo plazo de 2 años o hasta que ravulizumab esté aprobado y/o disponible (según la normativa específica de cada país), lo que se produzca primero.

Dependiendo de cuándo se produzca una recaída, las visitas de dosificación programadas de ravulizumab pueden coincidir o no con la visita de evaluación de la recaída y/o las visitas de evaluación de la recaída de seguimiento. Las visitas de dosificación de ravulizumab continúan según lo programado durante el período de evaluación de la recaída.

Tabla 3. Dosis de Ravulizumab basadas en el peso.

	Peso corporal (kg)^a	Dosis (mg)
Dosis de carga	≥ 40 a < 60	2400
	≥ 60 a < 100	2700
	≥ 100	3000
Dosis de mantenimiento	≥ 40 a < 60	3000
	≥ 60 a < 100	3300
	≥ 100	3600

El régimen de dosis se basará en el peso corporal registrado en la última visita del estudio. Si el fármaco del estudio se prepara la noche anterior a una visita, se debe utilizar el peso de la visita más reciente del estudio.

5.1.6.2. Dosis complementaria

Durante el estudio, se permite PE/PP a criterio del médico a cargo del tratamiento para la recaída asociada al ensayo (sección 3.5.1.3). Si el PE/PP se administra en una visita sin dosis, como se especifica en el SoA (figura 2), se administrará una dosis complementaria en las 4 horas posteriores a la finalización del PE/PP, y se basará en la dosis de ravulizumab administrada más recientemente (tabla 4). Si se administra PE/PP en una visita de dosificación programada como se especifica en el SoA (figura 2), no se administrará una dosis complementaria de ravulizumab. Los pacientes recibirán su dosis habitual de ravulizumab (sección 5.1.6.1) entre 60-120 minutos después de que se complete el PE/PP (consúltese la sección 5.6.2 para conocer la recogida de muestras para PK y C5 libre durante la recaída asociada al ensayo).

Después de recibir la dosis complementaria, los pacientes deben continuar la infusión del fármaco del

estudio según el programa de dosificación especificado en el protocolo (figura 2).

Tabla 4. Dosis complementaria de ravulizumab administrada en visitas de dosificación no programadas después del tratamiento de PE/PP para la recaída asociada al ensayo.

Nombre de la dosis	Última dosis programada	Dosis complementaria (mg)
Dosis de carga	2400	1200
	2700	1500
	3000	1500
Dosis de mantenimiento	3000	1500
	3300	1800
	3600	1800

5.2. Evaluaciones de eficacia

5.2.1. Exploración neurológica

Se realiza una exploración neurológica general completa en las visitas programadas (figura 2) por el médico a cargo del tratamiento (sección 5.1.2) que es un investigador del estudio y que se ha capacitado debidamente como evaluador clínico, preferentemente el mismo médico a cargo del tratamiento, a lo largo de todo el estudio.

La exploración neurológica general completa incluye evaluaciones de los siguientes sistemas: estado mental, exploración del fondo de ojo, nervios craneales, reflejos tendinosos profundos, respuestas plantares, potencia/fuerza, sensibilidad, coordinación y marcha/equilibrio.

5.2.2. Tarjeta y evaluación de los síntomas de NMO

Antes de recibir la primera dosis del fármaco del estudio en la visita del día 1, los pacientes reciben una tarjeta de síntomas de NMO, en la que se enumeran los

posibles signos y síntomas de recaída de NMOSD y la información de contacto.

En cada visita a lo largo del estudio, el personal del estudio se asegura de que el paciente tenga la tarjeta de síntomas de NMO. El médico a cargo del tratamiento revisa y evalúa al paciente para detectar cualquier signo o síntoma que indique una recaída.

5.2.3. Recaída

5.2.3.1. Recaída histórica

Las recaídas históricas son las recaídas que se produjeron antes de la visita de selección, incluida la primera crisis de NMOSD. Para este protocolo, la recaída histórica se define como una nueva aparición de síntomas neurológicos o un empeoramiento de los síntomas neurológicos existentes con un cambio objetivo en la exploración neurológica (hallazgos clínicos o hallazgos de MRI, o ambos) que persiste durante más de 24 horas. Los acontecimiento que se producen en un intervalo de 30 días se consideran una recaída.

5.2.3.2. Recaída asociada al ensayo

5.2.3.2.1 Definición de recaída asociada al ensayo

Las recaídas asociadas al ensayo son crisis agudas que se producen durante el periodo de tratamiento del estudio. Para este protocolo, la recaída asociada al ensayo se define como una nueva aparición de síntomas neurológicos o un empeoramiento de los síntomas neurológicos existentes con un cambio objetivo (signo clínico) en la exploración neurológica que persiste durante más de 24 horas confirmado por el médico a cargo del tratamiento (sección 5.1.2). Los signos y síntomas deben atribuirse a NMOSD, *es decir*, no estar provocados por una causa identificable tal como una

infección, un ejercicio excesivo o una temperatura ambiente demasiado elevada. Los cambios aislados en la MRI u otra investigación por imágenes sin hallazgos clínicos relacionados no se consideran una recaída asociada al ensayo.

5.2.3.2.2 Evaluación de recaída asociada al ensayo

Las recaídas asociadas al ensayo se monitorizan a lo largo del estudio. El investigador o una persona cualificada designada revisa los signos y síntomas de una posible recaída con el paciente en detalle en cada visita.

A los pacientes se les instruye sobre los posibles signos y síntomas de recaída de NMOSD y se les indica que se pongan en contacto con el centro del estudio al primer signo o síntoma de una posible recaída.

Los pacientes se evalúan en las 24 horas posteriores (y no más tarde de 48 horas) a la notificación de los signos o síntomas que sugieren una posible recaída.

La evaluación de las recaídas asociadas al ensayo incluye lo siguiente:

- Exploración neurológica completa para determinar si los signos clínicos, síntomas y hallazgos de la exploración cumplen la definición de recaída asociada al ensayo
- Evaluación de la gravedad de la recaída basada en la OSIS (Sección 5.2.8; figura 8). Las puntuaciones de la subescala de agudeza visual (VA) de la OSIS se utilizan para clasificar la gravedad de la ON. Las puntuaciones de la subescala motora y las puntuaciones de la subescala sensorial de la OSIS se utilizan para clasificar la gravedad de la TM.

- Evaluación de los sistemas funcionales neurológicos basada en las puntuaciones del sistema funcional (FSS) e Kurtzke y el nivel de discapacidad basado en la puntuación EDSS (sección 5.2.4).

5 • Evaluación de la función deambulatoria utilizando el HAI (sección 5.2.7).

- Exploración oftalmológica que incluye la VA, la confrontación de los campos visuales (VF) y la visión del color (sección 5.2.9).

10 • Se realizan exploraciones por MRI +/- gadolinio y/o tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) para evaluar una posible recaída determinada por el investigador (sección 5.2.10).

15 • Pruebas adicionales y la evaluación de seguimiento según lo especificado en el SoA (figura 3)

5.2.3.2.3 Tratamiento para recaída asociada al ensayo

En el momento en que se sospecha una recaída, el médico a cargo del tratamiento (sección 5.1.2) realiza una exploración neurológica completa para determinar si el

20 paciente está experimentando una recaída asociada al ensayo. Si el médico a cargo del tratamiento determina que el acontecimiento es una recaída asociada al ensayo, el tratamiento para la recaída, así como cualquier cambio en las IST después de la recaída, quedan a criterio del

25 investigador.

El tratamiento normalizado recomendado para la recaída asociada al ensayo se proporciona en la sección 3.5.1.

Consúltese la sección 5.1.6 para la administración de la dosis complementaria de ravulizumab en una recaída

30 asociada al ensayo.

5.2.3.2.4 Seguimiento de recaída asociada al ensayo

Las visitas de evaluación de recaída para monitorizar el curso de la recaída se realizan según el calendario especificado en el SoA (figura 3). Las visitas de
5 seguimiento de evaluación de recaída adicionales (no programadas) fuera de los puntos de tiempo especificados se realizan a criterio del investigador o del subinvestigador.

Tras una recaída, un paciente puede continuar en el ensayo si el paciente y el investigador/subinvestigador
10 deciden que es apropiado seguir recibiendo el fármaco del estudio.

Todos los informes de posibles recaídas y las medidas adoptadas para la posible recaída se documentan en los documentos de origen del paciente y se registran en el
15 eCRF.

