

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 446**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2007 E 07801510 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2049123**

54 Título: **Tratamiento con glucocorticoides de liberación retardada de una enfermedad reumática**

30 Prioridad:

**03.08.2006 US 835093 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**09.04.2013**

73 Titular/es:

**HORIZON PHARMA AG (100.0%)  
Kägenstrasse 17  
4153 Reinach, CH**

72 Inventor/es:

**SCHÄFFLER, ACHIM**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 400 446 T3**

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).

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento con glucocorticoides de liberación retardada de una enfermedad reumática.

- 5 La presente invención se refiere al tratamiento de una enfermedad reumática y/o osteoartritis mediante la administración de una forma farmacéutica de liberación retardada de un glucocorticoide a un sujeto que lo necesita.

**Antecedentes de la Invención**

- 10 Papel de la terapia con corticoides a dosis bajas en la práctica clínica

15 Las enfermedades de naturaleza reumática como la artritis reumatoide (AR) son trastornos autoinmunitarios crónicos en los que la inflamación del recubrimiento de la articulación sinovial va acompañada por artralgia y rigidez, y normalmente conduce a destrucción ósea y articular, deformidad, discapacidad, e incluso la muerte. AR afecta a  
 20 alrededor del 1% de la población y es 2 a 3 veces más habitual en mujeres que en hombres (CPMP/EWP/556/95). El diagnóstico temprano, la reducción de la inflamación, y las estrategias de tratamiento agresivas se consideran requisitos importantes para un resultado favorable (Pincus 2005). Los glucocorticoides se usan de manera generalizada para tratar la enfermedad, y se administran a menudo en combinación con otros fármacos, en especial fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) (Bijlsma 2003). La prednisona, prednisolona y metilprednisolona están entre los glucocorticoides más habituales para el tratamiento de AR.

25 El uso y los tipos de terapia de AR con corticoides orales difiere según la zona, y las estimaciones publicadas varían. Según una fuente, en 2002 alrededor del 40 al 50% de los pacientes de Francia, Alemania, Italia y España recibieron dicha terapia, en comparación con alrededor del 20% en el Reino Unido (R.U.). La prednisona fue el corticoide más habitual en Francia, Italia y España (94%, 59% y 43% de los pacientes tratados, respectivamente), mientras la prednisolona fue el más habitual en Alemania y R.U. (50 y 100%, respectivamente). Un estudio en 150 pacientes que acudieron a una clínica de los EE.UU. durante el periodo de 1999 a 2001 demostró que 144 (96%) pacientes tomaron prednisona en combinación con DMARDs (86%) o sola (10%) (Pincus 2005).

30 Los glucocorticoides tienen un amplio espectro de efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores. Actúan inhibiendo el tráfico de leucocitos; interfiriendo con las funciones de los leucocitos, fibroblastos, y células endoteliales; e inhibiendo la síntesis y las acciones de las citocinas inflamatorias, lo que incluye la Interleucina-6 (IL-6) (Buttgereit 2005). Cuando se introdujeron por primera vez, los glucocorticoides se administraron a pacientes de AR durante  
 35 periodos largos a dosis elevadas que superaban los 10 mg/día de prednisona o su equivalente. Estos regímenes a largo plazo con dosis elevadas fueron muy eficaces, pero estuvieron asociados a efectos pleiotrópicos y reacciones adversas inaceptables. Esto condujo al desarrollo de regímenes con dosis bajas para reducir la incidencia de efectos secundarios y optimizar la proporción beneficio:riesgo (Buttgereit 2005). Las dosis elevadas de corticoides solamente se consideran aceptables actualmente para la terapia a corto plazo en casos especiales (p.ej., para el tratamiento de una reagudización grave de AR). Las disminuciones de las dosis de corticoides prescritas se ilustran mediante un estudio de pacientes que acudieron a una clínica de EE.UU. entre 1984 y 1986 (cohorte de 1985) o entre 1999 y 2001 (cohorte de 2000) (Pincus 2005). La dosis media de prednisona fue 7,8 mg/día en 1985 en comparación con 4 mg/día en 2000, con dosis medianas de 5 y 4 mg/día, respectivamente.

45 La terapia con corticoides a dosis bajas, a largo plazo (definida como dosis diarias de  $\leq 10$  mg de prednisona o su equivalente) se reconoce actualmente como una parte importante del tratamiento estándar de AR (ACR guideline, Conn 2001). Por debajo de 10 mg, la dosis diaria se debería reducir por etapas hasta la dosis más baja, todavía eficaz, para que se alcance el control de la enfermedad. Además de proporcionar un alivio inmediato de síntomas tales como rigidez matutina y dolor, el régimen con corticoides a dosis bajas también previene la progresión de la enfermedad. Varios estudios aleatorizados llevados a cabo desde mediados de 1990 han demostrado que la prednis(ol)ona a dosis bajas reduce la velocidad de lesión articular (tal como se mide mediante las imágenes radiográficas) en pacientes con AR temprana y activa. En un estudio de enmascaramiento doble, controlado con placebo, 7,5 mg/día de prednisolona redujeron la destrucción articular cuando se administraron durante 2 años en combinación con otros tratamientos estándar de AR (Kirwan 1995). Cuando se paró la prednisolona, la destrucción articular volvió al mismo nivel que en el grupo de control (Hickling 1998). En un estudio de enmascaramiento doble, controlado con placebo más reciente, la prednisona (10 mg/día) retrasó la progresión de la lesión articular a lo largo de periodos de 2 y 5 años en pacientes que no se habían pretratado con DMARDs (van Everdingen 2002, Jacobs 2005). En un estudio de enmascaramiento doble, controlado con placebo (Wassenberg 2005) y un estudio abierto, controlado con DMARD (Svensson 2005), la prednisolona a dosis de 5 y 7,5 mg/día, respectivamente, disminuyó la progresión radiográfica cuando se administró en combinación con DMARDs durante 2 años. Las pruebas crecientes sobre los efectos modificadores de la enfermedad del tratamiento con corticoides a dosis bajas han contribuido sin ninguna duda al renovado interés en este régimen de tratamiento y a su uso creciente en la práctica clínica.

65 Seguridad de la terapia con corticoides a largo plazo y dosis bajas

Poco después de que se introdujeran los glucocorticoides para el tratamiento de AR en la década de 1950, se hizo

evidente que el uso a largo plazo de dosis elevadas estaba asociado a efectos secundarios clínicamente significativos que incluían osteoporosis, intolerancia a la glucosa, infecciones, úlceras pépticas y hemorragias gastrointestinales, cataratas y glaucoma, así como enfermedad aterosclerótica. Se han llevado a cabo diversos estudios clínicos y revisiones de la bibliografía para determinar el perfil de seguridad de la terapia con corticoides a largo plazo y dosis bajas. Está aceptado en general que los efectos secundarios se pueden reducir mediante el uso de una dosis tan baja como sea posible para cada paciente individual. Un estudio que comparó pacientes de AR con y sin tratamiento de prednisona llegó a la conclusión de que el uso de prednisona a largo plazo a dosis  $\geq 5$  mg/día estuvo asociado al desarrollo dependiente de la dosis de EAs específicos (Saag 1994). Sin embargo, este estudio fue retrospectivo con casos y controles históricos e incluyó dosis de prednisona de hasta 15 mg/día. Un grupo de control de reumatólogos y expertos de otras áreas terapéuticas ha llevado a cabo recientemente una revisión exhaustiva de la bibliografía de los efectos adversos de la terapia con glucocorticoides a largo plazo y dosis bajas ( $\leq 10$  mg/día de equivalente de prednisolona) mediante una búsqueda primaria en libros de texto y artículos de revisión (da Silva 2006). Su revisión también incluyó el análisis de los datos de 4 estudios prospectivos, aleatorizados y controlados en los que se administró prednisolona (5 a 10 mg/día) a pacientes de AR durante 2 años (Capell 2004, Kirwan 1995, van Everdingen 2002, Wassenberg 2005). Los efectos secundarios habituales observados a dosis elevadas no se observaron a dosis bajas, o fueron menos frecuentes. Los expertos concluyeron que "el peligro global de toxicidad de glucocorticoides en AR, tal como se indica en los libros de texto y artículos de revisión, ésta probablemente sobreestimado basándose en las observaciones con la terapia a dosis más elevadas. El equilibrio de riesgos y beneficios de la terapia a dosis bajas difiere claramente del de la terapia a dosis medias y elevadas.....". La osteoporosis, obesidad, hipertensión, los antecedentes familiares de diabetes o glaucoma se enumeraron como factores de riesgo que requirieron una observación más cuidadosa. Además de osteoporosis, los efectos adversos que pueden necesitar comprobaciones regulares se definieron como síndrome Cushingoide, crisis suprarrenal de retirada de corticoides, inicio nuevo de diabetes mellitus, empeoramiento del control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus, cataratas, glaucoma, úlcera péptica (en combinación con NSAIDs), e hipertensión.

#### Comprimidos de prednisona de liberación modificada

Los pacientes con AR activa padecen signos y síntomas clínicos que incluyen rigidez articular, dolor, e hinchazón. Los pacientes han valorado estos síntomas (y factores relacionados tales como la discapacidad y movilidad) como resultados importantes del tratamiento de AR (Ahlmén et al. 2005, Carr et al. 2003, Hewlett et al. 2005). Los síntomas clínicos varían durante el día, y son más graves temprano por la mañana después de despertarse, que por la tarde o por la noche (Cutolo et al. 2003, Cutolo y Masi 2005). De hecho, la rigidez matutina es un síntoma tan típico de AR que se ha convertido en un criterio de diagnóstico estándar para la enfermedad (Arnett et al. 1988, ACR Guideline 2002).

Los mecanismos responsables de la variación circadiana de los síntomas de AR son complejos e implican el eje HHA y mediadores inflamatorios endógenos. La inflamación provoca la producción incrementada de citocinas inflamatorias. En comparación con los sujetos sanos, los pacientes de AR tienen por tanto concentraciones séricas mayores de Interleucinas (IL), en especial IL-6, y de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), y los niveles exhiben un ritmo circadiano pronunciado, con concentraciones nocturnas mayores que alcanzan el máximo de 02:00 a 06:00 (Arvidson et al. 1994; Crofford 1997; Cutolo 2003, 2005).

Los niveles incrementados de IL-6 se producen en respuesta a la inflamación, pero IL-6 es un activador potente del eje HHA y estimula la liberación de cortisol desde la corteza suprarrenal para contrarrestar la inflamación (Cutolo 2005, Mastorakos 2000). En los pacientes de AR, parece que la respuesta del eje HHA estimulado permanentemente es inadecuada, y los niveles de cortisol endógeno son insuficientes para combatir la inflamación (Gudbjörnsson 1996). La administración de glucocorticoides exógenos actúa, entre otros efectos terapéuticos, como una terapia de sustitución, y complementa los niveles inadecuados de cortisol endógeno (Cutolo 2005).

El cortisol endógeno y los glucocorticoides terapéuticos exógenos inhiben la síntesis de IL-6 y otras citocinas pro-inflamatorias. En este contexto, la prednis(ol)ona y metilprednisolona son corticoides exógenos adecuados debido a su semivida comparativamente corta de 3-4 h. La prednis(ol)ona o metilprednisolona oral a dosis bajas se administra normalmente para el alivio sintomático en forma de una única dosis matutina para minimizar la interferencia potencial con el eje HHA. Sin embargo, para proporcionar un alivio óptimo de la rigidez matutina y el dolor articular, se ha propuesto que el fármaco se debería administrar poco antes del incremento nocturno esperado de IL-6. Un estudio aleatorizado ha investigado la eficacia de la prednisolona a dosis bajas de LI (Liberación Inmediata) estándar (5 ó 7,5 mg/día) administrada a las 02:00 o a las 07:30 durante 4 días en 26 pacientes con AR activa que se estaban tratando con fármacos antireumáticos estándar (de manera predominante NSAIDs), pero que no habían recibido glucocorticoides en los 3 meses antes del estudio (Arvidson et al. 1997). La administración nocturna de prednisolona a las 02:00 dio como resultado mejoras muy significativas estadísticamente de rigidez matutina, dolor articular, así como reducción de las concentraciones séricas de IL-6 ( $p < 0,01$ ). Se observaron efectos mucho menores ( $p < 0,05$ ) solamente para la rigidez matutina y las concentraciones de IL-6 tras la dosificación matutina convencional a las 07:30. Los autores concluyeron que las dosis bajas de glucocorticoides mejoraron los síntomas de AR aguda si se administraron antes de la reanudación circadiana de la síntesis incrementada de IL-6 y de la actividad inflamatoria. Sin embargo, siguió sin estar claro qué les ocurriría a los pacientes si se trataran durante un periodo de tiempo más

largo.

5 Karatay et al investigaron en 2002 la administración de un comprimido de prednisona de dosis baja de LI a lo largo de un periodo de 6 meses a las 02:00 frente a las 07:30. Los resultados fueron decepcionantes, porque no se pudo observar una diferencia de rigidez matutina. Una explicación de esto podría ser que los efectos a corto plazo observados por Arvidson desaparecen después de varios días o semanas de terapia. Así, los efectos tras la administración nocturna a largo plazo de glucocorticoides siguen sin conocerse con seguridad.

