(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 548 999**

(51) Int. CI.:

A61P 25/00 (2006.01)
A01N 43/42 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2010 E 10789873 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2442651**

(54) Título: **Tratamiento de la esclerosis múltiple con laquinimod**

(30) Prioridad:

19.06.2009 US 269070 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2015

(73) Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. (100.0%)
5 Basel Street P.O. Box 3190
49131 Petah Tiqva, IL

(72) Inventor/es:

TARCIC, NORA;
BAR-ZOHAR, DAN y
KOFLER, DINA

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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 de la esclerosis múltiple con laquinimod

Antecedentes

La esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés) es una enfermedad neurológica que afecta a más de 1 millón de personas en el mundo. Es la causa más común de discapacidad neurológica en jóvenes y adultos de mediana edad y tiene un importante impacto físico, psicológico, social y financiero sobre los sujetos y sus familias, amigos y organismos responsables de la asistencia sanitaria. (EMEA Guideline, 2006)

Generalmente, se supone que la MS está mediada por algún tipo de proceso autoinmunitario posiblemente activado por una infección y superpuesto a una predisposición genética. Es una afección inflamatoria crónica que daña la mielina del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés). La patogénesis de la MS se caracteriza por la infiltración de células T autorreactivas procedentes de la circulación dirigidas contra antígenos de mielina hacia el CNS. (Bjartmar, 2002) Además de la fase inflamatoria en la MS, se produce pérdida axonal tempranamente en el curso de la enfermedad y puede ser extensiva a lo largo del tiempo, conduciendo al desarrollo posterior de un deterioro neurológico progresivo y permanente y, frecuentemente, discapacidad grave. (Neuhaus, 2003) Síntomas asociados con la enfermedad incluyen fatiga, espasticidad, ataxia, debilidad, perturbaciones de la vejiga urinaria y el intestino, disfunción sexual, dolor, temblores, manifestaciones paroxísticas, deterioro visual, problemas psicológicos y disfunción cognitiva. (EMEA Guideline, 2006)

Diversos estadios y/o tipos de la enfermedad MS se describen en Multiple Sclerosis Therapeutics. (Duntiz, 1999) Entre ellos, la esclerosis múltiple recurrente-remitente (RRMS, por sus siglas en inglés) es la forma más común en el momento del diagnóstico inicial. Muchos sujetos con RRMS tienen un curso recurrente-remitente inicial durante 5-15 años, que a continuación avanza hacia el curso de enfermedad MS progresiva secundaria (SPMS, por sus siglas en inglés). Las recaídas resultan de la inflamación y la desmielinización, mientras que la restauración de la conducción nerviosa y la recuperación está acompañada por resolución de la inflamación, redistribución de los canales de sodio sobre axones desmielinizados y remielinización. (Neuhaus, 2003; Noseworthy, 2000)

En abril de 2001, un grupo internacional asociado con the National MS Society of America recomendó criterios de diagnóstico para la esclerosis múltiple. Estos criterios se han conocido como los criterios de McDonald. Los criterios de McDonald hacen uso de técnicas de MRI y pretenden reemplazar a los criterios de Poser y los más antiguos criterios de Schumacher. (McDonald, 2001) Los criterios de McDonald fueron revisados en marzo de 2005 por una comisión internacional. (Polman, 2005)

Se sugiere la intervención con terapia modificadora de la enfermedad en estadios recurrentes de la MS para reducir y/o prevenir la neurodegeneración acumulativa. (Hohlfeld, 2000; De Stefano, 1999) Actualmente existen seis medicaciones modificadoras de la enfermedad aprobadas para el uso en la MS recurrente (RMS, por sus siglas en inglés), que incluye RRMS y SPMS. (The Disease Modifying Drug Brochure, 2006) Éstas incluyen interferón ß 1-a (Avonex® y Rebif®), interferón ß 1-b (Betaseron®), acetato de glatiramer (Copaxone®), mitoxantrona (Novantrone®) y natalizumab (Tysabri®). Se cree que la mayoría de ellas actúan como inmunomoduladores. Se cree que la mitoxantrona y el natalizumab actúan como inmunosupresores. Sin embargo, los mecanismos de acción de cada una solo se han elucidado parcialmente. En algunos sujetos se usan inmunosupresores o agentes citotóxicos después del fallo de las terapias convencionales. Sin embargo, la relación entre cambios de la respuesta inmunitaria inducidos por estos agentes y la eficacia clínica en la MS está lejos de establecerse. (EMEA Guideline, 2006).