5.2.3.2.5 Adjudicación de recaída asociada al ensayo

El comité de adjudicación de recaídas (RAC, por sus siglas en inglés) revisa de forma independiente las recaídas asociadas al ensayo, y está formado por médicos
20 con experiencia en NMOSD que realizan revisiones independientes de todas las recaídas asociadas al ensayo. El Comité decide por mayoría de votos si cada recaída asociada al ensayo notificada cumple los criterios objetivos de una recaída asociada al ensayo. Un reglamento
25 separado documenta todos los criterios y procedimientos de adjudicación para este estudio.

5.2.4 Escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS)

La EDSS de 10 puntos de Kurtzke (sección 7.2) se utiliza ampliamente y se acepta como una herramienta válida
30 para cuantificar la discapacidad y monitorizar los cambios en la discapacidad a lo largo del tiempo (Kurtzke, J.,

Neurology, 33:1444-52, 1983). La escala de EDSS varía de 0 a 10.0 en incrementos de 0.5 unidades.

5.2.4.1. Escala de estado de discapacidad ampliada

La puntuación total de la EDSS viene determinada por 2 factores: la marcha y la FSS (sección 5.2.4.2), como se describe a continuación:

- Las puntuaciones de la EDSS inferiores a 4.0 se determinan únicamente mediante la FSS.
- Las personas con puntuaciones de EDSS de 4.0 o más pueden tener algún grado de deterioro de la marcha.
- Las puntuaciones de EDSS entre 4.0 y 9.5 se determinan tanto por la capacidad de marcha como por la FSS.

5.2.4.2. Puntuaciones de sistema funcional

Un sistema funcional (FS) representa una red de sistemas neuronales responsables de tareas/funciones particulares. La EDSS asigna una puntuación de gravedad al estado clínico del paciente mediante una FSS que evalúa la disfunción en los siguientes 8 FS (sección 7.2). La FS de los sistemas funcionales de 1 a 7 se puntúan en una escala de 0 (bajo nivel de problemas) a 5 o 6 (alto nivel de problemas) para reflejar mejor el nivel de discapacidad observado clínicamente. La categoría "otros" consiste en cualquier otro hallazgo neurológico atribuido a NMOSD y es dicotómica, con 0 como ninguno y 1 como cualquiera presente.

5.2.4.3. Evaluador de EDSS y FSS

La EDSS y la FSS se administran en persona por un evaluador capacitado. El evaluador de la EDSS realiza una exploración neurológica completa de Kurtzke y documenta la

escala de la EDSS y la FSS. Se aplican las siguientes reglas:

- El evaluador de la EDSS no será el PI y no podrá participar directamente en el control del paciente del ensayo. Cuando sea posible, el evaluador de la EDSS debe ser un médico. Si se utiliza un evaluador de la EDSS que no sea médico (por ejemplo, un personal de enfermería), el evaluador debe estar aprobado por el patrocinador antes de realizar las evaluaciones.

- El evaluador de la EDSS permanece sin conocer todos los demás datos del estudio, así como a todos los demás datos clínicos del paciente.

- El evaluador de la EDSS que no conoce los datos es responsable de realizar las evaluaciones de la EDSS a lo largo de todo el estudio, incluso en el momento de una recaída. Cuando es posible, el mismo evaluador que no conoce los datos realiza la EDSS para cada paciente en las visitas especificadas en el SoA.

- El evaluador de la EDSS realizó una exploración neurológica completa de Kurtzke, como se describe en la sección 7.2, y documentó las puntuaciones de los sistemas funcionales (FSS) y la puntuación de la EDSS (Kurtzke, 1983).

Para conocer los requisitos específicos de la cualificación del evaluador de la EDSS, consúltese el material de capacitación proporcionado por el patrocinador. Consúltese la Tabla 5 para conocer las funciones y responsabilidades del investigador y del evaluador de la EDSS.

Tabla 5. Funciones y responsabilidades del investigador/médico a cargo del tratamiento y del evaluador

de la EDSS.

Médico a cargo del tratamiento	Evaluador de la EDSS
En puntos temporales especificados por el protocolo:	En puntos temporales especificados por el protocolo:
• Determinar la elegibilidad del paciente para el estudio	• Evaluación neurológica de Kurtzke
• Control general del paciente durante el estudio, incluyendo la administración del fármaco del estudio y las evaluaciones de seguridad.	• Documento de FSS • Registro de la puntuación de la EDSS
En el momento de la recaída:	En el momento de la recaída:
• Evaluación inicial del paciente • Hacer que el evaluador de la EDSS registre la puntuación de FSS y EDSS³ • Realizar una exploración neurológica completa • Determinar si el paciente ha experimentado una recaída durante el ensayo • Determinar la gravedad de la recaída mediante OSIS • Evaluar la VA,^a la confrontación de los campos visuales y la visión del color⁸ • Evaluar la deambulaci3n mediante HAI^a • Hacer que el paciente, complete la EQ-5D y SF-36 • Tratar la recaída	• Realizar la evaluaci3n neurol3gica de Kurtzke • Documento de FSS • Registro de la puntuaci3n de la EDSS

EDSS = Escala de estado de discapacidad ampliada; EQ-5D = Calidad de vida de 5 dimensiones euro; FSS = puntuaci3n de sistema funcional; HAI = índice de deambulaci3n de Hauser; OSIS = puntuaci3n de deterioro 3ptico espinal; SF-36=encuesta de salud abreviada; VA = agudeza visual.

^a Puede realizarse por el investigador o una persona designada.

5.2.5. EuroQoL de 5 dimensiones (EQ-5D)

La calidad de vida euro (EQ-5D) (Figura 5) es un instrumento normalizado y evaluado por el propio paciente para medir la QoL relacionada con la salud, que se ha utilizado en una amplia gama de afecciones de salud, incluyendo NMOSD (Schrag, A. *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 69:67-73, 2000). El EQ-5D consta de 2 páginas: el sistema descriptivo del EQ-5D y la escala visual analógica del EQ (EQ VAS, por sus siglas en inglés) (figura 5). El EQ-5D se administra antes de otros procedimientos del estudio en cada visita.

5.2.5.1. Sistema descriptivo de EQ-5D

El sistema descriptivo es una escala de 5 componentes que incluye movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada nivel se clasifica en una escala que describe el grado de problemas en esa área.

5.2.5.2. Escala analógica visual de EQ

La VAS de EQ-5D es una escala de estado de salud general en la que el paciente selecciona un número entre 0-100 para describir el estado de su salud, siendo 100 el "mejor estado de salud que pueda imaginar" y 0 el "peor estado de salud que pueda imaginar".

Esta información puede utilizarse como medida cuantitativa de los resultados de salud según la opinión de los encuestados. Los estudios publicados anteriormente por los miembros del grupo EuroQol muestran pruebas preliminares de la viabilidad, fiabilidad y validez del instrumento.

5.2.6. Encuesta de salud abreviada (SF-36)

La SF-36 es un informe de 36 ítems facilitado por los pacientes sobre la calidad de vida relacionada con la salud (Stewart, A. L., & Ware, J. E., Jr. (Eds.). (1992).

5 Measuring functioning and well-being: The medical outcomes study approach. Durham, NC: Duke University Press.; Ware, J. E., Jr. (1988). How to score the revised MOS short-form health scales. Boston: Institute for the Improvement of Medical Care and Health, New England Medical Center.).

10 Contiene 8 subescalas que miden diferentes dominios de la calidad de vida relacionada con la salud: actividad física, limitaciones de rol por problemas físicos, dolor corporal, percepciones generales de salud, vitalidad, actividad social, limitaciones de rol por problemas emocionales y

15 salud mental. Las dos puntuaciones resumidas son el sumario del componente físico y el sumario del componente mental. No existe una única puntuación global para la SF-36.

5.2.7. Índice de deambulación de Hauser (HAI)

El HAI es una escala de clasificación creada para

20 evaluar la movilidad mediante la valoración del tiempo y el grado de asistencia necesarios para caminar 25 pies (8 metros) (figura 7). El médico a cargo del tratamiento o una persona designada con la capacitación adecuada realiza la prueba de HAI en las visitas especificadas en el protocolo

25 (figura 3), como se describe brevemente a continuación.

- Se pide a los pacientes que caminen un recorrido marcado de 25 pies (8 metros) lo más rápido y seguro posible.
 - El examinador registra el tiempo y el tipo de
- 30 ayuda (por ejemplo, bastón, andador, muletas) que se

necesita. La escala de valoración también tiene categorías para los pacientes que no pueden caminar.

Aunque se cronometra la marcha del paciente, el tiempo no se usa directamente, sino que se utiliza junto con otros factores para calificar al paciente en una escala ordinal con 11 gradaciones (Bethoux, F. and Bennett, S., *Int. J. Care*, 13:4-14, 2011). Esta evaluación se realiza para todos los pacientes de este estudio.