10 Además, ninguno de los pacientes en ambos estudios (Arvidson 1997; Karatay 2002) tuvo una exposición previa a corticoides. Así, ha surgido la cuestión de cómo funcionaría la prednisona nocturna a dosis bajas en pacientes que ya se hubieran pre-tratado con corticoides a dosis bajas, y qué ocurriría si recibieran la dosis nocturna a lo largo de un periodo más prolongado con una tasa de cumplimiento mayor.

15 Aunque la administración de glucocorticoides a las 02:00 dio como resultado una eficacia mejorada en uno de los dos estudios, en la práctica esto sería muy incómodo para el paciente, y probablemente daría como resultado una mala calidad del sueño y/o un cumplimiento bajo.

20 La Patente de EE.UU. 5.792.476 describe una composición farmacéutica para administración peroral para artritis reumatoide, que comprende un glucocorticoide como ingrediente activo y que conduce a la liberación en el intestino delgado. La composición es un granulado que está laminado con una capa interna que es resistente a un pH de 6,8, y con una capa externa que es resistente a un pH de 1,0.

25 La Patente de EE.UU. 6.488.960 describe una forma farmacéutica para la liberación controlada de corticoides, y hace referencia a las formulaciones descritas en la Patente de EE.UU. 5.792.476.

El documento WO 01/08421 describe un comprimido que tiene un núcleo que está revestido por al menos dos capas, una de las cuales encierra completamente a las otras. Las capas de revestimiento se pueden producir mediante revestimiento por pulverización y/o mediante prensado.

30 El documento WO 01/68056 describe una preparación farmacéutica que tiene un perfil de liberación con un retraso temporal, que comprende un núcleo y al menos un revestimiento hidrófilo o lipófilo que rodea el núcleo, en el que el revestimiento se hincha lentamente, se disuelve, se erosiona o cambia su estructura de otra manera por medio del agua presente en el medio de liberación, de manera que el núcleo o partes del núcleo se hacen accesibles al medio de liberación. El revestimiento se puede formar, por ejemplo, como un revestimiento prensado.

35 El documento WO 02/072034 describe una forma farmacéutica para la liberación retardada, que tiene un núcleo que comprende como ingrediente activo un glucocorticoide y un material que provoca la liberación retardada y que incluye al menos una goma natural o sintética.

40 El documento WO 2004/093843 describe un comprimido con una geometría específica del núcleo para liberar el ingrediente activo de una manera de liberación retardada específica.

45 El documento WO 2006/027266 describe una forma farmacéutica con liberación gastrointestinal controlada por sitio y tiempo de un agente activo, en particular un corticosteroide. La forma farmacéutica es preferiblemente un comprimido revestido que tiene un núcleo que comprende el corticosteroide y un adyuvante hinchable/disgregante, y un revestimiento externo inerte. El revestimiento se comprime a una presión elegida para dar como resultado la liberación del corticosteroide en una posición predeterminada en el tracto gastrointestinal.

50 El documento WO 00/54780 describe una formulación de dosis unitaria que comprende 0,25 a 2 mg de un corticosteroide. La dosis pequeña se puede usar para tratar la artritis reumatoide, en especial si se adapta a la liberación de al menos un 90% en peso del corticosteroide, 2 a 8 horas después de la administración.

### Sumario de la Invención

55 Los presentes inventores han llevado a cabo un estudio clínico para ensayar la eficacia de un comprimido de prednisona de liberación retardada en comparación con un comprimido de liberación inmediata estándar. Se descubrió que la administración a largo plazo del comprimido de prednisona de liberación retardada muestra una eficacia sorprendentemente incrementada en comparación con el tratamiento con un comprimido de prednisona de liberación inmediata estándar.

60 Así, un primer aspecto de la invención se refiere a un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso en el tratamiento de un paciente que padece signos y síntomas de una enfermedad reumática y/u osteoartritis subyacente, en el que dicho tratamiento se administra una vez al día durante al menos dos semanas.

65 Además, la forma farmacéutica de liberación retardada de un glucocorticoide es para el uso en el tratamiento de una

enfermedad reumática y/u osteoartritis en

- 5 (i) pacientes con enfermedades graves,  
(ii) pacientes con enfermedades moderadas,  
(iii) pacientes con enfermedades leves,  
(iv) pacientes con una duración corta de la enfermedad (< 2 años),  
(v) pacientes con una duración media de la enfermedad (2-5 años) o  
(vi) pacientes con una duración larga de la enfermedad (> 5 años).

10 Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso en el tratamiento de una enfermedad reumática y/u osteoartritis en

- 15 1. pacientes con rigidez matutina grave, de larga duración  
2. pacientes con rigidez matutina moderada;  
3. pacientes con rigidez matutina leve;  
4. pacientes con dolor grave, de larga duración  
5. pacientes con dolor moderado;  
6. pacientes con dolor leve.

20 Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso en el tratamiento de una enfermedad reumática y/u osteoartritis en

- 25 (i) pacientes con niveles elevados de Interleucina 6;  
(ii) pacientes con niveles medios de Interleucina 6 o  
(iii) pacientes con niveles bajos de Interleucina 6.

Otro aspecto adicional de la presente invención es un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso en el tratamiento de una enfermedad reumática y/u osteoartritis en

- 30 (i) pacientes que se han pre-tratado con una forma farmacéutica de liberación inmediata de un glucocorticoide,  
(ii) pacientes que no responden al tratamiento con una forma farmacéutica de liberación inmediata de un glucocorticoide, o  
(iii) pacientes sin exposición previa a glucocorticoides.

35 Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada de un glucocorticoide para el uso en el tratamiento de enfermedades reumáticas en

- 40 (i) pacientes que se han pre-tratado con otros medicamentos como un NSAID, un DMARD, un inhibidor de TNF $\alpha$ , un inhibidor de IL-1, un inhibidor de IL-6 y/o un agente analgésico o cualquier combinación de los mismos, o  
(ii) pacientes que no se han pre-tratado con ningún otro medicamento como un NSAID, un DMARD, un inhibidor de TNF $\alpha$ , un inhibidor de IL-1, un inhibidor de IL-6 y/o un agente analgésico.

45 Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso en el tratamiento de una enfermedad reumática y/u osteoartritis en combinación con al menos un medicamento adicional que es un NSAID, un DMARD, un inhibidor de TNF $\alpha$ , un inhibidor de IL-1, un inhibidor de IL-6 y/o un agente analgésico.

50 Otro aspecto adicional de la presente invención es un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso en el tratamiento de una enfermedad reumática y/u osteoartritis sin ningún medicamento adicional.

55 Otro aspecto adicional de la presente invención es un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso en el tratamiento de una enfermedad reumática y/u osteoartritis en combinación con dosis reducidas de al menos un medicamento adicional que es un NSAID, un DMARD, un inhibidor de TNF $\alpha$ , un inhibidor de IL-1, un inhibidor de IL-6 y/o un agente analgésico.

Otro aspecto adicional de la presente invención es un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso en el tratamiento de espondilitis anquilosante, polimialgia reumática y/u osteoartritis.

60 Otro aspecto adicional de la presente invención es un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso el tratamiento de la rigidez matutina, dolor y/o parámetros de inflamación tales como la liberación de citocinas, p.ej. en una enfermedad reumática y/u osteoartritis.

65 También se describe en la presente memoria un método para el tratamiento de un paciente que padece signos y síntomas de una enfermedad reumática y/u osteoartritis subyacente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada, en el que

dicho tratamiento se administra una vez al día durante al menos alrededor de dos semanas.

5 También se describe un método para el tratamiento de un paciente que padece rigidez matutina y dolor debido a una enfermedad reumática y/u osteoartritis subyacente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada, en el que dicho tratamiento se administra una vez al día durante al menos alrededor de dos semanas.

10 También se describe un método para el tratamiento de un paciente que tiene fluctuaciones diarias de los niveles de Interleucina 6 debido a una inflamación subyacente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada, en el que dicho tratamiento se administra una vez al día durante al menos alrededor de dos semanas, y en el que dicho tratamiento se administra de tal manera que el glucocorticoide se libera en o antes del momento en el que el nivel de Interleucina 6 del paciente está en un máximo diario.

### 15 Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere al uso de una forma farmacéutica de liberación retardada de un glucocorticoide. La liberación del ingrediente activo se retrasa preferiblemente durante un periodo de tiempo de 2-10 horas después de la ingesta, preferiblemente 2-6, y más preferiblemente 3-5 horas después de la ingesta, y el ingrediente activo se puede liberar en los tramos superiores del intestino y/o en los tramos inferiores del intestino. Más preferiblemente, el ingrediente activo se libera en los tramos superiores del intestino en un periodo de 2-6 horas. La forma farmacéutica de liberación retardada se administra preferiblemente al paciente a o antes de la hora de acostarse, más preferiblemente por la noche, p.ej. de alrededor de 9:00 pm a alrededor de 11:00 pm, en particular 10:00 pm  $\pm$  30 min. Debido a que la inflamación va acompañada por fluctuaciones circadianas de la concentración de citocinas pro-inflamatorias (tales como Interleucina-6) que alcanzan el máximo durante las horas de sueño, la administración a la hora de acostarse permite que haya presente una concentración eficaz del ingrediente activo cuando dicha concentración alcanza el máximo.

30 La forma farmacéutica de liberación retardada es preferiblemente un comprimido, p.ej. como se describió en el documento WO 2006/027266. La forma farmacéutica comprende preferiblemente

- (a) un núcleo que tiene al menos un glucocorticoide-ingrediente activo y que tiene al menos un adyuvante hinchable y/o un disgregante de manera que el ingrediente activo se libera rápidamente de la forma farmacéutica cuando el núcleo se pone en contacto con los fluidos gastrointestinales, y
- 35 (b) un revestimiento inerte, p.ej. insoluble y no hinchable, prensado sobre el núcleo, y dicho revestimiento es capaz de impedir la liberación sustancial del ingrediente activo durante un periodo de tiempo definido tras la ingestión de la forma farmacéutica.

40 El revestimiento inerte impide inicialmente la liberación del ingrediente activo o la combinación del ingrediente activo durante un periodo definido exactamente, de manera que no se puede dar la absorción. El agua presente en el tracto gastrointestinal penetra lentamente a través del revestimiento y, después de un tiempo que se ha fijado previamente mediante la presión de la compresión, alcanza el núcleo. Los ingredientes del revestimiento no muestran ni hinchazón ni dilución de las partes del revestimiento. Cuando alcanza el núcleo, el agua que penetra es absorbida muy rápidamente por los ingredientes hidrófilos del núcleo, de manera que el volumen del núcleo se incrementa mucho y, como consecuencia de ello, el revestimiento se rompe completamente, y el ingrediente activo y la combinación de ingredientes activos, respectivamente, se liberan muy rápidamente.

50 Una realización especialmente ventajosa de este comprimido de liberación retardada revestido mediante prensado se consigue cuando un núcleo de comprimido previamente comprimido se comprime posteriormente con una prensa de comprimidos multicapa hasta un comprimido revestido por prensado.

El revestimiento del comprimido consiste en general en los materiales siguientes para conseguir un perfil de liberación retardada:

- 55 - polímero o copolímero de ácido acrílico, ácido metacrílico, etc. (p.ej. Eudragits o Carbopol),
- derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa,
- poli(alcohol vinílico),
- polietilen glicol,
- 60 - sales de ácidos grasos superiores, ésteres de alcoholes monohídricos o polihídricos con ácidos grasos saturados o insaturados de cadenas cortas, medias o largas. De manera específica, se usan triglicéridos de ácido esteárico (p.ej. Dynersan) o behenato de glicerol (p.ej. Compritol).

65 Además, se deberían añadir también adyuvantes adicionales a estos materiales de manera que se pueda comprimir el revestimiento del comprimido. Se usan en general rellenos tales como lactosa, diversos almidones, celulosas y fosfato dicálcico o fosfato cálcico dibásico. El deslizante usado es normalmente estearato magnésico, y en casos

excepcionales también talco y behenato de glicerol. También se añade a menudo un plastificante al material de revestimiento, preferiblemente del grupo de polietilen glicol, ftalato de dibutilo, citrato de dietilo o triacetina.

Para conseguir un perfil de liberación óptimo, el núcleo del comprimido también debe cumplir ciertos cometidos y exhibir ciertas propiedades. Así, después de que haya transcurrido la fase de retardo, se alcanza un perfil de liberación rápida si se añaden disgregantes típicos al núcleo interno, que proceden, por ejemplo, del grupo de las siguientes sustancias: derivados de celulosa, derivados de almidón, polivinilpirrolidona reticulada. El uso de un agente de soplado, por ejemplo que resulta de una combinación de un ácido débil y un carbonato o bicarbonato, también puede favorecer la liberación rápida. El núcleo del comprimido consiste en general además en ingredientes de matriz o de relleno (p.ej. lactosa, derivados de celulosa, fosfato dicálcico u otras sustancias conocidas en la bibliografía) y lubricantes o deslizantes (normalmente estearato magnésico, en casos excepcionales también talco y behenato de glicerol).

El tamaño del núcleo del comprimido preferiblemente no debería superar los 6 mm (preferiblemente 5 mm) de diámetro, porque de otra manera el comprimido revestido por prensado se hace demasiado grande para una ingestión cómoda. Como resultado de ello, las dosis de los ingredientes activos están en el intervalo de 0,1 a 50 mg, muy en particular entre 1 y 20 mg.

