

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 317**

51 Int. Cl.:
C12Q 1/68 (2006.01)
C12Q 1/70 (2006.01)
C12Q 1/04 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 49/06 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06769770 .6**
96 Fecha de presentación: **24.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1863940**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

54 Título: **Procedimiento de control de riesgos de pacientes en tratamiento con natalizumab**

30 Prioridad:
03.03.2005 US 658335 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.09.2012

73 Titular/es:
**Seedlings Life Science Ventures, LLC.
770 Broadway2nd Floor/power Space
New York, NY 10003, US**

72 Inventor/es:
**RUBIN, Keith H. y
GLAZER, Steven**

74 Agente/Representante:
Fúster Olaguibel, Gustavo Nicolás

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

ES 2 387 317 T3

DESCRIPCION

Procedimiento de control de riesgos de pacientes en tratamiento con natalizumab

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

5 El natalizumab (NMAB) es un anticuerpo humanizado que se une a las integrinas expresadas en la superficie de todos los leucocitos excepto los neutrófilos, e inhibe la adhesión de moléculas en estos leucocitos evitando que se unan a sus contrarreceptores. Al hacerlo, el NMAB inhibe adicionalmente el reclutamiento y la actividad inflamatoria de las células inmunitarias activadas. Aunque no está claro el mecanismo de acción exacto del NMAB, se cree que al menos parte del beneficio terapéutico del NMAB en el tratamiento de la EM es debido a la capacidad del NMAB para disminuir el número de células inflamatorias activadas, incluyendo los linfocitos T, a través de la barrera hematoencefálica (BHE), disminuyendo así el grado de inflamación dentro del SNC.

10 Se considera que la EM es una enfermedad inflamatoria crónica del SNC, que a menudo se debe a lesiones en la vaina de mielina y en los axones del SNC secundarias a un proceso inflamatorio autoinmune que habitualmente incluye una respuesta de los linfocitos T. También se ha identificado una mayor desmielinización relacionada con virus o toxinas como una alteración primaria en los oligodendrocitos. En ensayos a doble ciego multicéntricos controlados por placebo se ha observado un beneficio terapéutico del NMAB en pacientes con EM; y estos se atribuye, al menos en parte, a la disminución del grado de entrada de los linfocitos T a través de la BHE y en el SNC, y por lo tanto a la disminución de la enfermedad inflamatoria patológica dentro del SNC.

15 Desafortunadamente, en 2005 se observó que tres pacientes que habían sido tratados con que NMAB fueron diagnosticados de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una enfermedad cerebral rara y a menudo fatal que se ha venido observando históricamente en pacientes inmunodeprimidos. Aunque no está definitivamente claro en el momento de esta solicitud si la LMP diagnosticada era provocada por el tratamiento con NMAB o simplemente estaba asociada al mismo, la comprensión de los inventores de la etiología de la LMP les lleva a creer que es más probable la primera. La LMP es progresiva (con el tiempo continúa invadiendo más y más tejido tisular cerebral), multifocal (se produce en más de una ubicación en el cerebro) y es una enfermedad de la sustancia blanca del cerebro (leucoencefalopatía). Al igual que la EM, la LMP provoca una desmielinización y puede causar una lesión neurológica grave y a menudo fatal. Se entiende que la etiología de la LMP se origina a partir de un virus, el virus JC, que puede infectar y destruir los oligodendrocitos, que son células neurales especializadas que producen la mielina, esencial para una adecuada función neuronal.

20 Aunque aún rara, la reaparición de la LMP durante las dos últimas décadas fue debida en parte al compromiso de la inmunidad mediada por linfocitos T asociado a los pacientes con SIDA. En resumen, el tratamiento con NMAB da como resultado una especie de inmunosupresión en el SNC, semejante (al menos desde el punto de vista del SNC) a la más ubicua inmunodepresión de los linfocitos T observada en los pacientes con SIDA. También se ha observado que hay una asociación entre los linfocitos T citotóxicos específicos del virus JC (CTL) y el control temprano de la LMP. Esto es, cuantos más CTL específicos del virus, más favorable será el resultado en pacientes con LMP.

25 Aunque lejos de ser universal, se ha informado de una prolongada supervivencia con LMP tras un tratamiento antirretroviral altamente activo (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) (contra el virus del SIDA), y se ha observado una supervivencia prolongada con la eliminación del virus JC del LCR.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