5.2.8. Puntuación de deterioro óptico espinal (OSIS)

La OSIS es un sistema de puntuación para evaluar la gravedad de una recaída (figura 8). Las puntuaciones de la subescala de agudeza visual de la OSIS se utilizan para clasificar la gravedad de la ON. Las puntuaciones de la subescala motora y las puntuaciones de la subescala sensorial de la OSIS se utilizan para clasificar la gravedad de la TM. El médico a cargo del tratamiento evalúa la OSIS al inicio y en el momento de la recaída asociada al ensayo. En la sección 5.2.3.2 se ofrecen más instrucciones sobre la evaluación de la OSIS en la recaída asociada al ensayo.

5.2.9. Exploración oftalmológica

5.2.9.1. Confrontación de los campos visuales

El médico a cargo del tratamiento evalúa la confrontación de los VF. Es fundamental para estas evaluaciones que se conozca el estado oftalmológico inicial para que los cambios en la exploración puedan utilizarse para evaluar la ON previa o en curso. Los escotomas centrales son comunes en los pacientes que experimentan ON; sin embargo, los déficits del campo visual pueden presentarse con un amplio espectro de patrones (Keltner, J. *et al.*, *Am. J. Ophthalmol.*, 128:543-53, 1999).

5.2.9.2. Visión del color

El médico a cargo del tratamiento o cualquier otra persona debidamente capacitada evalúa la visión del color, utilizando placas de Ishihara. La pérdida de la visión del color puede ser un marcador de ON y, por lo tanto, es una importante herramienta de evaluación en NMOSD.

5.2.9.3. Agudeza visual

La agudeza visual suele verse afectada por la ON, progresando en un periodo de horas a días. La carta de anillos Landolt C se utiliza para evaluar la AV.

La Landolt C consiste en un anillo que tiene un hueco, por lo que su aspecto es similar al de la letra C. El hueco puede estar en varias posiciones (normalmente a la izquierda, a la derecha, abajo, arriba y las posiciones intermedias de 45°) y la tarea de la persona examinada es decidir en qué lado está el hueco. El tamaño de la C y su hueco se reducen hasta que el paciente comete una tasa de errores determinado. El ángulo mínimo perceptible del hueco se toma como medida de la agudeza visual.

El médico a cargo del tratamiento o una persona designada con la capacitación adecuada realiza la prueba de VA en las visitas especificadas en el protocolo (figura 3), como se describe a continuación.

- La prueba se realiza a una distancia patrón, normalmente 6 metros o 20 pies.
- La tabla de Landolt se registra normalmente como distancia de relación de agudeza (6 metros o 20 pies), por lo que para una AV normal se registrará como 20/20 o 6/6. A veces se introduce como el denominador de la fracción de Landolt (en EE.UU.) o como un decimal (ex-US).

- La prueba se realiza siempre con la mejor corrección posible (por ejemplo, usando gafas) según sea necesario y cada ojo se examina de forma independiente.

5 5.2.10 Obtención de imágenes por resonancia magnética y tomografía de coherencia óptica

Se realiza una MRI inicial del cerebro, la columna cervical y la columna torácica (el contraste es opcional) y exploraciones de OCT. Pueden concederse excepciones (por ejemplo, si se dispone de un resultado histórico reciente para el estudio) si lo aprueba el monitor médico de Alexion.

En el momento de la recaída, se realiza una MRI del cerebro, de la columna cervical y/o de la columna torácica (el contraste es opcional) y/o una OCT para evaluar una posible recaída a criterio del investigador cuando se considere clínicamente relevante.

Las evaluaciones de seguimiento se realizan inmediatamente después de la recaída asociada al ensayo si el investigador decide que están indicadas (sección 5.2.3).

5.3. Evaluaciones de seguridad

Los puntos de tiempo planificados para todas las evaluaciones de seguridad se proporcionan en el SoA (figuras 2 y 3).

25 5.3.1. Exploraciones físicas

Una exploración física completa incluye, como mínimo, la evaluación de los siguientes órganos/sistemas corporales: piel, cabeza, orejas, ojos, nariz, garganta, cuello, ganglios linfáticos, pulso, tórax, corazón, abdomen, extremidades y aparato locomotor. Una exploración física específica incluye, como mínimo, una exploración

pertinente del sistema corporal basado en el juicio del investigador y en los síntomas del paciente.

Los investigadores prestan especial atención a los signos clínicos relacionados con enfermedades graves anteriores. En aras de la coherencia, se hace todo lo posible para que la exploración física se realice por el mismo personal del estudio cualificado en cada visita del estudio. Se pueden realizar exploraciones físicas adicionales según las indicaciones médicas durante el estudio a criterio del investigador.

5.3.2. Altura y peso

El peso corporal se mide en libras o kilogramos. La altura se mide en pulgadas o centímetros.

5.3.3. Constantes vitales

Se evalúan la temperatura oral ($^{\circ}\text{C}$ o $^{\circ}\text{F}$), la frecuencia del pulso, la frecuencia respiratoria (RR, por su siglas en inglés) y la presión arterial (BP, por sus siglas en inglés) sistólica y diastólica (mm de Hg). Las mediciones de la presión arterial y el pulso se evalúan sentados con un dispositivo completamente automatizado. Las técnicas manuales se utilizan solamente si no se dispone de un dispositivo automatizado. Las mediciones de la presión arterial y del pulso van precedidas de al menos 5 minutos de descanso para el paciente en un entorno tranquilo y sin distracciones (por ejemplo, televisión, teléfonos móviles). Lo ideal es utilizar el mismo brazo para cada paciente para las mediciones.

5.3.4. Electrocardiogramas

Se realiza un ECG simple de 12 derivaciones en las visitas especificadas por el protocolo en el SoA (figuras 2 y 3) utilizando una máquina de ECG para obtener la

frecuencia cardíaca y las medidas de los intervalos PR, QRS, QT y QTc. Los pacientes permanecen en posición supina durante aproximadamente 5-10 minutos antes de la recogida del ECG y permanecen en posición supina pero despiertos durante la recogida del ECG. El investigador o la persona cualificada designada es responsable de revisar el ECG para evaluar si el ECG está dentro de los límites normales y determinar la importancia clínica de los resultados. Estas evaluaciones se registran en los documentos de origen y en el eCRF.

5.3.5. Tarjeta de seguridad del paciente

Antes de la primera dosis del fármaco del estudio, se proporciona a los pacientes del estudio una tarjeta de seguridad para que la lleven consigo en todo momento. La tarjeta se proporciona para aumentar la concienciación de los pacientes sobre el riesgo de infecciones, especialmente la infección meningocócica, y para promover el rápido reconocimiento y la revelación de cualquier signo o síntoma potencial de infección que experimenten los pacientes del estudio durante el transcurso del mismo, así como para informar a los pacientes sobre las medidas que deben tomar si experimentan signos o síntomas de infección.

En cada visita a lo largo del estudio, el personal del estudio se asegura de que el paciente tenga la tarjeta de seguridad del paciente.

5.3.6. Revisión de medicamentos anteriores y concomitantes

Es importante que los investigadores o una persona cualificada revisen cada medicamento que el paciente esté tomando antes de comenzar el estudio y en cada visita.

5.3.6.1. Medicamentos anteriores

Se registrarán en el eCRF del paciente los medicamentos y/o vacunas anteriores (incluidas las vitaminas, los preparados de hierbas y los comentados en la sección 2.2 de los criterios de exclusión) y los procedimientos (cualquier intervención terapéutica, como cirugía/biopsia o fisioterapia) que el paciente tome o se someta en los 30 días anteriores al inicio de la selección o durante el periodo de selección antes de la primera dosis de ravulizumab, así como cualquier vacuna meningocócica administrada en los últimos 3 años. Además, se recogerán todos los medicamentos o terapias que se hayan utilizado alguna vez para la prevención de recaídas o el tratamiento agudo de NMOSD (incluidos los esteroides) antes de la primera dosis de ravulizumab.

5.3.6.2. Medicaciones concomitantes

El uso de medicamentos y terapias no farmacológicas concomitantes (sección 6.5) se evalúa durante el estudio. En cada visita, se pregunta a los pacientes sobre cualquier medicación nueva o terapias no farmacológicas o cambios en las medicaciones y terapias no farmacológicas concomitantes desde la última visita. Los medicamentos y las terapias no farmacológicas concomitantes se registran en los documentos de origen y en el eCRF del paciente.