El perfil de liberación in vitro de la forma farmacéutica según la invención preferiblemente es de tal manera que se libera menos del 5% del ingrediente activo durante la fase de retardo. Después de que haya comenzado la fase de liberación, se libera preferiblemente  $\geq 80\%$ , en particular preferiblemente  $\geq 90\%$ , del ingrediente activo en una hora. Más preferiblemente, la forma farmacéutica de liberación retardada tiene un tiempo de disolución igual a o menor de alrededor de 2 horas después de haber alcanzado el tiempo de retardo). La liberación in vitro se determina preferiblemente mediante el uso del modelo de disolución con paletas de la USP en agua.

Los ingredientes activos empleados proceden del grupo de glucocorticoides, y todos muestran propiedades fisicoquímicas comparables. Dichos ingredientes incluyen cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, budesonida, dexametasona, fludrocortisona, fluocortolona, cloprednol, deflazacort, triamcinolona, o las sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables correspondientes de los mismos. Esto es aplicable en particular a prednisona, prednisolona, metilprednisolona, budesonida, dexametasona, fluocortolona, cloprednol, y deflazacort o las sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables correspondientes.

En el presente caso del comprimido de liberación retardada, la siguiente combinación de materiales del núcleo y materiales del revestimiento ha demostrado ser especialmente adecuada para alcanzar una liberación controlada en tiempo y sitio con la exclusión de influencias de pH y alimentos:

El revestimiento comprende preferiblemente:

- sustancias cerosas hidrófobas, con un valor de HLB menor de alrededor de 5, preferiblemente alrededor de 2. Se emplea preferiblemente para ello cera de carnaúba, parafinas, ceras de éster cetílico. Se ha demostrado que behenato de glicerol es especialmente adecuado. Se ha demostrado que el uso de alrededor del 20-60%, en particular alrededor del 30-50%, en el revestimiento es muy ventajoso;
- materiales de relleno hidrófobos no lipídicos tales como sales de fosfato cálcico, p.ej. fosfato dicálcico. Se ha demostrado que es especialmente ventajoso el uso de alrededor del 25-75% de estos materiales de relleno, en particular de alrededor del 40-60%, en el revestimiento;
- además, el revestimiento del comprimido también consiste preferiblemente en aglutinantes, p.ej. polivinilpirrolidona (PVP), en general a concentraciones de alrededor del 4-12%, de manera específica alrededor del 7-10%, y deslizantes tales como estearato magnésico, a concentraciones de alrededor del 0,1-2%, en el caso específico de alrededor del 0,5-1,5%. El dióxido de silicio coloidal se puede usar, por ejemplo, como regulador del flujo, normalmente a concentraciones de alrededor del 0,25-1%. Además, para distinguir las diferentes dosis, se puede añadir un colorante al revestimiento del comprimido, preferiblemente un pigmento de óxido de hierro a concentraciones de alrededor del 0,001-1%.

El núcleo del comprimido comprende preferiblemente:

- un ingrediente activo o una combinación de ingredientes activos del grupo de glucocorticoides, preferiblemente prednisona, prednisolona, metilprednisolona, budesonida, dexametasona, fludrocortisona, fluocortolona, cloprednol, deflazacort, y triamcinolona, y las sales y ésteres correspondientes de los mismos. Las dosis de los ingredientes activos están en la región de alrededor de 0,1-50 mg, muy especialmente entre alrededor de 1 y 20 mg;
- además, el núcleo del comprimido comprende preferiblemente un relleno tal como, por ejemplo, lactosa, derivados de almidón o derivados de celulosa. Se emplea preferiblemente lactosa. El relleno está presente en general a concentraciones de alrededor del 50-90%, de manera específica de alrededor del 60-80%. Además hay presente un disgregante, y es en general PVP reticulada o carboximetilcelulosa sódica, en general a concentraciones de alrededor del 10-20%. Además es posible que haya presente un aglutinante, p.ej. PVP, en general a concentraciones de alrededor del 2-10%, de manera específica de alrededor del 5,5-9%, y un

lubricante tal como estearato magnésico, a concentraciones de alrededor del 0,1-2%, en el caso específico de alrededor del 0,5-1,5%. Se usa normalmente dióxido de silicio coloidal como regulador del flujo, normalmente a concentraciones de alrededor del 0,25-1%. También es posible, para distinguir visualmente el núcleo del revestimiento, añadir un colorante, preferiblemente un pigmento de óxido de hierro a concentraciones de alrededor del 0,01-1%.

Preferiblemente, la forma farmacéutica de liberación retardada se administra en forma de un tratamiento a largo plazo a un sujeto que lo necesita durante un tiempo suficiente para reducir y/o suprimir la enfermedad y/o los síntomas de la enfermedad. El tratamiento a largo plazo comprende normalmente la administración diaria del medicamento durante un período de tiempo prolongado, p.ej. durante al menos dos semanas, preferiblemente durante al menos 4 semanas, más preferiblemente durante al menos 8 semanas, aún más preferiblemente durante al menos 12 semanas, y lo más preferiblemente durante al menos 6 meses o al menos 12 meses.

La presente invención se refiere al tratamiento nuevo de grupos de pacientes que padecen enfermedades reumáticas y/u osteoartritis. Estos grupos de pacientes se seleccionan de:

- (i) pacientes con enfermedades graves caracterizadas por un índice de actividad de la enfermedad (DAS) de > 5,1 (Le Loet 2006) y/o una valoración del médico;
- (ii) pacientes con enfermedades moderadas caracterizadas por un índice de actividad de la enfermedad (DAS) de > 3,2 pero < 5,1 y/o una valoración del médico;
- (iii) pacientes con enfermedades leves caracterizadas por un índice de actividad de la enfermedad (DAS) de < 3,2 y/o una valoración del médico;
- (iv) pacientes con una duración corta de la enfermedad de menos de 2 años,
- (v) pacientes con una duración media de la enfermedad de 2-5 años, y
- (vi) pacientes con una duración larga de la enfermedad de más de 5 años.

Los grupos de pacientes adicionales se pueden seleccionar de:

- (i) pacientes con rigidez matutina grave y duradera caracterizada por una duración de la rigidez matutina >180 min,
- (ii) pacientes con una rigidez matutina moderada entre 100 y 180 min,
- (iii) pacientes con una rigidez matutina leve menor de 100 min,
- (iv) pacientes con dolor grave y duradero caracterizado por una escala VAS con > 70 mm,
- (v) pacientes con dolor moderado caracterizado por una escala VAS con > 50-70 mm,
- (vi) pacientes con dolor leve caracterizado por una escala VAS con < 50 mm.

Los grupos de pacientes adicionales se pueden seleccionar de:

- (i) pacientes con niveles elevados de Interleucina 6, p.ej. más de 3000 UI/l;
- (ii) pacientes con niveles medios de Interleucina 6, p.ej. entre 3000 y 1000 UI/l;
- (iii) pacientes con niveles bajos de Interleucina 6, p.ej. menos de 1000 UI/l.

Los grupos de pacientes adicionales se pueden seleccionar de:

- (i) pacientes que se han pre-tratado con una forma farmacéutica de liberación inmediata de un glucocorticoide;
- (ii) pacientes que no responden al tratamiento con una forma farmacéutica de liberación inmediata de un glucocorticoide, y
- (iii) pacientes sin exposición previa a glucocorticoides.

Los grupos de pacientes adicionales se pueden seleccionar de:

- (i) pacientes que se han pre-tratado con otros medicamentos como un NSAID, un DMARD, un inhibidor de TNF $\alpha$  y/o un agente analgésico o cualquier combinación de los mismos; y
- (ii) pacientes que no se han pre-tratado con ningún otro medicamento como un NSAID, un DMARD, un inhibidor de TNF $\alpha$ , un inhibidor de Interleucina 1, un inhibidor de Interleucina 6 y/o un agente analgésico.

Mediante la administración de un comprimido de liberación retardada, la dosis diaria del glucocorticoide se puede reducir sustancialmente en comparación con un comprimido de liberación inmediata del glucocorticoide. La dosis reducida se puede administrar desde el inicio de la terapia. De manera alternativa, se puede administrar una dosis mayor, p.ej. mayor de alrededor de 10 ng/mg de prednisona o una cantidad equivalente de otro glucocorticoide en el inicio de la terapia para reducir y/o detener los procesos inflamatorios. Después de un periodo de tiempo adecuado, p.ej. después de 2-4 semanas, la dosis se puede ajustar hasta una dosis para la terapia de mantenimiento, que es igual o menor de 10 mg/día de prednisona o una cantidad equivalente de otro glucocorticoide. Así, el efecto inhibidor de la enfermedad se puede obtener mediante una dosis significativamente inferior del ingrediente activo, por lo que disminuye la existencia y/o intensidad de efectos secundarios. Por ejemplo, la dosis diaria del glucocorticoide se puede reducir al menos un 10%, más preferiblemente al menos un 20%, p.ej. un 10-50% en comparación con un

comprimido de liberación inmediata. Así, la dosis diaria reducida de prednis(ol)ona en la liberación retardada de Prednisona está preferiblemente en el intervalo de 1 a 5 mg/día en comparación con 6-10 mg/día para un comprimido de LI estándar.

5 La forma farmacéutica puede comprender una combinación de tamaños de dosis diferentes, p.ej. comprimidos que contienen cantidades diferentes de ingrediente activo. Para prednisona, se prefiere una combinación de comprimidos de 1 mg, 2 mg y 5 mg.

10 El tratamiento según la presente invención puede comprender el tratamiento de una enfermedad reumática y/u osteoartritis sin ningún medicamento adicional. Por otra parte, la invención puede comprender el tratamiento de una enfermedad reumática y/u osteoartritis en combinación con al menos un medicamento adicional que se selecciona preferiblemente de los grupos de NSAIDs, DMARDs, inhibidores de TNF  $\alpha$ , inhibidores de IL-1, inhibidores de IL-6, agentes analgésicos o combinaciones de los mismos. Se prefiere especialmente una combinación con Tarenflurbil.

15 Los NSAIDs se seleccionan preferiblemente de ácidos arilalcanoicos (Diclofenac, Indometacina, Sulindac) de ácidos 2-arilpropiónicos (Carprofeno, Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Cetoprofeno, Cetorolaco, Laxoprofeno, Naproxeno, ácido Tiaprofénico), de ácidos N-arilantranílicos (ácido Mefenámico, ácido Meclofenámico), de Oxicams (Piroxicam, Meloxicam) o de Coxibs (Celecoxib, Parecoxib, Etoricoxib) o de combinaciones de los mismos. Se prefiere especialmente una combinación con Tarenflurbil.

20 Los DMARDs se seleccionan preferiblemente de preparaciones de oro, cloroquina, azatioprina, sulfasalazina, ciclofosfamida, penicilamina, hidroxiclороquina, metotrexato, suspensión de dióxido de torio, levamisol, ciclosporina, interferón, leflunomida o de combinaciones de los mismos.

25 Los inhibidores de TNF- $\alpha$  y los inhibidores de IL-1 se seleccionan preferiblemente de anticuerpos o receptores solubles tales como etanercept, infliximab, anakinra, adalimumab y de combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de IL-6 se seleccionan preferiblemente de anticuerpos o receptores solubles tales como tocilizumab.

30 Los agentes analgésicos se seleccionan preferiblemente de salicilatos (Aspirina, salicilato de Metilo, Diflunisal, Benorilato, Faislamina, Amoxiprina), de derivados de pirazolidina (Fenilbutazona, Oxifenilbutazona) o paracetamol o de combinaciones de los mismos.

35 La dosis del al menos un medicamento adicional se puede reducir de manera sustancial, p.ej. en al menos un 10%, preferiblemente en al menos un 20%, p.ej. en un 10-50%. De manera alternativa, el primer uso de los inhibidores de TNF- $\alpha$  o los inhibidores de IL-6 se puede posponer hasta un momento posterior.

40 La presente invención se refiere en particular al tratamiento de una enfermedad reumática seleccionada de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, polimialgia reumática y/o al tratamiento de osteoartritis. Basándose en los resultados de los ensayos clínicos descritos en la presente solicitud, es evidente que la forma farmacéutica de liberación retardada de un glucocorticoide, en particular un tratamiento a largo plazo, tiene un beneficio terapéutico. En particular en el caso de osteoartritis o una enfermedad reumática que tiene un componente osteoartítico, la administración de la forma farmacéutica de liberación retardada es eficaz sin que tenga efectos secundarios indeseados.

45 La dosis del glucocorticoide puede variar durante el transcurso del tratamiento. Por ejemplo, se puede administrar al paciente una dosis relativamente elevada durante el inicio de la terapia (p.ej., alrededor de 10-40 mg/día o más de prednisona, o una cantidad equivalente de otro glucocorticoide), que se puede reducir a la baja a lo largo un periodo de tiempo (p.ej., a lo largo de 3-4 semanas) según la respuesta del paciente, hasta una dosis de terapia de mantenimiento de alrededor de 10 mg/día o menos de prednisona, o una cantidad equivalente de otro glucocorticoide. De manera alternativa, el paciente puede comenzar con una dosis relativamente baja, que se puede ajustar al alza a lo largo de un periodo de tiempo (p.ej., a lo largo de 3-4 semanas) hasta una dosis de terapia de mantenimiento de alrededor de 10 mg/día o menos de prednisona, o una cantidad equivalente de otro glucocorticoide.