30 La invención se refiere en parte a una apreciación que debería producirse con la LMP como resultado de una inmunosupresión del SNC secundaria a un tratamiento con NMAB, por lo que cuanto antes se interrumpa el tratamiento con NMAB, más probablemente se minimizará el daño en el SNC de un paciente debido a una enfermedad oportunista del SNC, y con más probabilidad se recuperará ese mismo paciente. Debido a que la EM puede ser una enfermedad muy devastadora, ya que las opciones de tratamiento para la EM (y otras alteraciones médicas que podrían beneficiarse potencialmente del tratamiento con NMAB) son relativamente limitadas debido a que el NMAB ha mostrado un beneficio clínico significativo en pacientes con EM en estudios clínicos apropiados, y debido a que todas las medicaciones conllevan un riesgo y se valoran según su proporción riesgo/beneficio, puede no ser necesario eliminar permanentemente el NMAB como una opción terapéutica para los pacientes. Más bien, puede ser posible crear un medio para controlar el riesgo asociado con los NMABs, y en particular para producir un procedimiento de cribado y monitorización de los pacientes en tratamiento con NMAB para minimizar el riesgo de enfermedades oportunistas de LMP del SNC que pueden producirse secundariamente a una inmunosupresión del SNC.

35 La invención proporciona procedimientos para abordar el riesgo de LMP en pacientes tratados con NMAB que puede producirse por una respuesta inmunitaria comprometida de los linfocitos T del SNC debido al tratamiento con NMAB. Las enfermedades del SNC que pueden producirse como resultado de una inmunosupresión del SNC mediada por los linfocitos T incluyen, pero no se limitan a LMP (secundaria al virus JC), infección por citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, criptococosis, tuberculosis (TB) y linfoma primario del SNC (PCL) que prácticamente siempre es debido al virus de Epstein-Barr (EBV).

MODOS PREFERIDOS DE LLEVAR A LA PRÁCTICA LA INVENCION

Antes de comenzar un tratamiento con NMAB debería realizarse una evaluación de cribado de la situación inicial

5 Antes de comenzar el tratamiento con NMAB y antes de valorar el LCR, debería requerirse que el paciente se realizara un estudio cerebral mediante RMN, que también sirve como estudio de la situación inicial con el que comparar futuras imágenes cerebrales de RMN.

Antes de iniciar el tratamiento con NMAB, debería analizarse el líquido cefalorraquídeo (LCR) del paciente en cuestión mediante una reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) (u otro ensayo diagnóstico si es más sensible) para detectar la presencia del virus JC.

10 Antes de comenzar el tratamiento con NMAB, también debería requerirse que el paciente se realizara un examen oftalmológico para establecer y documentar el estado retinal inicial y para descartar la presencia de CMV ocular (el nervio óptico es un componente del SNC y puede ser observado en parte mediante un simple examen ocular).

15 La presencia positiva del virus JC en el LCR mediante una PCR (u otra prueba diagnóstica más específica) o un diagnóstico de retinitis por CMV en un examen oftalmológico, debería descalificar inmediatamente a un paciente para el tratamiento con NMAB.

Monitorización periódica en pacientes en tratamiento con NMAB

20 Dado que no está claro si la LMP es debida a una infección por un virus JC latente o por un virus JC adquirido por exposición tras una inmunosupresión del SNC debido a NMAB o al SIDA, sería deseable realizar evaluaciones periódicas (y si fuera necesario, intervenciones) de los pacientes en tratamiento con NMAB para reducir el riesgo de enfermedades oportunistas de LMP resultantes de una inmunosupresión del SNC.

Las monitorizaciones periódicas de los pacientes en tratamiento con NMAB pueden dividirse en dos categorías:

25 1) **Sin progresión clínica de la enfermedad:** en este caso, un examen físico y del historial de un paciente no muestra progresión de la EM del paciente ni otra alteración médica, y no hay signos o síntomas de una potencial infección oportunista. Como tal, debería realizarse anualmente una monitorización de cribado inicial, y la EM u otra alteración médica del paciente debería tratarse según las directrices de tratamiento estándar para la alteración médica en particular. En este caso, la monitorización periódica tiene lugar sobre una base anual regular.

30 2) **Progresión clínica de la enfermedad:** en este caso, cuando un examen físico y del historial de un paciente indica una progresión de la alteración médica subyacente tal como EM, o síntomas y/o signos de un proceso de una potencial enfermedad oportunista de LMP, se realiza un proceso de cribado adicional (el proceso de cribado de progresión) inmediatamente antes de identificar la progresión, para descartar un proceso de una enfermedad oportunista de LMP del SNC. Este proceso de cribado incorpora el mismo grupo de estudios indicado para la evaluación de cribado inicial. De nuevo, es importante realizar estudios de imágenes cerebrales mediante RMN antes de realizar los estudios del LCR, ya que la toxoplasmosis puede crear un efecto en masa que podría hacer que la punción lumbar estuviera contraindicada. Aunque los inventores no tienen conocimiento de un caso identificado de toxoplasmosis en un paciente en tratamiento con NMAB, la toxoplasmosis es una infección oportunista conocida y tratable del SNC en pacientes inmunodeprimidos. Si aumentase el número de pacientes en tratamiento con NMAB, podría surgir esta infección oportunista. Por lo tanto, esta precaución de priorizar la evaluación cerebral mediante RMN antes del examen del LCR es razonable.