Otros enfoques terapéuticos incluyen un tratamiento sintomático que se refiere a todas las terapias aplicadas para mejorar los síntomas provocados por la enfermedad (EMEA Guideline, 2006) y el tratamiento de recaídas agudas con corticosteroides. Aunque los esteroides no afectan al curso de la MS a lo largo del tiempo, pueden reducir la duración y la gravedad de los ataques en algunos sujetos.

Laquinimod

El laquinimod sódico es un nuevo compuesto sintético con alta bioestabilidad oral, que se ha sugerido como una formulación oral para el tratamiento de la MS. (Polman, 2005; Sandberg-Wollheim, 2005)

Los estudios han mostrado que el laquinimod reduce el desarrollo de lesiones detectadas por MRI activas en la MS recurrente. (Polman, 2005) Sin embargo, la significación clínica de la reducción de lesiones cerebrales detectadas por MRI sola todavía no está establecida. Aunque las lesiones detectadas por MRI se usan como la medida de las consecuencias primarias en algunos estudios, otros han sugerido que la correlación entre las anormalidades detectadas por MRI y la actividad clínica de la enfermedad en pacientes con RRMS es débil y que tal medida se debe usar como consecuencias secundarias más que como marcadores indirectos de las respuestas clínicas. (Rudick, 1999; Miki, 1999; Barkhof, 1999) Por otra parte, según organismos reguladores farmacéuticos tales como la Agencia Europea del Medicamento (EMEA, por sus siglas en inglés), la correlación entre resultados de MRI y consecuencias clínicas no ha resultado ser suficientemente fuerte para aceptar los resultados de MRI como un criterio de valoración indirecto validado en estudios esenciales. Por lo tanto, según la EMEA, el parámetro de eficacia importante para los experimentos clínicos es la acumulación de discapacidad y la tasa de recaídas (para la

RRMS). (EMEA Guideline, 2006) Así, la tasa de recaídas y la progresión de la discapacidad son los indicadores actualmente aceptados de la eficacia de un tratamiento para la RRMS, pero éstos no se han establecido previamente para el laquinimod.

La guía de experimentos clínicos para la MS de la EMEA indica además que la tasa de recaídas anual en la RRMS habitualmente es baja y que, generalmente, la progresión de la discapacidad lleva años. Por consiguiente, los estudios confirmatorios con productos destinados a modificar el curso de la enfermedad deben ser a gran escala y suficientemente prolongados para tener una proporción sustancial de pacientes que sufren recaídas o que muestran progresión de la discapacidad. Dos años se considera la duración mínima para demostrar eficacia. (EMEA Guideline, 2006)

Por otra parte, la bibliografía existente alcanzaba diferentes conclusiones en cuanto a la dosis eficaz de laquinimod para el tratamiento de la MS. Se observó que la dosis oral de 0,3 mg/día reducía el desarrollo de lesiones detectadas por MRI activas en la MS recurrente (que incluye RRMS y SPMS) en un estudio (Polman, 2005), mientras que otro estudio mostraba que la misma dosis no tenía efecto sobre MRI ni clínico en comparación con el placebo. (Comi, 2007)

Compendio de la invención

Se divulga en la presente el hallazgo de que la administración de una dosis oral diaria de 0,6 mg de laquinimod reduce la tasa de recaídas y la progresión de la EDSS así como reduce la actividad de la enfermedad verificada por MRI en la esclerosis múltiple recurrente-remitente.

La presente invención proporciona un método para reducir la tasa de recaídas en un paciente humano con esclerosis múltiple recurrente-remitente, comprendiendo el método administrar oralmente al paciente laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una dosis diaria de 0,6 mg de laquinimod a fin de reducir de ese modo la tasa de recaídas.

La presente invención también proporciona un método para reducir la acumulación de la discapacidad física en un paciente humano con esclerosis múltiple recurrente-remitente, comprendiendo el método administrar oralmente al paciente laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una dosis diaria de 0,6 mg de laquinimod a fin de reducir la acumulación de discapacidad física.

La presente invención también proporciona una forma farmacéutica de dosificación unitaria oral de 0,6 mg de laquinimod para el uso en la reducción de la tasa de recaídas en un paciente humano con esclerosis múltiple recurrente-remitente.

La presente invención también proporciona una forma farmacéutica de dosificación unitaria oral de 0,6 mg de laquinimod para el uso en la reducción de la acumulación de discapacidad física en un paciente humano con esclerosis múltiple recurrente-remitente.

Descripción detallada de la invención

La presente invención es adecuada en un método para reducir la tasa de recaídas en un paciente humano con esclerosis múltiple recurrente-remitente, comprendiendo el método administrar oralmente al paciente laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en una dosis diaria de 0,6 mg de laquinimod a fin de reducir de ese modo la tasa de recaídas.