55 Además, la presente invención se describe con más detalle mediante los ejemplos siguientes.

### Ejemplo

60 Estudios clínicos. El programa de desarrollo clínico que apoya la presente solicitud para el comprimido de prednisona de liberación retardada "liberación retardada de Prednisona" comprendió 3 estudios de fase I y 1 estudio de fase III:

65 • Estudios de fase I: Estos 3 estudios con grupos cruzados, abiertos, aleatorizados, en 69 hombres sanos investigó la biodisponibilidad comparativa y las características farmacocinéticas de 6 formulaciones galénicas de liberación retardada experimentales que contenían cada una 5 mg de prednisona. Los estudios se llevaron a

cabo para permitir la selección de un comprimido de liberación retardada con características adecuadas para la administración nocturna a pacientes de AR (es decir, un tiempo de retardo adecuado y una biodisponibilidad elevada que no se viera afectada por los alimentos). Se compararon dosis individuales de cada uno de los comprimidos de liberación retardada con una dosis individual de un comprimido de prednisona de liberación inmediata (LI) de referencia (comprimidos Decortin® de 5 mg comercializados por Merck KGaA).

- Estudio de fase III: En este estudio con doble placebo, enmascaramiento doble, de grupos paralelos y aleatorizado con 288 pacientes de AR adultos, se administró la formulación de comprimido de liberación retardada de prednisona final por la noche durante 12 semanas. Se alcanzó la dosis diaria de prednisona de 3 a 10 mg con comprimidos de 1 y 5 mg. La eficacia y la seguridad se compraron con el producto de LI de referencia administrado por la mañana.

Este es un diseño de estudio nuevo que no fue usado por Arvidson (1997) o Karatay (2002), ya que los pacientes de estos estudios no tuvieron exposición previa a corticoides. En esos estudios, se comparó la administración de un comprimido de prednis(ol)ona de LI estándar a las 2:00 y 8:00.

#### Diseño del estudio y metodología

Diseño del estudio. Los estudios se diseñaron específicamente para comparar la eficacia y seguridad de la liberación retardada de Prednisona administrada por la noche con prednisona de LI estándar (Decortin®, Merck KGaA) administrada por la mañana a las 08:00 a lo largo de un periodo de 12 semanas. La liberación retardada de prednisona y el producto de referencia contuvieron ambos el mismo fármaco (prednisona) y difirieron únicamente con respecto al momento en el que éste se liberó en el tracto gastrointestinal. El momento de la dosis nocturna (22:00 ±30 min) se basó en los resultados de un estudio farmacocinético previo con liberación retardada de Prednisona que mostró las primeras concentraciones plasmáticas detectables de prednisona y su metabolito activo, prednisolona, después de 4 horas y concentraciones plasmáticas máximas alrededor de 6 h después de la administración. Se espera que este perfil plasmático específico con C<sub>max</sub> a las 04:00 reduzca el incremento conocido en la madrugada de citocinas pro-inflamatorias, y así se reduzca la rigidez matutina.

La inclusión de un grupo de placebo no se consideró necesaria o ética, debido a la eficacia demostrada de prednisona. El enmascaramiento fue esencial en este estudio para evitar el sesgo. Debido a que los comprimidos de liberación retardada de Prednisona y los comprimidos del producto de referencia difirieron en su aspecto, se usó una técnica de doble placebo para mantener el enmascaramiento del tratamiento.

El estudio tuvo un periodo de cribado de 1 a 2 semanas que fue seguido de un periodo de tratamiento con enmascaramiento doble de 12 semanas con visitas después de 2 y 6 semanas. Este periodo de 12 semanas se consideró lo suficientemente largo para demostrar cualquier diferencia en los criterios de valoración de la eficacia primarios y secundarios (véase más adelante). Al final del periodo de enmascaramiento doble de 12 semanas, se ofreció a los pacientes que completaron el periodo de enmascaramiento doble de 12 semanas continuar en un periodo de seguimiento abierto de 9 meses, durante el cual todos los pacientes recibieron un tratamiento activo con liberación retardada de Prednisona.

Dosis de prednisona. Los pacientes continuaron con la misma dosis baja estable de prednisona (o equivalente) que recibieron en el mes antes de entrar en el estudio. Durante el estudio, se alcanzaron dosis de prednisona de 3 a 10 mg/día con combinaciones adecuadas de liberación retardada de Prednisona o comprimidos de LI que contenían 1 y 5 mg de prednisona; las dosis diarias de 2,5 y 7,5 mg de prednisona se redondearon hasta 3 y 8 mg, respectivamente. Se administró una dosis de prednisona baja constante a lo largo de toda la fase de tratamiento para asegurar que cualquier diferencia entre los grupos de tratamiento no se debiera a cambios en la dosis.

Objetivo primario y criterio de valoración de la eficacia. El objetivo primario del estudio fue demostrar si la administración de la formulación de liberación retardada nueva de prednisona (es decir, liberación retardada de Prednisona) por la noche fue superior a la administración matutina estándar de prednisona de liberación inmediata (LI) en la reducción de la duración de la rigidez matutina. La tarjeta diaria de los pacientes se diseñó de manera adecuada para reflejar las horas relevantes en minutos: despertar, toma de la medicación matutina, resolución de la rigidez matutina. La variable primaria fue "el cambio relativo de la duración de la rigidez matutina desde el valor inicial al final del estudio individual en la fase de tratamiento con enmascaramiento doble", por lo que la duración de la rigidez matutina fue la diferencia entre la hora de resolución de la rigidez matutina y la hora del despertar. La rigidez matutina se eligió como la variable primaria porque se esperó que se viera afectada directamente por la inhibición de los máximos nocturnos de IL-6 tras la liberación retardada de prednisona.

Criterios de valoración de la eficacia secundarios. Además de la rigidez matutina, el estudio incluyó un conjunto exhaustivo de criterios de valoración secundarios de apoyo que se basaron en recomendaciones preceptivas (CPMP/EWP/556/95 rev 1). Los pacientes valoraron su calidad del sueño, intensidad del dolor (VAS), y actividad de la enfermedad global (VAS). También documentaron el uso de analgésicos y completaron cuestionarios validados sobre su estado de salud (HAQ) y calidad de vida (SF36). Los investigadores contaron el número de articulaciones tumefactas y dolorosas (28 articulaciones) y valoraron la actividad de la enfermedad global (escala de 5 puntos). Se

determinaron variables de laboratorio (ESR, CRP, IL-6) a partir de muestras de sangre tomadas tan pronto como fue posible para investigar el estado inflamatorio de la enfermedad. También se midió la osteocalcina como indicador del metabolismo óseo.

5 Se usaron dos variables compuestas validadas: el índice de actividad de la enfermedad (DAS 28) y la tasa de respuesta ACR20. El DAS 28 se calculó a partir de los índices de las articulaciones, el ESR y la valoración global del paciente de la actividad de la enfermedad. Un paciente con respuesta ACR se definió como un paciente con una mejora de al menos un 20% de los valores iniciales en el recuento de articulaciones dolorosas, recuento de articulaciones tumefactas y al menos 3 de las 5 variables siguientes: intensidad del dolor, valoración global del investigador, valoración global del paciente, índice de discapacidad HAQ, o ESR.

10 Los criterios de inclusión se diseñaron para incorporar pacientes adultos (18 a 80 años) con AR activa que fueron típicos de la población de AR general a tratar con una combinación de medicación estable de corticoides y DMARDs. Los pacientes tuvieron que tener antecedentes documentados de AR y presentarse con síntomas activos de la enfermedad, es decir, rigidez matutina de 45 min, dolor  $\geq 30$  mm (VAS),  $\geq 3$  articulaciones dolorosas,  $\geq 1$  articulaciones tumefactas y ESR y/o CRP elevadas.

15 Los pacientes tuvieron que haberse tratado con las siguientes medicaciones para AR del estado de la técnica durante al menos 3 meses antes de incorporarse al estudio:

- DMARDs (a menos que no se tolerasen)
- Prednis(ol)ona, con una dosis baja y estable de 2,5 a 10 mg de prednisona (o equivalente) durante al menos 1 mes antes del cribado

20 Los pacientes iban a continuar con sus medicaciones para AR a la misma dosis a lo largo de toda la fase de tratamiento con enmascaramiento doble de 12 semanas. Estas limitaciones se consideran adecuadas, porque aseguraron que cualquier diferencia entre los grupos de tratamiento se debió a las diferentes modalidades de dosificación de prednisona, no a cambios en las dosis del corticoide o de los DMARDs concomitantes.

30 Resultados del estudio

35 Se trataron en total 288 pacientes aleatorizados, 144 pacientes con liberación retardada de Prednisona y 144 con el producto de referencia de LI. Las características iniciales de los dos grupos de tratamiento fueron comparables (valores medios para la población total): edad (55 años), sexo (85% de mujeres), rigidez matutina (173 min), duración de la enfermedad (115 meses), DAS 28 (5,9), dosis diaria de prednis(ol)ona (6,6 mg), medicaciones antes del cribado (DMARDs 94%, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos [NSAIDs] 80% de los pacientes). Además, los antecedentes médicos de los pacientes en ambos tratamientos fueron comparables. La Tabla 1 resume las características de la enfermedad. Se incluyeron pacientes con una duración de la enfermedad diferente (corta, media y larga) y una actividad de la enfermedad diferente (DAS: leve, moderado y grave).

40 Tabla 1 Características de la enfermedad en el punto de partida (población ITT)

Características de la enfermedad en el punto de partida		Liberación retardada de prednisona (N = 144)	Prednisona de LI estándar (N = 144)	Total (N = 288)
AR				
Nº de sujetos	n (%)	144 (100,0)	144 (100,0)	288 (100,0)
Duración Media	meses	115,1	115,4	115,3
Duración	< 2 años, n (%)	19 (13,2)	18 (12,5)	37 (12,8)
	2-5 años, n (%)	37 (25,7)	37 (25,7)	74 (25,7)
	5-10 años, n (%)	33 (22,9)	31 (21,5)	64 (22,2)
	> 10 años, n (%)	55 (38,2)	58 (40,3)	113 (39,2)
Pre-tratamiento	(sí)	144 (100,0)	144 (100,0)	288 (100,0)
Dosis estable	media	6,5	6,7	6,6
[mg] de prednis(ol)ona				
DAS28	media	5,8	5,9	5,9
	DE	0,8	0,9	0,8
	Intervalo	3,3-8,1	3,7-7,7	3,3-8,1
Actividad de la enfermedad (valoración del médico) [n (%)]	asintomático	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Leve	13 (9,0)	14 (9,7)	27 (9,4)
	Moderada	103 (71,5)	102 (70,8)	205 (71,2)
	grave	28 (19,4)	28 (19,4)	56 (19,4)
	Muy grave	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Características de la enfermedad en el punto de partida		Liberación retardada de prednisona (N = 144)	Prednisona de LI estándar (N = 144)	Total (N = 288)
Intensidad del dolor (HAQ-VAS) [mm]	media	57,9	59,7	58,8
	DE	14,8	15,8	15,3
	Intervalo	18-95	25-96	18-96
Índice HAQ-DI	media	1,5	1,5	1,5
	DE	0,6	0,5	0,5
	Intervalo	0,0-2,9	0,0-2,8	0,0-2,9

Resultados de eficacia

5 Variable de eficacia primaria y rigidez matutina. Tal como se planificó, el análisis de la eficacia primaria en el estudio se llevó a cabo en la población por intención de tratar (es decir, todos los pacientes aleatorizados, tal como se aleatorizaron) mediante el uso de la metodología "última observación considerada".

Tabla 2 Duración de la rigidez matutina después de 12 semanas de tratamiento (población por intención de tratar)

Duración de la rigidez matutina (media (DE))	Liberación retardada de prednisona (N = 144)	Prednisona Estándar (N = 144)
Valor inicial [min]	164,1 (101,4) (N = 125)	182,5 (125,0) (N = 129)
En la Semana 12 (semana final) [min]	120,9 (140,5) (N = 127)	157,4 (145,6) (N = 131)
Cambio relativo [%]	-22,66 89,1 (N = 125)	-0,39 (89,0) (N = 129)
Diferencia de tratamiento media MC (DE) [%]	22,4 (11,1)	
Límite inferior del IC del 95% valor de p	0,493 0,0226 (unilateral)	

10 La variable primaria fue "el cambio relativo de la duración de la rigidez matutina desde el valor inicial al final del estudio individual en la fase de tratamiento con enmascaramiento doble", por lo que la duración de la rigidez matutina fue la diferencia entre la hora de resolución de la rigidez matutina y la hora del despertar. La reducción de la duración de la rigidez matutina con el tratamiento de liberación retardada de Prednisona fue mayor que con prednisona de LI estándar a lo largo del período de tratamiento de 12 semanas.

15 Al final de la primera semana de tratamiento, hubo una diferencia del 10% entre los dos grupos de tratamiento. La reducción relativa entre el punto de partida y la semana final de tratamiento fue del 22,7% en el grupo de liberación retardada de Prednisona y del 0,4% en el grupo de prednisona estándar. Así, se demostró que la liberación retardada de Prednisona fue superior respecto del comprimido de LI de prednisona estándar de una manera estadísticamente significativa ( $p < 0,025$ , unilateral), y se cumplió el objetivo del estudio primario.