5.3.7. Evaluaciones del laboratorio de seguridad clínica

El investigador revisa el informe de laboratorio, documenta esta revisión y registra cualquier cambio clínicamente relevante que se produzca durante el estudio en la sección de AE del CRF. Los informes de laboratorio se archivan con los documentos de origen. Los resultados anormales de laboratorio clínicamente significativos son

aquellos que no están asociados con la enfermedad subyacente, a menos que el investigador considere que son más graves de lo esperado para la afección del paciente.

Todas las pruebas de laboratorio con valores considerados anormales clínicamente significativos durante la participación en el estudio o en las 8 semanas siguientes a la última dosis del fármaco del estudio se repiten hasta que los valores vuelvan a la normalidad o al valor inicial o dejen de considerarse clínicamente significativos por el investigador o el monitor médico. Si dichos valores no vuelven a la normalidad/valor inicial en un período de tiempo que el investigador considere razonable, se identificará la etiología y se notificará al patrocinador. Todas las evaluaciones de laboratorio requeridas por el protocolo, tal y como se definen en el Apéndice 2, se realizan según el manual de laboratorio y el SoA. Si los valores de laboratorio de las evaluaciones de laboratorio no especificadas en el protocolo y realizadas en el laboratorio del centro de la institución requieren un cambio en el tratamiento del paciente o son considerados clínicamente significativos por el investigador (por ejemplo, o un AE o una modificación de la dosis), entonces los resultados se registran en el CRF.

5.3.8. Monitorización del riesgo de ideas y conducta suicidas

Como el fármaco del estudio se está evaluando para una indicación neurológica, los pacientes que se están tratando con el fármaco del estudio se monitorizan apropiadamente y se observan de cerca para detectar ideas o conducta suicidas o cualquier otro cambio inusual en la conducta,

especialmente al principio y al final del curso del fármaco del estudio, o en el momento de los cambios de dosis.

La evaluación inicial de las ideas y conducta suicidas, así como las ideas y la conducta suicidas emergentes por la intervención, se monitorizan durante este estudio utilizando la escala Columbia de clasificación de la gravedad suicida (C-SSRS).

Hay 2 tipos de evaluaciones C-SSRS que se realizan durante el estudio: C-SSRS inicial (figura 10) y C-SSRS desde la última visita (figura 11). La C-SSRS es realizada por el médico a cargo del tratamiento o una persona designada con la capacitación adecuada en las visitas especificadas en el SoA para asegurar que los pacientes que están experimentando pensamientos o conductas suicidas se reconocen correctamente y se tratan adecuadamente o se derivan para una evaluación adicional. Se permiten evaluaciones adicionales de C-SSRS según sea necesario.

5.4. Acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves

Los acontecimientos adversos se notifican al investigador por el paciente (o, cuando sea adecuado, por un cuidador, un sustituto o el representante legalmente autorizado del paciente).

El investigador y cualquier persona designada cualificada son responsables de detectar, documentar y registrar los acontecimientos que cumplan con la definición de un AE o SAE y sigue siendo responsable del seguimiento de los AE que sean graves, que se consideren relacionados con el fármaco del estudio o con los procedimientos del estudio, o que hagan que el paciente interrumpa el

tratamiento con el medicamento del estudio (véase la sección 4).

Para este ensayo, la información sobre las recaídas que no cumplen los criterios de SAE se registra en los documentos de origen y en el eCRF como parte de las visitas de evaluación de recaídas y no se notifica como AE.

5.4.1. Periodo de tiempo y frecuencia de recogida de información sobre acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves

Todos los AE y SAE se recogen desde la firma del CIF hasta la última visita en los puntos de tiempo especificados en el SoA (figura 2 y 3).

Todos los SAE se registran y se notifica al patrocinador o a la persona designada inmediatamente y en ningún caso se superan las 24 horas, como se indica en las figuras 2 y 3. El investigador presentará cualquier dato actualizado de los SAE al patrocinador en las 24 horas posteriores a su conocimiento.

Los investigadores no están obligados a buscar activamente AE o SAE después de la conclusión de la participación en el estudio. Sin embargo, si el investigador se entera de cualquier SAE, incluyendo una muerte, en cualquier momento después de que un paciente haya sido dado de alta del estudio, y considera que el evento está razonablemente relacionado con el fármaco del estudio o con la participación en el estudio, el investigador debe notificarlo inmediatamente al patrocinador.

5.4.2. Método de detección de AE y SAE

Se tendrá cuidado de no introducir sesgos en la detección de AE y/o SAE. El método preferido para indagar

sobre las apariciones de AE es el interrogatorio verbal en abierto y no dirigido al paciente.

5.4.3. Seguimiento de AE y SAE

Tras el informe inicial de AE/SAE, el investigador
5 debe realizar un seguimiento proactivo de cada paciente en las visitas/contactos posteriores. Todos los AE y SAE de interés especial (AESI; como se define en la sección 5.4.6), se someten a seguimiento hasta su resolución, estabilización, el evento se explica de otra manera, o el
10 paciente es ilocalizable (como se define en la sección 4.3). Se hace todo lo posible para llevar a cabo los procedimientos de seguimiento de seguridad especificados en el protocolo.

5.4.4. Requisitos reguladores de notificación de SAE

15 La pronta notificación de un SAE por parte del investigador al patrocinador es esencial para que se cumplan las obligaciones legales y las responsabilidades éticas con respecto a la seguridad de los pacientes y la seguridad de un fármaco de estudio en investigación
20 clínica.

El patrocinador tiene la responsabilidad legal de notificar tanto a la autoridad reguladora local como a otras agencias reguladoras sobre la seguridad de un fármaco de estudio en investigación clínica. El patrocinador cumple
25 con los requisitos reguladores específicos de cada país relativos a la notificación de la seguridad a la autoridad reguladora, a las juntas de revisión institucional (IRB, por sus siglas en inglés)/comités de ética independientes (IEC, por sus siglas en inglés) y a los investigadores.

30 Las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas (SUSAR, por sus siglas en inglés) se notifican

según los requisitos reguladores locales y la política del patrocinador y se envían a los investigadores según sea necesario.

Un investigador que reciba un informe de seguridad del investigador que describa un SAE u otra información de seguridad específica (por ejemplo, un sumario o un listado de SAE) del patrocinador, lo revisa y después lo archiva junto con el manual del investigador y lo notifica a IRB/IEC, si corresponde según los requisitos locales.

5.4.5. Embarazo

La prueba de embarazo se realiza en todas las WOCBP en los puntos de tiempo especificados por el protocolo en el SoA (figuras 2 y 3). También se pueden realizar pruebas de embarazo (orina o suero) en cualquier momento del estudio a criterio del investigador.

Se requiere una prueba de embarazo negativa para WOCBP antes de la administración del fármaco del estudio. Se aplican las siguientes reglas:

- Los detalles de todos los embarazos de las pacientes y, si se indica, de las parejas femeninas de los pacientes masculinos se recogen después del inicio del fármaco del estudio y hasta la finalización del embarazo.

- Si se notifica un embarazo, el investigador informará al patrocinador en las 24 horas posteriores a su conocimiento.

- Los resultados anormales de embarazo (por ejemplo, aborto espontáneo, muerte fetal, mortinato, anomalías congénitas, embarazo ectópico) se consideran SAE. El embarazo por sí solo no se considera un AE

Si una paciente se queda embarazada, el fármaco del estudio se interrumpirá inmediatamente y se notificará al

patrocinador. Cada embarazo se sigue hasta el final y se notifica al patrocinador el resultado.

5.4.6. Acontecimientos adversos de especial interés

Las infecciones meningocócicas se recogen como

5 acontecimientos adversos de especial interés (AESI).

5.5. Tratamiento de sobredosis

Para este estudio, cualquier dosis del fármaco del estudio superior a la especificada en el protocolo se considera una sobredosis.

10 La sobredosis accidental sin asociación con anomalías de laboratorio o síntomas clínicos no se considera un AE. El investigador notifica la sobredosis en las 24 horas siguientes al patrocinador, independientemente de su asociación con o sin un AE.

15 El patrocinador no recomienda un tratamiento específico para una sobredosis.

En caso de sobredosis, el investigador:

- Se pondrá en contacto con el monitor médico inmediatamente.

20 • Monitorizará estrechamente al paciente para detectar cualquier AE/SAE.

- Obtendrá una muestra de plasma para el análisis de PK si lo solicita el monitor médico (se determina en cada caso).

25 • Documentará la cantidad de la dosis excesiva así como el momento de la sobredosis en el CRF.

Las decisiones relativas a las interrupciones de la dosis se tomarán por el investigador en consulta con el monitor médico, basándose en la evaluación clínica del
30 paciente.