45 Si la RMN, el LCR o el examen oftalmológico del proceso de cribado de progresión revelan un proceso patológico oportunista de LMP del SNC, entonces debería interrumpirse inmediatamente el tratamiento con NMAB y debería realizarse una valoración y tratamiento adecuados del proceso patológico oportunista identificado.

50 Si la RMN, el LCR o el examen oftalmológico del proceso de cribado de progresión no revelan una enfermedad oportunista, entonces el paciente puede continuar con el tratamiento NMAB, en este caso, a las dos semanas del proceso de cribado de progresión se realiza una segunda punción lumbar para evaluar por segunda vez el LCR (el segundo cribado post-progresión).

55 De nuevo, se analiza el LCR mediante PCR (o mediante otro ensayo más sensible si lo hubiera disponible) para buscar el virus JC. La razón del segundo cribado post-progresión (LCR) a las dos semanas del cribado de progresión (LCR) es el resultado de la imperfecta sensibilidad del análisis mediante PCR. Como ejemplos, un estudio diagnóstico mediante PCR del LCR del virus JC tenía una sensibilidad del 76 %; otro tenía una sensibilidad del 92 %. Cuando un estudio diagnóstico tenga una sensibilidad del 99 %, ese estudio en particular del LCR podrá ser eliminado del segundo cribado post-progresión (LCR).

Si tanto el proceso de cribado de progresión como el segundo cribado post-progresión no aportan ninguna indicación de un proceso patológico oportunista dentro del SNC, entonces el tratamiento actual del paciente con EM (u otra alteración médica) continúa según las directrices de tratamiento estándar para la alteración

médica en particular.

5

Subsiguientemente, si un examen físico y del historial de un paciente no indica progresión de la alteración médica subyacente tal como EM, ni síntomas o signos de un potencial proceso patógeno oportunista, entonces debería repetirse la evaluación del cribado inicial un año después del último segundo cribado post-progresión negativo.

Sin embargo, si subsiguientemente un examen físico y del historial de un paciente indica una progresión positiva de la alteración médica subyacente tal como EM, y/o signos y síntomas de un potencial proceso patógeno oportunista del SNC, entonces el plazo hasta el siguiente proceso de cribado de progresión debería ser de al menos dos o tres meses después del último segundo cribado post-progresión negativo.

10

Esta monitorización periódica continúa mientras el paciente esté en tratamiento con NMAB.

Para enfatizar, el procedimiento propuesto de cribado y monitorización de pacientes en tratamiento con NMAB para EM y otras alteraciones médicas pretende minimizar, pero no eliminar, el riesgo de enfermedades oportunistas de LPM del SNC que pueden aparecer como resultado de un deterioro en la inmunidad de los linfocitos T del SNC debido al tratamiento con NMAB.

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para reducir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en un candidato a tratamiento con natalizumab, comprendiendo el procedimiento la etapa de: a) un cribado mediante reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para comprobar la presencia del virus JC en una muestra de líquido cefalorraquídeo de un candidato a tratamiento con natalizumab, para permitir así posponer el tratamiento con natalizumab si se detecta el virus JC.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se detecta el virus JC y se pospone el tratamiento con natalizumab.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que no se detecta el virus JC y el tratamiento con natalizumab no se pospone.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, comprendiendo adicionalmente el procedimiento la etapa de: b) cribado mediante PCR para comprobar la presencia del virus JC en una subsiguiente muestra de líquido cefalorraquídeo del candidato, para permitir así la interrupción del tratamiento con natalizumab si se detecta el virus JC en la subsiguiente muestra de líquido cefalorraquídeo.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que se detecta el virus JC en la subsiguiente muestra de líquido cefalorraquídeo y se interrumpe el tratamiento con natalizumab.
6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que no se detecta el virus JC en la subsiguiente muestra de líquido cefalorraquídeo y no se interrumpe el tratamiento con natalizumab.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, comprendiendo adicionalmente el procedimiento la etapa de repetir regularmente la etapa b) durante el curso del tratamiento con natalizumab.
8. El procedimiento de la reivindicación 6 ó 7, comprendiendo adicionalmente el procedimiento la etapa de repetir la etapa b) tras un signo o síntoma de LMP.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la etapa b) se repita al menos dos veces tras un signo o síntoma de LMP.
10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el candidato no ha recibido un tratamiento con natalizumab antes de la etapa a).
11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 10, en el que el candidato estaba recibiendo un tratamiento con natalizumab antes de la etapa a).
12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo adicionalmente el procedimiento la etapa, antes de la etapa a), de evaluar al candidato mediante una prueba de RMN.
13. El procedimiento de la reivindicación 12, comprendiendo adicionalmente el procedimiento la etapa, antes de la etapa a), de repetir la prueba de RMN antes del cribado mediante PCR de una subsiguiente muestra de líquido cefalorraquídeo para comprobar la presencia del virus JC.