20 Es evidente la diferencia entre los dos grupos a partir de la primera semana, sin embargo cuanto más largo fue el tratamiento más pronunciadas son las diferencias a favor de la liberación retardada de Prednisona. Esto se ilustra en la Tabla 3 y en la Figura 1:

Tabla 3 Duración diaria media de la rigidez matutina por semana (población por intención de tratar)

Duración diaria media de la rigidez matutina por semana (media (DE))	Liberación retardada de prednisona (N = 144)	Prednisona Estándar (N = 144)
Valor inicial [min]	164,1 (101,4) (N = 125)	182,5 (125,0) (N = 129)
En la Semana 1 [min]	159,4 (127,3) (N = 126)	186,4 (135,6) (N = 131)
Cambio relativo [%]	-1,4 (62,4) (N = 124)	9,3 (60,2) (N = 129)
En la Semana 2 [min]	144,9 (136,4) (N = 123)	187,7 (154,4) (N = 131)
Cambio relativo [%]	-12,5 (70,0) (N = 121)	8,1 (71,6) (N = 129)
En la Semana 3 [min]	138,3 (137,1) (N = 122)	164,2 (137,2) (N = 127)
Cambio relativo [%]	-13,8 (73,9) (N = 120)	0,3 (63,6) (N = 125)
En la Semana 4 [min]	129,5 (128,3) (N = 117)	163,7 (124,2) (N = 123)

Duración diaria media de la rigidez matutina por semana (media (DE))	Liberación retardada de prednisona (N = 144)	Prednisona Estándar (N = 144)
Cambio relativo [%]	-23,3 (54,7) (N = 115)	3,5 (72,5) (N = 121)
En la Semana 5 [min]	126,0 (126,9) (N = 117)	159,7 (128,5) (N = 121)
Cambio relativo [%]	-25,9 (55,1) (N = 115)	6,0 (85,1) (N = 119)
En la Semana 6 [min]	117,9 (128,2) (N = 112)	154,2 (123,7) (N = 119)
Cambio relativo [%]	-28,3 (59,8) (N = 110)	5,3 (82,5) (N = 117)
En la Semana 7 [min]	109,0 (113,9) (N = 109)	156,5 (144,9) (N = 119)
Cambio relativo [%]	-33,5 (49,1) (N = 107)	-2,6 (74,2) (N = 117)
En la Semana 8 [min]	98,7 (93,8) (N = 105)	152,1 (125,3) (N = 116)
Cambio relativo [%]	-37,1 (45,8) (N = 103)	-5,2 (62,5) (N = 114)
En la Semana 9 [min]	90,7 (87,5) (N = 107)	146,4 (123,1) (N = 116)
Cambio relativo [%]	-41,3 (46,5) (N = 105)	-5,6 (68,8) (N = 115)
En la Semana 10 [min]	92,7 (90,8) (N = 105)	147,9 (134,1) (N = 117)
Cambio relativo [%]	-40,5 (46,9) (N = 103)	-5,0 (83,0) (N = 116)
En la Semana 11 [min]	95,9 (97,2) (N = 103)	148,9 (136,4) (N = 116)
Cambio relativo [%]	-37,7 (50,1) (N = 101)	-1,2 (95,8) (N = 115)
En la Semana 12 [min]	98,1 (100,5) (N = 102)	149,5 (134,8) (N = 111)
Cambio relativo [%]	-33,1 (75,4) (N = 100)	-3,4 (92,1) (N = 111)

La valoración semanal de la duración diaria media de la rigidez matutina reveló que la disminución, y así la mejora, ya comienza después de 2 semanas de tratamiento en el grupo de liberación retardada de Prednisona. La duración diaria media de la rigidez matutina continúa disminuyendo de manera constante a partir de entonces, mientras en el grupo de prednisona estándar no hubo una tendencia clara en los cambios durante el tratamiento de 12 semanas.

5

Este resultado es sorprendente, ya que Karatay demostró en 2002 que no se podía esperar tal efecto.

Debido a la superioridad de la liberación retardada de Prednisona frente a la Prednisona estándar, podría ser posible una reducción de la dosis diaria, p.ej., de un 25-30% con la terapia de liberación retardada de Prednisona teniendo el mismo efecto sobre la rigidez matutina.

10

En el ensayo de Fase III se pudo demostrar la superioridad de una dosis muy baja de Prednisona en el nuevo comprimido de liberación retardada en comparación con la prednisona de LI estándar, lo que apoya la reducción de la dosis propuesta.

15

La Tabla 4 muestra las frecuencias de las dosis estables de partida de prednisona en los grupos de liberación retardada de Prednisona y de prednisona estándar de la población por intención de tratar (ITT). Los perfiles de frecuencia en ambos grupos de tratamiento fueron similares, y la dosis más habitual fue de 5 mg (50% de los sujetos), seguida de 7 y 10 mg (aproximadamente 20% cada uno).

20

Tabla 4 Frecuencias de dosis estables de prednisona al comienzo del estudio (población ITT)

Dosis de prednisona estable (mg)	Número (%) de sujetos	
	Liberación retardada de prednisona (N = 144)	Prednisona estándar (N=144)
2	1 (0,7)	0 (-)
3	8 (5,6)	2 (1,4)
4	1 (0,7)	1 (0,7)
5	72 (50,0)	73 (50,7)
6	1 (0,7)	0 (-)
7	28 (19,4)	30 (20,8)
8	4 (2,8)	3 (2,1)
9	0 (-)	0 (-)
10	29 (20,1)	35 (24,3)

El valor mediano de la dosis de prednisona diaria media en todos los sujetos de la población ITT fue 5,18 mg. Se llevaron a cabo análisis de subgrupos sobre la variable de eficacia primaria (es decir, el cambio relativo desde el valor inicial de la duración de la rigidez matutina) en los sujetos con una dosis de prednisona diaria media  $\leq 5,18$  mg y  $> 5,18$  mg.

Para investigar la comparabilidad de los subgrupos, se analizaron las características demográficas e iniciales seleccionadas: edad, sexo, origen étnico, peso corporal, altura corporal, duración de AR, HAQ-DI, intensidad del dolor (VAS), SF36, y DAS28. Debajo se incluyen comentarios sobre la edad, duración de AR, y DAS28 como los parámetros clínicamente más relevantes. No hubo desequilibrios clínicamente relevantes entre subgrupos en las otras variables iniciales.

Las estadísticas descriptivas para las variables demográficas iniciales y la variable de eficacia primaria se presentan para las dosis de prednisona diarias medias de  $> 5,18$  mg y  $\leq 5,18$  mg en cada uno de los grupos de tratamiento de la población ITT en la Tabla 5. También se proporciona la diferencia para la variable de la eficacia primaria entre los grupos de tratamiento (tal como se calcula mediante ANOVA, modelo A).

Tabla 5 Variables demográficas iniciales y variable de eficacia primaria en sujetos con una dosis de prednisona diaria media  $\leq 5,18$  mg o  $> 5,18$  mg\* (población ITT)

Variable/subgrupo	Liberación retardada de prednisona (N=144)		Prednisona estándar (N=144)	
	N	Media (DE)	n	Media (DE)
<b>Variables demográficas iniciales</b>				
Edad, años				
Dosis diaria media $\leq 5,18$ mg*	78	55,1 (10,5)	65	54,6 (11,9)
Dosis diaria media $> 5,18$ mg*	65	54,3 (12,0)	77	56,1 (10,9)
Duración de AR, meses				
Dosis diaria media $\leq 5,18$ mg*	77	115,5 (98,4)	65	113,0 (111,4)
Dosis diaria media $> 5,18$ mg*	65	116,3 (86,8)	77	117,1 (75,1)
Índice DAS28				
Dosis diaria media $\leq 5,18$ mg*	78	5,8 (0,8)	64	5,8 (0,9)
Dosis diaria media $> 5,18$ mg*	65	5,8 (0,7)	76	6,0 (0,8)
<b>Duración de la rigidez matutina</b>				
Dosis diaria media $\leq 5,18$ mg*				
Valor inicial, min	67	163,54 (109,92)	59	174,79 (132,47)
Semana final, min	69	119,25 (132,40)	60	169,36 (174,47)
Cambio relativo desde el punto de partida hasta la semana final, %	67	-26,93 (67,72)	59	7,88 (106,38)
Diferencia entre grupos				
Media MC (EE), %	34,98 (15,57)			
IC del 95%	4,13, 65,83			
valor de p	0,0134 (unilateral)			
Dosis diaria media $> 5,18$ mg*				
Valor inicial, min	57	164,81 (92,36)	68	189,74 (120,43)
Semana final, min	57	122,81 (152,12)	69	144,22 (113,49)
Cambio relativo desde el punto de partida hasta la semana final, %	57	-17,64 (110,12)	68	-8,76 (70,83)
Diferencia entre grupos				
Media MC (EE), %	15,45 (16,14)			
CI del 95%	-16,54, 47,45			
valor de p	0,1702 (unilateral)			

\* 5,18 mg es el valor mediano de la dosis de prednisona diaria media en todos los sujetos de la población ITT.

MC = mínimos cuadrados, EE = error estándar

No hubo diferencias de edad media, duración media de AR, o índice DAS28 medio entre los sujetos que recibieron una dosis de prednisona diaria media de  $\leq 5,18$  mg y los que recibieron una dosis diaria media de  $> 5,18$  mg en ninguno de los 2 grupos de tratamiento.

En el grupo de liberación retardada de Prednisona, la rigidez matutina disminuyó en ambos subgrupos de dosis, con una disminución mayor en los sujetos con una dosis de prednisona diaria media  $\leq 5,18$  mg que en los sujetos con una dosis diaria  $> 5,18$  mg.

En el grupo de prednisona estándar, los sujetos con una dosis diaria media  $\leq 5,18$  mg mostraron un incremento de la

duración de la rigidez matutina. En los sujetos con una dosis diaria media >5,18 mg, la rigidez matutina disminuyó, pero la disminución no fue tan grande como en ninguno de los subgrupos de dosis de liberación retardada de Prednisona.

5 Recidiva de la rigidez durante el día

En alrededor del 58% de los sujetos, en ambos grupos de tratamiento, se informó de la recidiva de la rigidez durante el día en el punto de partida. Después de dos semanas de tratamiento, el porcentaje fue ligeramente inferior en ambos grupos de tratamiento; después de seis semanas de tratamiento, los porcentajes fueron notablemente inferiores en ambos grupos de tratamiento, sin diferencias importantes entre los tratamientos; después de 12 semanas de tratamiento, el porcentaje de sujetos afectados fue de nuevo notablemente inferior en comparación con el valor a las 6 semanas en ambos grupos de tratamiento.

15 Variables de eficacia secundarias.

Tabla 6 Intensidad del dolor (VAS) después de 12 semanas de tratamiento (población por intención de tratar)

Intensidad del dolor (VAS) (media (DE))	Liberación retardada de prednisona (N = 144)	Prednisona Estándar (N = 144)
Valor inicial [mm]	50,9 (15,2) (N = 141)	52,3 (17,2) (N = 143)
En la Semana 12 (semana final) [mm]	45,7 (24,1) (N = 142)	45,1 (23,1) (N = 144)
Cambio relativo [%]	-8,57 (55,0) (N = 141)	-6,53 (83,9) (N = 143)

20 Según los cambios relativos, la intensidad del dolor (VAS) mejoró después de 12 semanas de tratamiento mediante ambos tratamientos. En el grupo ITT, se calculó que la diferencia de tratamiento en el cambio relativo en la intensidad del dolor (VAS) fue de un 4,91% (DE 8,08%). Se ha observado una diferencia entre los 2 grupos en favor de la liberación retardada de Prednisona, que fue mucho más pronunciada en el grupo por protocolo (-19% para la liberación retardada de Prednisona frente al -5% para la Prednisona estándar). El número medio de días con analgésicos por semana no cambió notablemente después del inicio del tratamiento en ambos grupos de tratamiento. No existe ninguna diferencia entre los dos grupos de tratamiento después de 2, 6, y 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, debido a que con la liberación retardada de Prednisona la intensidad del dolor disminuyó, se puede suponer que en los pacientes con AR temprana o con tratamiento a largo plazo también se observará una reducción de los analgésicos.

30 No se observaron diferencias en ninguna de las demás variables de eficacia, tal como se enumeran a continuación.

Calidad del sueño

35 La calidad diaria media del sueño (VAS) no mejoró en ninguno de los dos grupos de tratamiento. No hubo diferencias notables entre los valores iniciales de los dos grupos de tratamiento y las medias de los cambios absolutos después de 2, 6, y 12 semanas de tratamiento.

Índice de Actividad de la Enfermedad (DAS 28)

40 El Índice de Actividad de la Enfermedad (DAS 28) disminuyó en ambos grupos de tratamiento. Después de dos semanas de tratamiento, las disminuciones fueron pequeñas, mientras después de seis y 12 semanas de tratamiento las disminuciones fueron más pronunciadas. Los cambios absolutos y relativos fueron similares entre los dos grupos de tratamiento después de 2, 6, y 12 semanas de tratamiento.