5.6. Farmacocinética y farmacodinámica

Las muestras de sangre para la determinación de las concentraciones séricas del fármaco y las evaluaciones de la PD se recogerán antes y después de la administración del fármaco del estudio en los puntos de tiempo especificados en el SoA (figuras 2 y 3). Las muestras de líquido cefalorraquídeo (CSF) para las evaluaciones de PK y PD son opcionales en los puntos de tiempo especificados en el protocolo (figuras 2 y 3) y sólo se obtendrán de los pacientes que den su consentimiento para la recogida de CSF. Las instrucciones para la recogida y manipulación de las muestras biológicas se proporcionarán por el patrocinador. La fecha y la hora reales (hora del reloj de 24 horas) de cada muestra se registrarán en el eCRF y en el formulario de solicitud del laboratorio central. En el manual de laboratorio se ofrece información adicional sobre la recogida de muestras, incluidos los requisitos de volumen de sangre.

5.6.1 Recogida de muestras durante el periodo de estudio

Se recogerán muestras de sangre iniciales (B) y mínimas (T) para PK y PD previa a la dosis, en los 90 minutos anteriores a la administración del fármaco del estudio en las visitas especificadas en el SoA (sección 1.3). La muestra de sangre previa a la dosis puede extraerse a través del acceso venoso creado para la infusión de la dosis, antes de la administración de la dosis. Las muestras de sangre para PK y PD posteriores a la dosis (P) se recogerán después de la dosis, en los 120 minutos posteriores a la finalización de la infusión del fármaco del estudio. Las muestras de sangre posteriores a

la dosis se extraerán del brazo opuesto del paciente, que no se ha infundido. Las muestras de sangre en una visita sin dosis pueden recogerse en cualquier momento. En el caso de una visita no programada, la muestra de sangre para PK y PD se recogerá lo antes posible.

5.6.2 Recogida de muestras durante el periodo de estudio

La muestra de sangre para los análisis de PK y PD se recogerá en cualquier momento durante la visita de evaluación de recaída programada. Sin embargo, si el programa de recogida de muestras de sangre asociado a la recaída coincide con una recogida de muestras periódica especificada en el SoA (figuras 2 y 3), deberán seguirse las instrucciones para la recogida periódica de muestras para PK y PD durante el estudio (sección 5.6.1).

Durante la recaída asociada al ensayo, si el paciente recibe PE/PP y una dosis complementaria de ravulizumab en la visita de evaluación de recaída, se deben recoger 3 muestras de sangre para PK y PD en los siguientes intervalos:

1. Aproximadamente de 5 a 90 minutos antes del PE/PP
2. Después del PE/PP y antes de la infusión del fármaco del estudio
3. Al menos 60 minutos después de la finalización de la infusión del fármaco del estudio

Si un paciente recibe PE/PP en cualquier visita que no sea la visita de evaluación de recaída, se recogerán muestras de sangre para PK y PD inmediatamente antes y después de cada sesión de PE/PP. También se recogerá una muestra posterior a la dosis (por ejemplo, 1 hora después

de la finalización de la infusión del fármaco del estudio complementaria).

5.7. Genética

En este estudio no hay análisis genéticos especificados previamente.

5.8. Investigación de biomarcadores

5.8.1. Investigación de biomarcadores de exploración

Las muestras de sangre para la investigación de biomarcadores se recogerán de todos los pacientes en los puntos de tiempo especificados en el SoA (figura 2 y 3): Las muestras de CSF son muestras opcionales para la investigación de biomarcadores y solamente deben recogerse de pacientes que hayan dado su consentimiento para la recogida de muestras de CSF. Los biomarcadores que se medirán incluyen, pero sin limitación, evaluaciones de lo siguiente:

- Ab contra AQP4 en los puntos de tiempo especificados por el protocolo (SoA de la sección 1.3), incluso durante el período de evaluación de recaída (véase la sección 5.2.3.2 para más detalles).
- Productos del complemento
- Marcadores de neuroinflamación, tal como la interleucina 6 (IL-6)
- Marcadores de lesión neural, tal como la cadena ligera de neurofilamentos (NfL)

5.8.2. Investigación de biomarcadores futura

La recogida de muestras de ADN y ARN es opcional. Las muestras de sangre para ADN y ARN sólo deben tomarse de pacientes que den su consentimiento. Futuras pruebas de ADN y ARN en estas muestras que incluyen, pero sin limitación, genes candidatos específicos/análisis de todo el genoma.

Las muestras restantes de las pruebas farmacocinéticas, farmacodinámicas, de inmunogenicidad y de biomarcadores se almacenarán para futuras investigaciones de biomarcadores. Se pueden realizar análisis de variantes de biomarcadores que se cree que desempeñan un papel en la actividad/progresión de NMOSD o en la respuesta al tratamiento con ravulizumab. Estas muestras también pueden utilizarse para crear métodos, ensayos, pronósticos y/o diagnósticos complementarios relacionados con la diana del fármaco del estudio, el proceso de la enfermedad, las vías asociadas a la patología y/o el mecanismo de acción del fármaco del estudio.

Las muestras pueden almacenarse durante un tiempo máximo, según la normativa local, tras la última visita del paciente para el estudio, en un centro seleccionado por el patrocinador, para poder realizar nuevos análisis.

5.9. Evaluaciones de inmunogenicidad

Los anticuerpos antifármaco (ADA) contra ravulizumab se evaluarán en muestras de suero recogidas antes de la dosis (entre 5 y 90 minutos antes del inicio de la infusión del fármaco del estudio) de todos los pacientes según el SoA (figuras 2 y 3).

Además, en la visita final también deben recogerse muestras de suero de los pacientes que interrumpieron el fármaco del estudio o se dieron de baja del estudio.

Las muestras de suero se analizarán para detectar anticuerpos que se unen a ravulizumab y se notificará el título de las muestras confirmadas como positivas. Se pueden realizar otros análisis para verificar la estabilidad de los anticuerpos contra ravulizumab y/o

caracterizar adicionalmente la inmunogenicidad de ravulizumab.

La detección y caracterización de los anticuerpos contra ravulizumab se realizará mediante un método de ensayo validado por el patrocinador o bajo su supervisión. Las muestras pueden caracterizarse adicionalmente para determinar el título y la presencia de anticuerpos neutralizantes si se considera necesario. Las muestras pueden almacenarse durante un tiempo máximo, según la normativa local, tras la última visita del paciente para el estudio, en un centro seleccionado por el patrocinador, para poder realizar nuevos análisis de respuestas inmunitarias contra ravulizumab.

5.10. Utilización de recursos médicos y economía sanitaria

El investigador y el personal del centro de estudio recogerán en el CRF los datos de utilización de recursos médicos y de economía sanitaria, asociados a las reuniones médicas, para todos los pacientes a lo largo del estudio. Se excluyen los procedimientos, pruebas y las reuniones exigidas por el protocolo.

Los datos recogidos podrán utilizarse para realizar análisis económicos de exploración e incluirán:

- Número de intervenciones quirúrgicas y otros procedimientos seleccionados (en régimen de hospitalización y ambulatorio)
- Duración de la hospitalización
- Número y tipo de pruebas y procedimientos de diagnóstico y terapéuticos

6. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

6.1. Hipótesis estadísticas

El tiempo hasta la primera recaída asociada al ensayo se evaluará mediante la prueba del orden logarítmico; la hipótesis nula será que no hay diferencias en las curvas de supervivencia de los grupos de tratamiento con ravulizumab y con placebo. La hipótesis alternativa será que existe una diferencia entre las dos curvas de supervivencia y que la de ravulizumab es superior a la de placebo.

La ARR adjudicada se presentará con un intervalo de confianza (IC) del 95% para proporcionar una estimación de la tasa de ARR adjudicada para los pacientes tratados con ravulizumab. Aunque no se realizará una prueba de hipótesis formal de la ARR adjudicada, se espera que los pacientes tratados con ravulizumab tengan una ARR baja y que el límite superior del IC del 95% no exceda de 0.25 recaídas/paciente-año.

En el caso del HAI, la hipótesis nula será que las probabilidades de un mejor resultado son las mismas entre el grupo con ravulizumab y el grupo con placebo. La hipótesis alternativa será que existe una diferencia en las probabilidades de un mejor resultado entre los grupos de tratamiento y que ravulizumab tiene mayores probabilidades de un mejor resultado.

Para el índice EQ-5D y la EQ-5D VAS, la hipótesis nula será que no hay diferencia entre la distribución del brazo de ravulizumab y el brazo de placebo. La hipótesis alternativa será que existe una diferencia entre la distribución de los brazos de tratamiento y que ravulizumab es superior al placebo.

En el caso de EDSS, la hipótesis nula será que las probabilidades de un peor resultado son las mismas entre el grupo con ravulizumab y el grupo con placebo. La hipótesis alternativa será que existe una diferencia en las

5 probabilidades de un peor resultado entre los grupos de tratamiento y que las probabilidades de un peor resultado son mayores en el grupo con placebo.

6.2. Determinación del tamaño de la muestra

Este estudio es un estudio en abierto, externo y
10 controlado con placebo para evaluar ravulizumab en pacientes con NMOSD con el criterio de valoración primario de tiempo hasta la primera recaída asociada al ensayo adjudicada. El grupo de tratamiento con placebo del estudio NCT01892345 servirá de control externo.

15 Los supuestos sobre el tamaño de la muestra y el cálculo de la potencia para este estudio utilizando el criterio de valoración primario, el tiempo hasta la primera recaída, son los siguientes:

- Prueba del orden logarítmico para la comparación
20 de ravulizumab con placebo
- 47 pacientes en el grupo de tratamiento con placebo
- Potencia 90 %
- Nivel de significación bilateral del 5 %
- 25 • Tasa de abandono 2-10 %
- Tasa sin recaída del 92 % para el grupo con ravulizumab a los 12 meses
- Tasa sin recaída del 63 % para el grupo con placebo a los 12 meses

30 Con estos supuestos, un tamaño de muestra máximo de aproximadamente 55 pacientes en el grupo de tratamiento con

ravulizumab proporciona al menos un 90 % de potencia para detectar una diferencia de tratamiento en el tiempo hasta la primera recaída adjudicada positivamente.

6.3. Poblaciones para análisis

A efectos de análisis, se definen las siguientes poblaciones, como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Poblaciones para el análisis.

Población	Descripción
Conjunto de análisis completo (FAS)	Pacientes AU que reciben al menos 1 dosis del fármaco del estudio.
Conjunto de seguridad	Pacientes AU que reciben al menos 1 dosis del fármaco del estudio.
Según el conjunto de protocolo (PPS)	El FPS es un subconjunto del FAS, excluyendo a los pacientes con desviaciones importantes del protocolo. La población PP incluirá todos los pacientes quienes: - No tengan desviaciones importantes del protocolo ni desviaciones de los criterios de inclusión/exclusión clave que puedan afectar a la eficacia. - Pacientes que tomaron al menos el 80 % de las dosis de tratamiento requeridas mientras estaban en el periodo de tratamiento. En el plan de análisis estadístico (SAP) se ofrecen detalles adicionales.
Conjunto de análisis farmacocinético (PKS)	Todos los pacientes que reciban al menos 1 dosis del fármaco del estudio y que tengan datos farmacocinéticos evaluables

6.4. Análisis estadísticos

El análisis primario se realizará cuando todos los pacientes hayan completado el periodo de tratamiento primario. Este análisis incluirá todos los datos de eficacia, seguridad y PK/PD del estudio a efectos de presentación reguladora y será el análisis final del período de tratamiento primario. El SAP para apoyar el análisis primario se creará y finalizará poco después de que el protocolo sea definitivo. Si es necesario, se creará un SAP final antes de la finalización del período de ampliación a largo plazo para describir cualquier análisis

adicional de eficacia y seguridad a largo plazo. Esta sección es un sumario de los análisis estadísticos previstos de los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios y de los análisis de seguridad.

5 Se calcularán y mostrarán las estadísticas generales por grupo de tratamiento y por visita, cuando proceda. Las estadísticas descriptivas de las variables continuas incluirán como mínimo el número de pacientes, la media, la desviación estándar, el mínimo, la mediana y el máximo.

10 Para las variables categóricas, se presentarán frecuencias y porcentajes. Se proporcionarán presentaciones gráficas según corresponda. Todos los análisis estadísticos se realizarán basándose en un error de tipo I bilateral del 5 %, a menos que se indique lo contrario. Los datos que
15 falten no se imputarán.

Los análisis se realizarán con el software SAS® versión 9.4 o superior.

6.4.1. Análisis de eficacia

20 Para tener en cuenta las posibles diferencias en las características iniciales entre el grupo con ravulizumab y el control externo con placebo, los análisis de eficacia incluirán metodologías de ajuste de covariables, según se necesite. Los detalles se proporcionarán en el SAP.

6.4.1.1. Criterio de valoración primario

25 El criterio de valoración primario de la eficacia es el tiempo hasta la primera recaída asociada al ensayo adjudicada. Se considerará que el ensayo ha cumplido su objetivo primario de eficacia si se observa una diferencia estadísticamente significativa (por ejemplo, un valor de p
30 < 0.05) entre el grupo de tratamiento con ravulizumab y el grupo con placebo para el criterio de valoración primario

del tiempo hasta la primera recaída asociada al ensayo adjudicada. La comparación de los grupos de tratamiento para el criterio de valoración primario utilizará una prueba del orden logarítmico. El cociente de riesgos instantáneos y la reducción del riesgo se resumirán a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se presentarán intervalos de confianza (95 %) para la proporción estimada de pacientes sin recaída en varios puntos de tiempo (por ejemplo, la semana 26, la semana 50) basándose en la transformación log-log complementaria. Se elaborarán curvas de Kaplan-Meier para ambos grupos de tratamiento.

Los análisis de sensibilidad del criterio de valoración primario se describirán en el SAP.

6.4.1.2. Criterios de valoración secundarios

6.4.1.2.1. ARR adjudicada asociada al ensayo

La ARR adjudicada asociada al ensayo se presentará de forma descriptiva mostrando la estimación del grupo de tratamiento con ravulizumab y el IC del 95 % a partir de un modelo de regresión de Poisson en el que el logaritmo del tiempo en el periodo de estudio se utilizará como variable de compensación y la ARR histórica será una covariable en el modelo. Este criterio de valoración se considerará estadísticamente significativo si el límite superior del IC del 95 % es ≤ 0.25 recaídas por año.

6.4.1.2.2. Puntuación del índice de 5 dimensiones (EQ-5D) del EuroQoL y EQ-5D VAS

El cambio desde el inicio en la puntuación del índice EQ-5D hasta el punto de tiempo de 6 semanas después de la recaída/final del periodo de tratamiento primario (es decir, para el grupo de placebo: 6 semanas después de la

recaída para los pacientes que tienen recaídas, o final del estudio (EOS) en el estudio NCT01892345 para los pacientes que no tuvieron recaídas; para el grupo con ravulizumab: la visita de 6 semanas después de la primera recaída observada para los pacientes que tienen recaídas y la puntuación del índice EQ-5D de la visita del final del período de tratamiento primario para los pacientes que no tuvieron una recaída) se analizará mediante un análisis no paramétrico de covarianza (ANCOVA) ajustado para la puntuación del índice EQ-5D inicial. El valor inicial se define como la última evaluación disponible antes del tratamiento para todos los pacientes, independientemente de su grupo de tratamiento.

Los cambios desde el valor inicial hasta el punto de tiempo de 6 semanas después de la recaída/período EOPT en la EQ-5D VAS se analizarán como se ha descrito para el cambio en la puntuación del índice EQ-5D, utilizando el ANCOVA no paramétrico ajustado para la EQ-5D VAS inicial.

6.4.1.2.3. Escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS)

El cambio desde el valor inicial en la puntuación EDSS hasta el punto de tiempo de 6 semanas después de la recaída/período EOPT se calculará como se describe para los criterios de valoración de EQ-5D. En el caso de la EDSS, este cambio respecto al valor inicial se clasificará en empeoramiento clínicamente importante (sin empeoramiento, empeoramiento clínico). Este criterio de valoración se analizará mediante un modelo de regresión logística que incluya el grupo de tratamiento y la EDSS inicial como covariable. Los detalles se proporcionarán en el SAP.

6.4.1.2.4. Índice de deambulación de Hauser (HAI)

El cambio desde el valor inicial en la puntuación del HAI hasta el punto de tiempo de 6 semanas después de la recaída/periodo EOPT se calculará como se describe para los criterios de valoración de EQ-5D. En el caso del HAI, este cambio respecto al valor inicial se clasificará en cambios clínicamente importante (mejora clínica, estable, empeoramiento clínico). Este criterio de valoración de tres niveles se analizará mediante un modelo de posibilidades proporcional que incluya el grupo de tratamiento y el HAI inicial como covariable. Los detalles se proporcionarán en el SAP.