45 Recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas

El recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas disminuyó en ambos grupos de tratamiento. Después de dos semanas de tratamiento, las disminuciones fueron notables, y se observaron disminuciones adicionales en ambos grupos de tratamiento después de seis y 12 semanas de tratamiento.

50 Valoración global del sujeto de la actividad de la enfermedad

La valoración global media del sujeto de la actividad de la enfermedad (VAS) disminuyó en ambos grupos de tratamiento después del inicio del tratamiento sin diferencias relevantes entre los momentos y los tratamientos.

55 Cuestionario de Valoración de la Salud, Índice de Discapacidad (HAQ-DI) y Calidad de Vida (SF36)

Los índices HAQ-DI y SF36 fueron similares en ambos grupos de tratamiento tanto en el punto de partida como después de 12 semanas de tratamiento.

5 Valoración global del médico de la actividad de la enfermedad

En ambos grupos de tratamiento, el número y porcentaje de sujetos cuya actividad de la enfermedad fue valorado por el médico como leve se incrementó durante el transcurso del tratamiento; el número y porcentaje de sujetos cuya actividad de la enfermedad fue valorada por el médico como grave disminuyó.

10 Signos inflamatorios

Los valores medios de los signos inflamatorios CRP y IL-6 tanto en el punto de partida como después de 2, 6 y 12 semanas de tratamiento y los cambios relativos respectivos se presentan en la Tabla 7.

15 Tabla 7: Signos inflamatorios (CRP, IL-6) (población por intención de tratar)

Signos inflamatorios (mediana (min, max))	Liberación retardada de prednisona	Prednisona Estándar
<b>CRP [mg/L]</b>		
Valor inicial (Visita 2)	9,9 (1,0, 105,1)	12,2 (1,0, 177,5)
En la Semana 2 (Visita 3)	10,2 (1,0, 159,0)	11,2 (1,0, 106,3)
Cambio relativo [%]	13,0 (-96,1, 543,2)	0,0 (-93,1, 1535,4)
En la Semana 6 (Visita 4)	9,9 (1,0, 90,3)	10,7 (1,0, 152,5)
Cambio relativo [%]	8,0 (-93,4, 695,2)	0,0 (-94,2, 2377,8)
En la Semana 12 (Visita 5*)	9,1 (1,0, 185,0)	11,5 (1,0, 145,3)
Cambio relativo [%]	2,4 (-98,2, 1419,6)	0,0 (-93,0, 2605,6)
<b>IL-6 [UI/L]</b>		
Valor inicial (Visita 1)	860 (200, 23000)	1110 (200, 20800)
En la Semana 12 (Visita 5*)	470 (200, 9530)	1080 (200, 22700)
Cambio absoluto	-160 (-13460, 9080)	0,0 (-16190, 18100)
Cambio relativo [%]	-28,6 (-96,8, 2018)	0,0 (-98,1, 3017)

20 Los valores medios de CRP no cambiaron notablemente durante el tratamiento de 12 semanas en ninguno de los grupos de tratamiento.

25 Los valores de IL-6 disminuyeron durante el tratamiento de 12 semanas en el grupo de tratamiento de liberación retardada de Prednisona, pero permanecieron sin cambios en el grupo de tratamiento de prednisona estándar. Los valores medianos parecen haberse reducido a la mitad mediante la preparación de liberación retardada de Prednisona, y el intervalo global fue mucho más pequeño después de 12 semanas de tratamiento. La variabilidad fue muy elevada en ambos grupos. Sin embargo, el cambio con la liberación retardada de Prednisona desde el punto de partida a las 12 semanas fue significativamente inferior ( $p < 0,001$ ). Además, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento después de 12 semanas.

30 Osteocalcina

La osteocalcina es una medida sensible del metabolismo óseo (Heshmati 1998). Los valores medios de osteocalcina tanto en el punto de partida (cribado) como después de 12 semanas de tratamiento y los cambios relativos respectivos se presentan en la Tabla 8.

35 Tabla 8: Osteocalcina (población por intención de tratar)

Osteocalcina [ng/mL] (media (DE))	Liberación retardada de prednisona	Prednisona Estándar
Valor inicial (Visita 1)	20,95 (11,31)	20,04 (9,95)
En la Semana 12 (Visita 5*)	20,40 (12,82)	19,43 (9,49)
Cambio relativo [%]	-1,7 (33,0)	3,9 (46,4)

40 No hubo diferencias entre los valores iniciales y los criterios de valoración o entre los dos tratamientos. Así, se puede concluir que la administración nocturna de prednisona a dosis bajas no tiene un impacto negativo sobre el metabolismo óseo y el riesgo de osteoporosis.

Eficacia continuada durante el seguimiento abierto de 9 meses

45 De 288 pacientes incorporados en el período de tratamiento con enmascaramiento doble, un total de 249 sujetos

entraron en la fase de seguimiento abierto del estudio, y 219 sujetos completaron esta fase (véase la Tabla 9).

Tabla 9: Disposición de los Sujetos

Criterio	Número de sujetos n (%)
Incorporados en la fase de enmascaramiento doble	288
Incorporados en el seguimiento abierto	249(100)
Retirados	30 (12,0*)
Quienes completaron el seguimiento abierto	219 (88,0*)

5 Aunque la eficacia no fue el objetivo principal de este estudio de seguimiento abierto, el orden del informe se mantuvo igual que en el informe del estudio previo en la fase de enmascaramiento doble. En la fase de seguimiento abierto, la interpretación de los datos de eficacia se centró en los tres aspectos siguientes:

- 10 • mantenimiento de los efectos sobre la duración de la rigidez alcanzados mediante la liberación retardada de prednisona durante la fase de enmascaramiento doble en el antiguo grupo de liberación retardada de prednisona
- la reducción de la rigidez matutina en el mismo grado en los sujetos del antiguo grupo de prednisona estándar después de tres meses de tratamiento con la liberación retardada de prednisona en la Visita 6
- 15 • la reducción adicional de la rigidez matutina en la población de estudio después de la Visita 6 hasta 9 meses (Visita 8) o después de 12 meses de tratamiento con la liberación retardada de prednisona, respectivamente.

Duración diaria media de la rigidez matutina

20 La duración diaria media de la rigidez matutina en el inicio del periodo de enmascaramiento doble (Visita 2), en el inicio del periodo de seguimiento abierto (Visita 5) y al final del estudio (Visita 8), así como los cambios relativos, se presentan en la Tabla 10 y la Figura 2 para la población de estudio.

Tabla 10: Duración Diaria Media de la Rigidez Matutina en el Mes 9 del Seguimiento (Visita 8)

Duración de la rigidez matutina [min]	Número de sujetos		
	Liberación retardada de prednisona (N = 120) media (DE) mediana (min; max)	Prednisona Estándar (N = 129) media (DE) mediana (min; max.)	Total (N = 249) media (DE) mediana (min; max)
Visita 2 (Comienzo del Periodo de Enmascaramiento Doble)	156,27 (97,25) 137,14 (41,43; 659,29) (n=107)	182,40 (127,43) 149,29 (32,14; 720,0) (n=115)	169,80 (114,38) 143,21 (32,14; 720,0) (n=222)
Visita 5 (Comienzo del Periodo de Seguimiento)	98,20 (100,22) 75,36 (0,0; 470,0) (n=114)	150,31 (139,48) 116,07 (0,0; 720,0) (n=126)	125,56 (124,92) 83,93 (0,0; 720,0) (n=240)
Cambio relativo [%] a	-34,47 (68,99) -37,29 (-100,00; 433,53) (n=101)	-1,44 (93,07) -19,05 (-100,00; 609,86) (n=112)	-17,10 (83,99) -28,75 (-100,00; 609,86) (n=213)
Visita 2			
Visita 8* (Mes 9 del Seguimiento)	73,43 (92,32) 42,14 (0,0; 502,5) (n=97)	92,88 (124,59) 60,0 (0,0;720,0) (n=107)	83,63 (110,60) 46,43 (0,0; 720,0) (n=204)
Cambio relativo [%] a	-55,07 (44,79) -63,13 (-100; 133,33) (n=87)	-44,90 (63,73) -62,96 (-100; 269,44) (n=97)	-49,71 (55,67) -63,02 (-100; 269,44) (n=184)
Visita 2			
Cambio relativo [%] a	-7,81 (144,62) -38,33 (-100; 783,75) (n=78)	-13,90 (146,98) -40,70 (-100; 950) (n=99)	-11,22 (145,56) -40,70 (-100; 950) (n=177)
Visita 5			

\*Incl. la terminación prematura

25 Comenzando el tratamiento con la liberación retardada de prednisona con una duración de la rigidez más larga en la

Visita 5, el antiguo grupo de prednisona estándar alcanzó una reducción casi idéntica, cuando se calcula el cambio relativo en porcentaje de la Visita 8 respecto de la Visita 5 o de la Visita 8 respecto de la Visita 2. Para todos los sujetos de la población de estudio en la fase de seguimiento, se obtuvo una reducción media adicional del 11,22% (Visita 8 en comparación con la Visita 5). La reducción total de la duración de la rigidez en un 49,71 % se observó en el tratamiento a largo plazo entre las Visitas 2 y 8.

Duración diaria media de la rigidez matutina después del inicio del tratamiento con la liberación retardada de prednisona (Visita 2 / Visita 5)

La duración diaria media de la rigidez matutina en el inicio del período de enmascaramiento doble (Visita 2), así como en el inicio del periodo de seguimiento (Visita 5) y después de 3, 6, 9, y 12 meses (intervalos de 3 meses) de tratamiento de liberación retardada de prednisona, lo que incluye los cambios relativos respectivos, se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11 Duración Diaria Media de la Rigidez Matutina después del Inicio del Tratamiento con la Liberación Retardada de Prednisona (Visita 2 / Visita 5)

Duración diaria media de la rigidez matutina	Número de sujetos		
	Liberación retardada de prednisona (N = 249) media (DE)	Prednisona Estándar (N = 249) media (DE)	Total (N = 249) media (DE)
Visita 2 (Inicio del Periodo de Enmascaramiento Doble) [min]	156,27 (97,25) (n=107)	-	153,04 (121,71) (n=233)
Visita 5 (Inicio del Periodo de Seguimiento) [min]		50,31 (139,48) (n=126)	
después de 3 meses de tratamiento de liberación retardada de Prednisona [min]	98,20 (100,22) (n=114)	85,17 (112,45) (n=106)	91,92 (106,25) (n=220)
Cambio relativo [%]	-34,47 (68,99) (n=101)	-46,06 (46,86) (n=98)	-40,18 (59,27) (n=199)
después de 6 meses de tratamiento de liberación retardada de Prednisona [min]	65,70 (100,95) (n=96)	81,08 (104,79) (n=115)	74,08 (103,10) (n=211)
Cambio relativo [%]	-56,06 (54,20) (n=86)	-32,83 (116,64) (n=108)	-43,13 (94,71) (n=194)
después de 9 meses de tratamiento de liberación retardada de Prednisona* [min]	62,43 (87,49) (n=101)	92,88 (124,59) (n=107)	78,10 (108,99) (208)
Cambio relativo [%]	-61,35 (45,67) (n=88)	-13,90 (146,98) (n=99)	-36,23 (113,67) (n=187)
después de 12 meses de tratamiento de liberación retardada de Prednisona* [min]	73,43 (92,32) (n=97)	-	
Cambio relativo [%]	-55,07 (44,79) (n=87)		

Los cambios relativos se refieren a los valores proporcionados en negrita

\*Incl. la terminación prematura

En la Tabla 11, la duración de la rigidez matutina se presenta como la duración del tratamiento de liberación retardada de prednisona independiente de las Visitas. Los cambios relativos se calcularon a partir de los datos de la Visita 2 para el antiguo grupo de liberación retardada de prednisona y de los datos de la Visita 5 para el antiguo grupo de prednisona estándar. Aprovechando el mayor número de datos disponibles, se llevó a cabo la interpretación de los resultados para los números totales.

Antes de comenzar con el tratamiento de liberación retardada de prednisona, la duración diaria media de la rigidez matutina fue de 153 min. Después de tres meses de tratamiento, la duración de la rigidez se redujo hasta una media de 92 min y después de seis meses además hasta 74 min. Después de nueve meses de tratamiento de liberación retardada de prednisona la duración diaria media de la rigidez matutina fue de 78 min. Para los sujetos del antiguo grupo de liberación retardada de prednisona, los datos también estuvieron disponibles después de 12 meses de tratamiento de liberación retardada de prednisona. Para estos sujetos, la duración de la rigidez fue similar a la de después de seis y nueve meses de tratamiento (73 min). No se observó la retirada de los efectos. Así, la duración media de la rigidez matutina se redujo a la mitad después de seis meses de tratamiento de liberación retardada de prednisona.

Signos inflamatorios

Los valores medianos de los signos inflamatorios CRP e IL-6 durante el periodo de seguimiento abierto (Visita 5 a

Visita 8) y los cambios absolutos respectivos se presentan en la Tabla 12 y la Figura 3.

Tabla 12: Signos Inflamatorios (CRP, IL-6)

Signos inflamatorios	Número de sujetos		
	Liberación retardada de prednisona (N = 120) mediana (min; max)	Prednisona Estándar (N = 129) mediana (min; max)	Total (N = 249) mediana (min; max)
CRP* [mg/L]			
Visita 5 (Comienzo del Seguimiento)	8,60 (n=120) (1,00; 139,80)	10,90 (n=129) (1,00; 145,30)	9,40 (n=249) (1,00; 145,30)
Visita 6 (Mes 3 del Seguimiento)	8,55 (n=108) (1,00; 81,40)	8,15 (n=118) (1,00; 152,40)	8,35 (n=226) (1,00; 152,40)
Cambio absoluto	-0,45 (n=108) (-131,20; 77,70)	-1,20 (n=118) (-123,20; 95,00)	-0,70 (n=226) (-131,20; 95,00)
Visita 7 (Mes 6 del Seguimiento)	7,00 (n=109) (1,00; 71,00)	9,05 (n=118) (1,00; 69,70)	8,00 (n=227) (1,00; 71,00)
Cambio absoluto	-0,60 (n=109) (-122,60; 49,00)	-0,95 (n=118) (-108,10; 25,80)	-0,80 (n=227) (-122,60; 49,00)
Visita 8*** (Mes 9 del Seguimiento)	8,40 (n=112) (1,00; 83,30)	8,35 (n=124) (1,00; 86,50)	8,35 (n=236) (1,00; 86,50)
Cambio absoluto	-0,25 (n=112) (-129,10; 68,30)	-0,25 (n=124) (-76,90; 68,70)	-0,25 (n=236) (-129,10; 68,70)
IL-6** [UI/L]			
Visita 5 (Comienzo del Seguimiento)	460 (n=120) (200; 9530)	1050 (n=127) (200; 22700)	710 (n=247) (200; 22700)
Visita 8*** (Mes 9 del Seguimiento)	510 (n=111) (200; 18300)	570 (n=123) (200; 8100)	525 (n=234) (200; 18300)
Cambio absoluto	0 (n=111) (-6830; 16110)	-300 (n=121) (-20600; 6270)	-45 (n=232) (-20600; 16110)

\* Los valores < 1,0 mg/L se ajustaron a 1,0 para el análisis

\*\* Los valores < 200 IU/L se ajustaron a 200 para el análisis

\*\*\* Incl. la terminación prematura.

- 5 Los valores medianos de CRP no cambiaron notablemente durante los nueve meses de tratamiento de seguimiento abierto con la liberación retardada de prednisona, excepto en el antiguo grupo de prednisona estándar en la Visita 6, en el que el valor de CRP disminuyó mucho en comparación con la Visita 5.

10 Como la variabilidad de los valores de IL-6 fue elevada en ambos grupos, se eligieron las medianas para la comparación, en vez de los valores medios. Los valores de IL-6 disminuyeron notablemente en el antiguo grupo de prednisona estándar de 1050 UI/L a 570 UI/L. Así, las concentraciones de IL-6 se redujeron a la mitad en los sujetos del antiguo grupo estándar. Esta disminución de IL-6 fue similar a la disminución de IL-6 en el grupo de liberación retardada de prednisona descrita en la fase de enmascaramiento doble. No se observó ninguna reducción adicional en los sujetos del antiguo grupo de liberación retardada de prednisona.

15 **Resumen de seguridad**

20 El perfil de seguridad de los glucocorticoides en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) está bien establecido. Los efectos secundarios principales consisten en osteoporosis que conduce a fracturas, trastornos gastrointestinales, trastornos cardiovasculares, riesgo incrementado de infecciones, hiperglucemia, inhibición del eje HHA, y trastornos oftalmológicos. Está aceptado que muchos de estos efectos secundarios se observan a dosis elevadas o medias, pero no a dosis bajas (Bijlsma et al. 2003, Bijlsma et al. 2005, Boers 2004, Buttgerit et al 2005, Conn 2001, Da Silva et al. 2005, Saag et al. 1994).

25 La liberación retardada de prednisona se destina al tratamiento de AR a dosis bajas (3 a 10 mg de prednisona/día), y contiene el mismo ingrediente farmacológico activo que los productos de LI a dosis bajas estándar. La liberación retardada de prednisona difiere de los productos estándar únicamente con respecto al momento de administración recomendado, y el momento de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal. El perfil de seguridad de prednisona a dosis bajas está bien establecido, y se refleja en el etiquetado de los productos de LI estándar. No se esperan diferencias clínicamente significativas.

30 **Resumen breve de Efectos Adversos en los ensayos de Fase III con la liberación retardada de Prednisona**

En este estudio, 59 (41,0%) sujetos del grupo de tratamiento de liberación retardada de Prednisona y 59 (41,0%)

sujetos del grupo de tratamiento de prednisona estándar experimentaron al menos un Efecto Adverso (EA) emergente del tratamiento. Un total de 35 sujetos (12,2%) experimentaron EAs que el investigador consideró que estaban relacionados con la prednisona. Los EAs que provocaron el abandono de prednisona fueron experimentados por 22 sujetos (7,6%).

5 Un sujeto que recibió prednisona estándar murió durante el estudio 18 días después de la primera dosis de prednisona. Siete sujetos (2,4%) experimentaron EAGs, y en un sujeto de estos 7 sujetos, el investigador consideró que el EAG estuvo relacionado con prednisona.

10 La Tabla 13 resume el número de sujetos que experimentaron EAs por tipo de EA (término preferido del MedDRA, en al menos un 1,0% del grupo tratado).

Tabla 13 EAs más habituales y EAs relacionados con fármacos en el estudio 003

Término preferido	Nº (%) de sujetos con EA		
	Liberación retardada de prednisona (N = 144)	Prednisona estándar (N = 144)	Total (N = 288)
Todos los EAs	59 (41,0)	59 (41,0)	118 (41,0)
Artritis reumatoide	11 (7,6)	13 (9,0)	24 (8,3)
Dolor abdominal superior	5 (3,5)	8 (5,6)	13 (4,5)
Nasofaringitis	4 (2,8)	8 (5,6)	12 (4,2)
Cefalea	6 (4,2)	4 (2,8)	10 (3,5)
Rubefacción	4 (2,8)	6 (4,2)	10 (3,5)
Náuseas	5 (3,5)	4 (2,8)	9 (3,1)
EAs relacionados con el fármaco	19 (13,2)	16 (11,1)	35 (12,2)
Dolor abdominal superior	3 (2,1)	4 (2,8)	7 (2,4)
Náuseas	3 (2,1)	3 (2,1)	6 (2,1)
Cefalea	4 (2,8)	2 (1,4)	6 (2,1)
Artritis reumatoide	1 (0,7)	4 (2,8)	5 (1,7)

15 Los EAs informados con más frecuencia (frecuencia > 1,0% de los sujetos del grupo de seguridad) mediante el término preferido del MedDRA fueron artritis reumatoide que incluía varios términos para el empeoramiento (deterioro, intensificación, exacerbación, reagudización, etc.) (24 sujetos, 8,3%), dolor abdominal superior (13 sujetos, 4,5%) y nasofaringitis (12 sujetos, 4,2%). Las incidencias de estos EAs fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

20 Durante el periodo de seguimiento abierto de 9 meses, 127 sujetos (51,0%) experimentaron al menos un suceso adverso (EA) emergente del tratamiento. Un total de 27 sujetos (10,8%) experimentaron EAs que el investigador consideró que estaban relacionados con la liberación retardada de prednisona. Los EAs que provocaron el abandono de la liberación retardada de prednisona fueron experimentados por 13 sujetos (5,2%); 68 sujetos (27,3%) tuvieron EAs que no se supo que se recuperaran al final del estudio.

La Tabla 14 resume los EAs más habituales por tipo de EA (Término Preferido del MedDRA, en más de un 2% de los sujetos).

30 Tabla 14: Efectos adversos más habituales (Frecuencia > 1,0% total)

Efecto Adverso (término preferido)	Total (N = 249) n (%)
Artritis reumatoide	36 (14,5)
Rubefacción	13 (5,2)
Infección del tracto respiratorio superior	7 (2,8)
Peso incrementado	7 (2,8)
Dolor de espalda	7 (2,8)
Bronquitis	6 (2,4)
Hipercolesterolemia	6 (2,4)
Artralgia	6 (2,4)
Nasofaringitis	6 (2,4)
Sensación de calor	5 (2,0)

35 Los EAs informados con más frecuencia (Término Preferido del MedDRA) fueron artritis reumatoide (36 sujetos, 14,5%) y rubefacción (13 sujetos, 5,2%). La rubefacción fue informada solamente por los sujetos que participaron en el ensayo de CRH. La infección del tracto respiratorio superior, el peso incrementado, o el dolor de espalda se informaron con menos frecuencia (siete sujetos (2,8%) en cada caso).

Conclusiones sobre los beneficios y riesgos

- 5 La liberación retardada de prednisona es un nuevo comprimido de liberación retardada que se ha desarrollado para optimizar la eficacia de la prednisona a dosis bajas administrada de manera oral en el tratamiento de la AR. La liberación retardada de prednisona ha mostrado una eficacia mejorada en comparación con la prednisona estándar en pacientes de AR sin incrementar la dosis de prednisona. Esta mejora se ha obtenido únicamente como resultado de las características de liberación únicas de la liberación retardada de Prednisona. Los perfiles de seguridad de la liberación retardada de Prednisona y de prednisona estándar fueron comparables, y los pacientes no se expusieron así a un riesgo incrementado.
- 10 Los beneficios y las características principales de la liberación retardada de Prednisona se pueden resumir como sigue:
- 15 Se obtuvo una reducción significativa de la rigidez matutina en pacientes con AR de larga duración que se pretrataron con prednisona y DMARDs. Ya fue evidente una disminución del 10% en comparación con el valor inicial en la semana 2 de tratamiento. Con un tratamiento continuado, esta reducción se incrementó en magnitud y se estabilizó alrededor del 30% al 40% desde la semana 7 en adelante. En el 50% de los pacientes (valores medianos), la duración de la rigidez matutina se redujo en al menos un tercio (33,9%) durante la fase de tratamiento con enmascaramiento doble. Al final del periodo de seguimiento abierto de 9 meses, se observó una disminución de la duración de la rigidez matutina del 49% en comparación con el valor inicial (la duración inicial media de la rigidez matutina fue de 3 horas). La rigidez matutina es uno de los síntomas más dolorosos para los pacientes de AR, y así la reducción sostenida observada durante al menos 12 meses con la liberación retardada de Prednisona se puede considerar una mejora clínicamente significativa.
- 25 Tanto en el periodo de enmascaramiento doble como en el periodo de seguimiento abierto de 9 meses, la reducción de la rigidez matutina fue acompañada por una disminución paralela sostenida de la citocina pro-inflamatoria IL-6, confirmando así el fundamento farmacológico propuesto para adaptar el momento de la administración de prednisona al ritmo circadiano de AR.
- 30 Estos resultados son sorprendentes, porque no se podían esperar a partir de las investigaciones anteriores (Karatay 2002). Además, es inesperado el efecto duradero de la liberación retardada de prednisona a lo largo de 12 meses en la reducción de los niveles de IL-6. Además, la correlación a largo plazo de la reducción de IL-6 y la reducción de la rigidez matutina no se podían esperar a partir de las investigaciones anteriores.
- 35 Los niveles plasmáticos máximos de prednisona en las primeras horas de la madrugada se obtienen mediante la administración de liberación retardada de Prednisona aproximadamente a las 22:00, que es una hora aceptable para el paciente.
- 40 Los comprimidos de liberación retardada de prednisona se pueden usar en pacientes con una enfermedad grave, moderada o leve.
- Los comprimidos de liberación retardada de prednisona se pueden usar en pacientes con una duración de la enfermedad corta, media o larga.
- 45 Los comprimidos de liberación retardada de prednisona se pueden usar en pacientes pre-tratados con corticosteroides, en aquellos que no responden al tratamiento o en pacientes sin exposición previa a corticoides.
- 50 Los comprimidos de liberación retardada de prednisona se pueden usar como monoterapia o más probablemente en combinación con DMARDs, NSAIDs, Inhibidores de TNF  $\alpha$  y/o analgésicos.
- Los comprimidos de liberación retardada de prednisona se pueden usar para el tratamiento a corto, medio o largo plazo.