6.4.1.2.5. Contabilización de las comparaciones múltiples

Se aplicará un procedimiento de prueba cerrado para controlar el error de tipo I en los análisis de los criterios de valoración primarios y secundarios. Si el criterio de valoración primario es estadísticamente significativo a favor de ravulizumab, los criterios de valoración secundarios se evaluarán según el siguiente orden de clasificación:

1. ARR adjudicada asociada al ensayo
2. Cambios clínicamente importantes desde el inicio en la función deambulatoria medida por HAI
3. Cambio en la puntuación del índice EQ-5D con respecto al inicio
4. Cambio en la puntuación de EQ-5D VAS con respecto al inicio
5. Empeoramiento clínicamente importante de la puntuación de EDSS con respecto al inicio

La prueba de hipótesis procederá desde la posición más alta (n.º 1) de la ARR adjudicada asociada al ensayo hasta la posición más baja (n.º 5) de la puntuación de EDSS, y si no se alcanza la significación estadística en un criterio de valoración ($p \geq 0.05$ o el IC superior de la ARR es > 0.25), entonces los criterios de valoración de la posición inferior no se considerarán estadísticamente significativos. Los intervalos de confianza y los valores de p se presentarán para todos los criterios de valoración de eficacia secundarios ca efectos descriptivos, independientemente del resultado del procedimiento de prueba cerrado.

6.4.1.3. Criterios de valoración terciarios/de exploración

Los sumarios y análisis de los criterios de valoración terciarios y de exploración se describirán en el SAP.

6.4.2. Análisis de seguridad

Todos los datos de seguridad se resumirán utilizando el conjunto de seguridad.

6.4.2.1. Análisis de acontecimientos adversos

El análisis y la notificación de los AE se basarán en los acontecimientos adversos emergentes por el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés), definidos como AE con aparición en la primera dosis de ravulizumab o después de ella. La incidencia de los TEAE se resumirá por clase de órgano del sistema (SOC, por sus siglas en inglés) y término preferido, con sumarios adicionales que muestren la gravedad, la relación con el fármaco del estudio, los TEAE que dan lugar a la interrupción del fármaco del estudio y los TEAE que provocan la muerte. Los sumarios de los TESAE también se resumirán por SOC y término preferido, con un sumario adicional que muestre la relación con el fármaco

del estudio. Estos sumarios se presentarán por grupo de tratamiento (ravulizumab, placebo).

6.4.2.2. Análisis de los parámetros del laboratorio clínico, las mediciones de las constantes vitales y los parámetros del electrocardiograma

Se resumirán las mediciones de laboratorio, así como sus cambios respecto al inicio en cada visita y el cambio respecto al inicio, si procede. También se resumirán los ECG, incluida la interpretación de la frecuencia cardíaca, los intervalos PR, QRS, QT y QTc, y las constantes vitales.

6.4.2.3. Otros análisis de seguridad

Se presentará el número y el porcentaje de pacientes en cada una de las categorías de la C-SSRS, así como los cambios con respecto al inicio.

6.4.3. Características demográficas e iniciales

Las características demográficas e iniciales de los pacientes se resumirán por grupo de tratamiento, utilizando el conjunto de seguridad. Se presentará el sumario de estadísticas. No se realizará ninguna prueba de hipótesis formal.

6.4.4. Disposición de los pacientes

Se resumirá el número de pacientes seleccionados, tratados, que completan el estudio, que lo interrumpen, los motivos de la interrupción y los incluidos en cada conjunto de análisis. Las principales desviaciones del protocolo se resumirán por categorías de desviación preestablecidas.

6.4.5. Historial médico/quirúrgico e historial del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica

El historial médico y quirúrgico se resumirá mediante el diccionario médico para actividades reguladoras (MedDRA,

por sus siglas en inglés), versión 21.0, o posterior por SOC y PT. También se resumirá el historial de NMOSD.

6.4.6. Medicamentos anteriores y concomitantes

Cualquier medicamento tomado antes de la primera dosis
5 del fármaco del estudio se considerará medicamento anterior; y cualquier medicamento tomado durante o después de la primera dosis del fármaco del estudio se considerará medicamento concomitante. Se resumirán los medicamentos anteriores y concomitantes de todos los pacientes en el
10 conjunto de análisis de seguridad, incluidas las IST para la prevención de recaídas y el tratamiento de recaídas agudas. Los medicamentos se codificarán utilizando el diccionario de medicamentos de la organización mundial de la salud (WHODrug; la versión más actualizada disponible en
15 el momento de los análisis).

6.4.7. Análisis farmacocinéticos, farmacodinámicos y de anticuerpos antifármacos

Los datos de la concentración sérica individual de todos los pacientes que reciban al menos 1 dosis de
20 ravulizumab y que tengan datos de PK evaluables se utilizarán para derivar los parámetros PK de ravulizumab.

Se construirán gráficos de los perfiles de la media concentración-tiempo en suero. También pueden proporcionarse gráficos de los perfiles de concentración
25 sérica-tiempo de pacientes individuales. Para todos los cálculos se utilizará la administración de la dosis real y los tiempos de muestreo. Se calcularán las estadísticas descriptivas de los datos de concentración sérica en cada momento de muestreo, según corresponda. La evaluación de la
30 PK poblacional puede considerarse utilizando los datos de

este estudio o en combinación con los datos de otros estudios.

Se realizarán análisis farmacodinámicos para todos los pacientes que reciban al menos 1 dosis de ravulizumab y que
5 tengan datos evaluables de PD.

Se presentarán estadísticas descriptivas para todos los criterios de valoración de PD de ravulizumab en cada tiempo de muestreo (sección 1.3). Los efectos de ravulizumab en la PD se evaluarán mediante la evaluación de
10 los valores absolutos y los cambios y porcentajes de los cambios con respecto al inicio de las concentraciones séricas de C5 libre a lo largo del tiempo, según corresponda. Las evaluaciones de las relaciones PK/PD de ravulizumab pueden explorarse utilizando datos de este
15 estudio o en combinación con datos de otros estudios.

Para la evaluación de la inmunogenicidad, se resumirá la presencia de ADA positivos confirmados. Además, tras la confirmación de los ADA positivos, se evaluarán las muestras para determinar el título de ADA y la presencia de
20 anticuerpos neutralizantes.

6.5. Análisis provisional

El análisis primario se realizará cuando todos los pacientes hayan completado el periodo de tratamiento primario. Este análisis incluirá todos los datos de
25 eficacia, seguridad y PK/PD del estudio a efectos de presentación reguladora y será el análisis final del periodo de tratamiento primario. Este análisis no se considerará un análisis provisional. Se pueden realizar análisis provisionales que incluyan datos recogidos durante
30 la ampliación a largo plazo para apoyar los requisitos de presentación.

6.6. Comité de monitorización de datos (DMC, por sus siglas en inglés)

Este estudio no incluirá un DMC.

7. DOCUMENTACIÓN DE APOYO Y CONSIDERACIONES OPERATIVAS

7.1. Apéndice 1: Criterios de diagnóstico del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica

Panel internacional para el diagnóstico de NMO

Criterios de diagnóstico para NMOSD con AQP4-IgG

(Wingerchuk, D. *et al.*, *Neurology*, 85:177-89, 2015)- deben

cumplirse los siguientes 3 criterios para un diagnóstico de NMOSD en este estudio:

1. Al menos 1 característica clínica básica:

- o Neuritis óptica
- o Mielitis aguda
- o Síndrome del área postrema: episodio de hipo o náuseas y vómitos inexplicables
- o Síndrome del tronco cerebral agudo
- o Narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico clínico agudo con lesiones por MRI diencefálicas típicas de NMOSD
- o Síndrome cerebral sintomático con lesiones cerebrales típicas de NMOSD visualizadas en la MRI

2. Prueba positiva para el Ab anti-AQP4 utilizando el mejor método de detección disponible (ensayo basado en células requerido en este estudio)

3. Exclusión de diagnósticos alternativos

7.2. Apéndice 2: Escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS)

La EDSS de Kurtzke es un método para cuantificar la discapacidad en la esclerosis múltiple (MS). La EDSS

sustituyó a las anteriores escalas de estado de discapacidad utilizadas en MS. La EDSS cuantifica la discapacidad en 8 sistemas funcionales (FS) y permite a los neurólogos asignar una puntuación del sistema funcional

5 (FSS) en cada uno de ellos. Los FS son:

- piramidal
- cerebeloso
- tronco cerebral
- sensorial
- 10 • intestino y vejiga
- visual
- cerebral
- otros

Las etapas 1.0 a 4.5 de la EDSS se refieren a personas con MS que son totalmente deambulantes; las etapas 5.0 a 9.5 de la EDSS se definen por el deterioro de la deambulación, como se muestra en la figura 4.

Tabla 7. Abreviaturas.