## Referencias Bibliográficas

- 5 ACR (American College of Rheumatology) Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
- Ahlmén M, Nordenskiöld U, Archenholtz B, Thyberg I, Rönnqvist R, Lindén L, et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. A multicentre focus group interview study of Swedish rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2005;44:105-10.
- 10 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- Arvidson NG, Gudbjörnsson B, Elfman L, Rydén AC, Tötterman TH, Hällgren R. Circadian rhythm of serum Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:521-4.
- 15 Arvidson NG, Gudbjörnsson B, Larsson A, Hällgren R. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:27-31.
- Bijlsma JWJ, Boers M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1033-7.
- 20 Bijlsma JWJ, Saag, KG, Buttgerit F, da Silva JAP. Developments in glucocorticoid therapy. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:1-17.
- 25 Boers M. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: a senescent research agenda on the brink of rejuvenation? *Best Practice Research Clin Rheumatol* 2004;18 (1):21-9.
- Buttgerit F, Burmester G-R, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005;365:801-3.
- 30 Buttgerit F, Saag KG, Cutolo M, da Silva JAP, Bijlsma JWJ. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005;34:14-21.
- Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004;50:3408-17.
- 35 Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63:797-803.
- 40 Carr A, Hewlett S, Hughes R, Mitchell H, Ryan S, Carr M, et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. *J Rheumatol* 2003;30:880-3.
- 45 Conn DL. Resolved: Low-dose prednisone is indicated as a standard treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;45:462-7.
- Crofford LJ, Kalogeras KT, Mastorakos G, Magiakou MA, Wells J, Kanik KS, et al. Circadian relationships between Interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1279-83.
- 50 Cutolo M, Maestroni GJM, Otsa K, Aakre O, Villaggio B, Capellino S, et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann Rheum Dis* 2005;64:212-6.
- Cutolo M, Masi AT. Circadian rhythms and arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:115-29.
- 55 Cutolo M, Seriola B, Craviotto C, Pizzorni C, Sulli A. Circadian rhythms in RA. *Ann Rheum Dis* 2003;62:593-6.
- Da Silva JAP, Jacobs JWJ, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LBS, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheumatol Dis* 2006;65:285-93.
- 60 Gudbjörnsson B, Skogseid B, Öberg K, Wide L, Hällgren R. Intact adrenocorticotrophic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis. Effect of glucocorticoids. *J Rheumatol* 1996;23:596-602.
- 65 Heshmati HM, Riggs BL, Burritt MF, McAlister CA, Wollan PC, Khosla S. Effects of the circadian variation in serum cortisol on markers of bone turnover and calcium homeostasis in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol*

- Metab 1998;83:751-6.
- 5 Hewlett S, Carr M, Ryan S, Kirwan J, Richards P, Carr A, et al. Outcomes generated by patients with rheumatoid arthritis: How important are they? *Musculoskeletal Care* 2005;3:131-42.
- Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. Br J Rheumatol* 1998;37:930-6.
- 10 Hudson M, Baron M. Morning stiffness is a better predictor of function in early inflammatory arthritis than are swollen and tender joints. *Arthritis Rheum* 2005;52 Supl 9: resumen 1036.
- Jacobs JWG, van Everdingen AA, Verstappen SMM, Bijlsma JWW. Followup radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum* 2006;54:1422-8.
- 15 Karatay S. et al, The timing of low dose glucocorticoid therapy in the treatment of rheumatoid arthritis, *The Pain Clinic*, 2002, 13, 4, 305-312
- Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. N Engl J Med* 1995;333:142-6.
- 20 Kirwan JR, Boers M, Shea B. Glucocorticoids strongly suppress joint damage in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of 1,414 patients in 15 trials. *Arthritis Rheum* 2005; 52 Supl 9: resumen 891.
- 25 LeLoet X et al, Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology, *Annals of Rheum Dis* 2006; 65:45-50
- 30 Mastorakos G, Ilias I. Relationship between Interleukin-6 (IL-6) and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2000;59(Supl 2):75-9.
- Petrovsky N, McNair P, Harrison LC. Diurnal rhythms of pro-inflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications. *Cytokine* 1998;10:307-12.
- 35 Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum* 2005;52:1009-19.
- Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis - A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996;39:1818-25.
- 40 Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticoid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115-23.
- Stucki G, Cieza A. The international classification of functioning, disability and health (ICF) core sets for rheumatoid arthritis: a way to specify functioning. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Supl 2):40-5.
- 45 Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström J. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70.
- 50 van Everdingen AA; Jacobs JWG, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JWW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136:1-12.
- 55 van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000;39:1383-9.
- Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371-80.
- 60

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso en el tratamiento de un paciente que padece signos y síntomas de una enfermedad reumática y/u osteoartritis subyacente, en el que dicho tratamiento se administra una vez al día durante al menos dos semanas.
- 10 2. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso en el tratamiento de un paciente que padece rigidez matutina y dolor debido a una enfermedad reumática y/u osteoartritis subyacente, en el que dicho tratamiento se administra una vez al día durante al menos dos semanas.
- 15 3. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso en el tratamiento de un paciente que tiene fluctuaciones diarias de los niveles de Interleucina 6 debido a una inflamación subyacente, en el que dicho tratamiento se administra una vez al día durante al menos dos semanas y en el que la forma farmacéutica de liberación retardada se administra de manera que el glucocorticoide se libera en o antes del momento en el que el nivel de Interleucina 6 del paciente está en un máximo diario, p.ej. entre las 4 y 8 a.m.
- 20 4. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho tratamiento se administra una vez al día durante al menos cuatro semanas, durante al menos ocho semanas, durante al menos doce semanas o durante al menos doce meses.
- 25 5. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la dosis de glucocorticoide supera 10 mg/día de prednisona o una cantidad equivalente de otro glucocorticoide en el inicio de la terapia, y/o en el que la dosis de glucocorticoide es igual o menor de 10 mg/día de prednisona o una cantidad equivalente de otro glucocorticoide para la terapia de mantenimiento.
- 30 6. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la enfermedad reumática es artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y/o polimialgia reumática.
- 35 7. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho paciente se ha tratado o no previamente con un glucocorticoide de liberación inmediata oral, y/o un NSAID, un DMARD, un inhibidor de TNF $\alpha$ , un inhibidor de IL-1, un inhibidor de IL-6, un agente analgésico, o combinaciones de los mismos.
- 40 8. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según la reivindicación 7, en el que dicho paciente no responde a dicho tratamiento con una forma farmacéutica de liberación inmediata oral de un glucocorticoide o en el que una forma farmacéutica de liberación inmediata de un glucocorticoide se sustituye por dicha forma farmacéutica de liberación retardada.
- 45 9. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tratamiento comprende además administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un NSAID, un DMARD, un inhibidor de TNF $\alpha$ , un inhibidor de IL-1, un inhibidor de IL-6, un agente analgésico, o combinaciones de los mismos.
- 50 10. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que dicho tratamiento consiste en administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada, en el que dicho tratamiento se administra una vez al día durante al menos dos semanas.
- 55 11. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la forma farmacéutica de liberación retardada tiene un tiempo de retardo de 2 horas a 6 horas, preferiblemente de 3 horas a 5 horas después de la administración, y/o un tiempo de disolución igual o menor de 2 horas después de alcanzar el tiempo de retardo.
- 60 12. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la forma farmacéutica de liberación retardada tiene un comportamiento de liberación del fármaco que es independiente del pH.
- 65 13. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la forma farmacéutica de liberación retardada es un comprimido o una cápsula, y/o comprende un revestimiento insoluble/ no hinchable y un núcleo que comprende el agente activo y un disgregante y/o un agente hinchable.
14. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el glucocorticoide es cortisona, hidrocortisona, prednisona,

prednisolona, metilprednisolona, budesonida, dexametasona, fludrocortisona, fluocortolona, cloprednol, deflazacort, triamcinolona, preferiblemente prednisona o prednisolona, y las sales y ésteres correspondientes de los mismos.

5 15. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que dicha forma farmacéutica de liberación retardada es eficaz a una dosis inferior de glucocorticoide en comparación con la administración de dicho glucocorticoide en una forma farmacéutica de liberación inmediata.

10 16. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho paciente padece inflamación.

15 17. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el glucocorticoide se administra por la noche, preferiblemente entre las 9:00 pm y 11:00 pm.

20 18. Un glucocorticoide contenido en una forma farmacéutica de liberación retardada para el uso según la reivindicación 3, en el que los niveles incrementados de Interleucina 6 están provocados por una enfermedad reumática, p.ej. en el que la enfermedad reumática se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, polimialgia reumática, y combinaciones de las mismas.

Figura 1

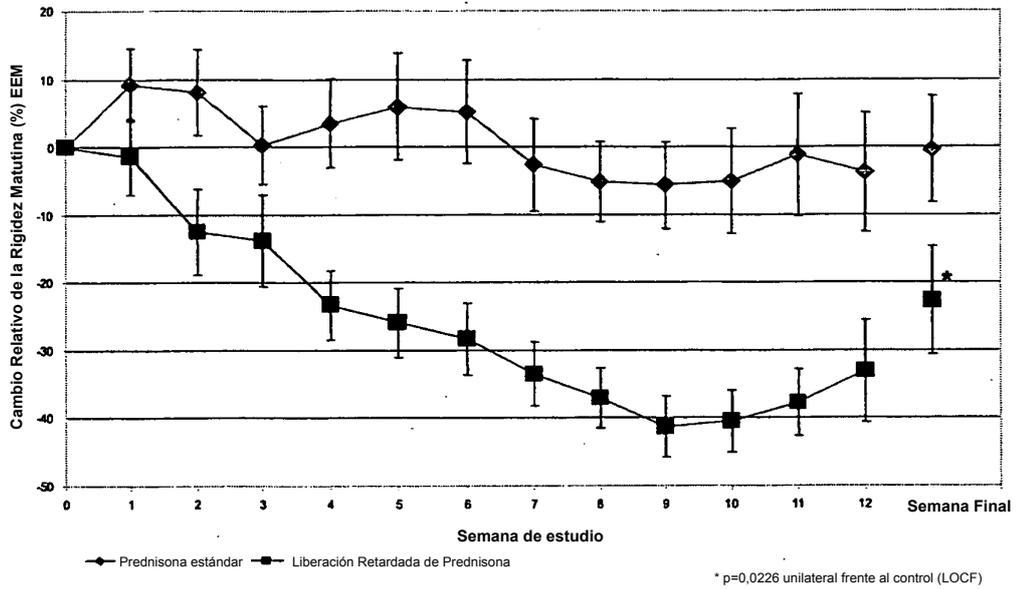


Figura 1 Duración de la Rigidez Matutina: Cambio Retalivo desde el Valor Inicial en % (EEM) por semana de tratamiento en la población ITT

Figura 2

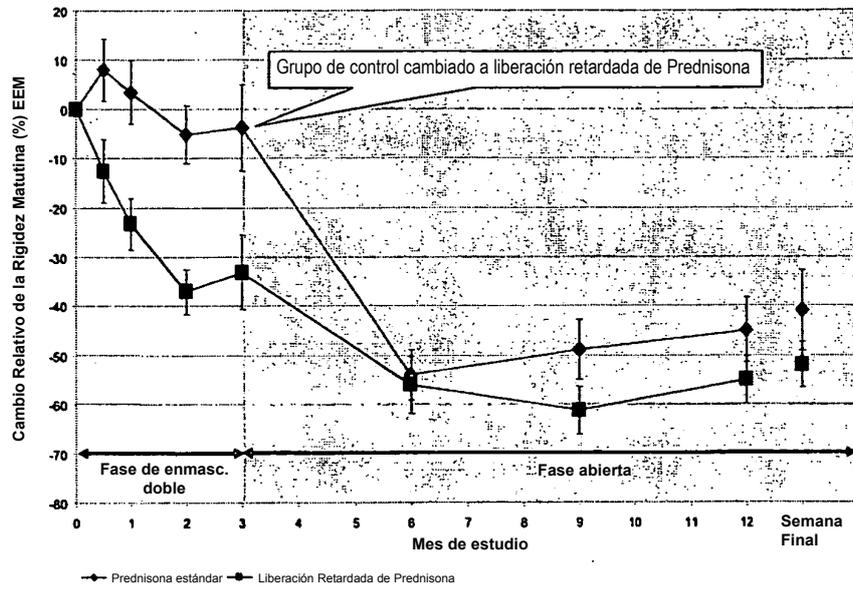


Figura 2: Duración de la Rigidez Matutina: Cambio Retalivo desde el Valor Inicial en % (EEM) por mes de tratamiento en la población ITT

Figura 3

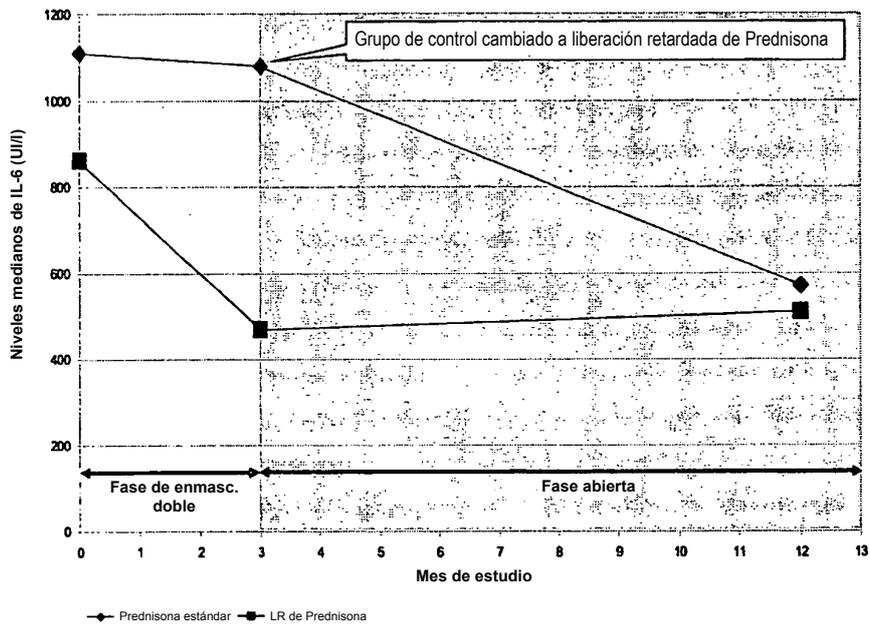


Figura 3: Valores de IL-6 (mediana) en tratamiento con comprimidos de liberación retardada de Prednisona