Abreviatura	Definición
Ab	anticuerpo
ADA	anticuerpo antifármaco
AE	acontecimiento adverso
25 AESI	acontecimiento adverso de especial interés
aHUS	síndrome hemolítico urémico atípico
ANCOVA	análisis de la covarianza
AQP4	acuaporina-4
ARR	tasa de recaída anualizada
30 AZA	azatioprina

Abreviatura	Definición
B	inicial (muestra)
BP	tensión arterial
C5	componente 5 del complemento
CFR	Código de regulaciones federales
IC	Intervalo de confianza
CIOMS	Consejo de organizaciones internacionales de ciencias médicas
SNC	sistema nervioso central
CRF	formulario de historia clínica
CSF	líquido cefalorraquídeo
C-SSRS	escala Columbia de clasificación de la gravedad suicida
CTCAE	Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos
D	día
DMC	Comité de monitorización de datos
ECG	electrocardiograma
eCRF	formulario de historia clínica electrónico
ED	interrupción anticipada
EDC	captura electrónica de datos
EDSS	escala de estado de discapacidad ampliada
EOPT	Finalización del tratamiento primario
EOS	Finalización del estudio
EOT	Finalización del tratamiento
EQ-5D	Cuestionario europeo de calidad de vida y salud de 5 puntos

Abreviatura	Definición
EQ VAS	Escala visual analógica europea de calidad de vida
EuroQoL	Calidad de vida europea EuroQoL
FAS	conjunto de análisis completo
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FS	sistema funcional
FSS	puntuaciones de sistema funcional
FU	seguimiento
GCP	Buenas prácticas clínicas
gMG	miastenia grave generalizada
HAI	Índice de deambulación de Hauser
HIPAA	Ley de portabilidad y responsabilidad del seguro de salud
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
HRT	terapia de reemplazo hormonal
ICF	formulario de consentimiento informado
ICH	Conferencia internacional sobre armonización
IEC	Comité de ética independiente
IgG	inmunoglobulina G
IL-6	interleucina 6
IMP	Medicamento en investigación
IPND	Panel internacional para el diagnóstico de NMO
IRB	Junta de revisión institucional
IST	terapia inmunosupresora
IV	intravenosa/o

Abreviatura	Definición
IVIg	inmunoglobulina intravenosa
IVMP	metilprednisolona intravenosa
L	baja
MAA	solicitud de autorización de comercialización
mAb	anticuerpo monoclonal
MCV	volumen corpuscular medio
MedDRA	Diccionario médico para actividades reguladoras
MMF	micofenolato de mofetilo
MRC	Consejo de investigación médica
MRI	obtención de imágenes por resonancia magnética
MS	esclerosis múltiple
MTX	metotrexato
N	normal
NA	no aplicable
NfL	cadena ligera de neurofilamentos
NMO	neuromielitis óptica
NMOSD	trastorno del espectro de la neuromielitis óptica
OCT	Tomografía de coherencia óptica
ON	neuritis óptica
OSIS	Puntuación de deterioro óptico espinal
P	posterior a las dosis (muestra)
PD	Farmacodinámica(s)
PE	intercambio plasmático
PI	Investigador principal

Abreviatura	Definición
PK	Farmacocinética(s)
PNH	hemoglobinuria paroxística nocturna
PP	plasmaféresis
PT	tratamiento primario
q2w	cada dos semanas
q8w	cada ocho semanas
QoL	calidad de vida
QT	intervalo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T en un ECG
QTc	intervalo QT corregido
RAC	Comité de adjudicación de recaídas
RBC	glóbulos rojos
RD	día de la recaída
ARN	ácido ribonucleico
RR	frecuencia respiratoria
SAE	acontecimiento adverso grave
SAP	plan de análisis estadístico
SF	encuesta de salud abreviada
SoA	programa de actividades
SOC	Clase de órgano del sistema
SUSAR	sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas
T	mínimo/a
TAC	tacrólimus
TEAE	acontecimiento adverso emergente por el tratamiento
TESAE	acontecimiento adverso grave emergente por el tratamiento

Abreviatura	Definición
TFR	Tiempo hasta la primera recaída
TM	mielitis transversa
UMN	motoneurona superior
USPI	Información de prescripción en Estados Unidos
VA	agudeza visual
VAS	escala analógica visual
VF	Campos visuales
W	semana(s)
WBC	glóbulo blanco
WHODrug	Diccionario de medicamentos de la organización mundial de la salud
WOCBP	mujer en edad fértil

SUMARIO DE SECUENCIAS

SEQ ID NO: 1
GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO: 2
EILPGSGSTEYTFNKD
SEQ ID NO: 3
YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO: 4
GASENIYGALN
SEQ ID NO: 5

	GATNLAD
	SEQ ID NO: 6
	QNVLNTPLT
5	SEQ ID NO: 7
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
10	SEQ ID NO: 8
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGA TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK VEIK
15	SEQ ID NO: 9
	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRC CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF 20 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLK
25	SEQ ID NO: 10
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT 30 CNVDHKPSNTKVDKTVKRCCEVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR

	TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
5	SEQ ID NO: 11 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWKYQQKPGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLTPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
10	SEQ ID NO: 12 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS
15	SEQ ID NO: 13 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVR KCCVECPGPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLGLG
20	SEQ ID NO: 14 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM
25	
30	

GEILPGSGHTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR
 YFFGSSPNWYFDVWGQGT LVT VSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT
 CNVDHKPSNTKVDKTV ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR
 TPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
 DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 15

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVH
 TFP AVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTV ERKC
 CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF
 NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLT VVHQDWLNGKEYKCKV
 SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV DKS R WQQGNVF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 16

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM
 GEILPGSGSTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR
 YFFGSSPNWYFDVWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
 CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNF
 GTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTV ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKP
 KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ
 FNSTFRVVS VLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
 PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
 PMLDSDGSFFLYSKLTV DKS R WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 17

	GASENIY <u>H</u> ALN
	SEQ ID NO: 18
5	EILPGSG <u>H</u> TEYTENFKD
	SEQ ID NO: 19
	G <u>H</u> IFSNIWIQ
10	SEQ ID NO: 20
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIWIQWVRQAPGQGLEW
	MGEILPGSG <u>H</u> TEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
	ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
	CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT
15	YTCNVDPKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS
	RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
	TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
	KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
	DKSRWQEGNVFSCSV <u>M</u> HEAL <u>H</u> NHNTQKSLSLSLGK
20	SEQ ID NO: 21
	SYAIS
	SEQ ID NO: 22
25	GIGPFFGTANYAQKFQG
	SEQ ID NO: 23
	DTPYFDY
30	SEQ ID NO: 24

5

SGDSIPNYYVY

SEQ ID NO: 25

DDSNRPS

10

SEQ ID NO: 26

QSFDSLNAEV

SEQ ID NO: 27

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPGQGLEWMG
 GIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARDTP
 YFD YWGQGTLLTVSS

15

SEQ ID NO: 28

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYQKPGQAPVLIYDDSNR
 PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSLNAEVFGGGTK LTVL

20

SEQ ID NO: 29

NYIS

SEQ ID NO: 30

IIDPDDSYTEYSPSFQG

25

SEQ ID NO: 31

YEYGGFDI

SEQ ID NO: 32

SGDNIGNSYVH

30

SEQ ID NO: 33

	KDNDRPS
	SEQ ID NO: 34
5	GTYDIESYV
	SEQ ID NO: 35
10	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIID PDDSYTEYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARYEYGG FDI WQGTLVTVSS
	SEQ ID NO: 36
15	SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDND RPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTV L
	SEQ ID NO: 37
	SSYYVA
	SEQ ID NO: 38
20	AIYTGSGATYKASWAKG
	SEQ ID NO: 39
	DGGYDYPHAMHY
25	SEQ ID NO: 40
	QASQNIGSSLA
	SEQ ID NO: 41
	GASKTHS
30	SEQ ID NO: 42

QSTKVGSSYGNH

SEQ ID NO: 43

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWV
GAIYTGSGATYKASWAKGRFTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCA
SDGGYDYPHAMHYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 44

DVVMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQNIGSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGA
SKTHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGG
GTKVEIK

SEQ ID NO: 45

QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWV
GAIFTGSGAEYKA EWAKGRVTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCAS
DAGYDYPHAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRGPKVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHAHYTRKELSLSP

SEQ ID NO: 46

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASE
TESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIISSLPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTK
VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

SEQ ID NO: 47

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSSNYPNPSLKRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMI
FDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 48

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFAAGRSGTDFTLTIISSLPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 49

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSSNYPNPSLKRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMI
FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNT
KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS

CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 50
AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.