En una realización, la tasa de recaídas se reduce en al menos 30%. En otra realización, la tasa de recaídas se reduce en al menos 70%.

En una realización, el laquinimod se administra en la forma de laquinimod sódico.

En una realización, el laquinimod se administra como monoterapia para la esclerosis múltiple recurrente-remitente. En otra realización, el laquinimod se administra como terapia adyuvante con otro tratamiento para la esclerosis múltiple recurrente-remitente. En otra realización más, el otro tratamiento para la esclerosis múltiple recurrente-remitente es la administración de interferón ß 1-a, interferón ß 1-b, acetato de glatiramer, mitoxantrona o natalizumab.

En una realización, la administración es durante un período de más de 24 semanas.

La presente invención también es adecuada en un método para reducir la acumulación de discapacidad física en un paciente humano con esclerosis múltiple recurrente-remitente, comprendiendo el método administrar oralmente al paciente laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una dosis diaria de 0,6 mg de laquinimod a fin de reducir la acumulación de discapacidad física.

En una realización, la acumulación de discapacidad física se determina por el tiempo hasta la progresión confirmada de la enfermedad según se mide por la puntuación de la escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS).

En una realización, el paciente tenía una puntuación de EDSS de 0-5,5 antes de la administración de laquinimod. En otra realización, la progresión confirmada de la enfermedad es un incremento de un punto en la puntuación de la EDSS.

En una realización, el paciente tenía una puntuación de EDSS de 5,5 o más antes de la administración de laquinimod. En otra realización, la progresión confirmada de la enfermedad es un incremento de 0,5 puntos de la puntuación de la EDSS.

En una realización, el tiempo hasta la progresión confirmada de la enfermedad se incrementa en 20-60%. En otra realización, el tiempo hasta la progresión confirmada de la enfermedad se incrementa en 50%.

En una realización, el laquinimod se administra en la forma de laquinimod sódico.

En una realización, el laquinimod se administra como monoterapia para la esclerosis múltiple recurrente-remitente. En otra realización, el laquinimod se administra como terapia adyuvante con otro tratamiento para la esclerosis múltiple recurrente-remitente. En otra realización más, el otro tratamiento para la esclerosis múltiple recurrente-remitente es la administración de interferón ß 1-a, interferón ß 1-b, acetato de glatiramer, mitoxantrona o natalizumab.

En una realización, la administración es durante un período de más de 24 semanas.

La presente invención también proporciona una forma farmacéutica de dosificación unitaria oral de 0,6 mg de laquinimod para el uso en la reducción de la tasa de recaídas en un paciente humano con esclerosis múltiple recurrente-remitente.

La presente invención también proporciona una forma farmacéutica de dosificación unitaria oral de 0,6 mg de laquinimod para el uso en la reducción de la acumulación de la discapacidad física en un paciente humano con esclerosis múltiple recurrente-remitente.

Para las realizaciones precedentes, cada realización divulgada en la presente se contempla como aplicable a cada una de las otras realizaciones divulgadas.

Una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod, según se usa en esta solicitud, incluye litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, manganeso, cobre, cinc, aluminio y hierro. Formulaciones salinas de laquinimod y el procedimiento para preparar las mismas se describen, p. ej., en la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 2005/0192315 y la Publicación de Solicitud Internacional PCT Nº WO 2005/074899, que se incorporan por la presente mediante referencia en esta solicitud.

Una unidad de dosificación puede comprender un solo compuesto o sus mezclas de compuestos. Una unidad de dosificación se puede preparar para formas de dosificación orales, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos y gránulos.

El laquinimod se puede administrar mezclado con diluyentes, extendedores, excipientes o portadores farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en la presente un portador farmacéuticamente aceptable) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración pretendida y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. La unidad será una forma adecuada para la administración oral. El laquinimod se puede administrar solo, pero generalmente se mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable, y se coadministra en la forma de un comprimido o una cápsula, un liposoma, o un polvo aglomerado. Ejemplos de portadores sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. La cápsula o los comprimidos se pueden formular fácilmente y se pueden elaborar fácilmente para tragar o masticar; otras formas sólidas incluyen gránulos, y polvos de aumento de masa. Los comprimidos pueden contener aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores del flujo y agentes fundentes adecuados.

Ejemplos específicos de las técnicas, los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación orales de la presente invención se describen, p. ej., en la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 2005/0192315, las Publicaciones de Solicitud Internacionales PCT Nº WO 2005/074899, WO 2007/047863 y 2007/146248.

Técnicas generales y composiciones para elaborar formas de dosificación útiles en la presente invención se describen en las siguientes referencias: 7 Modern Pharmaceutics, Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern

Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). Estas referencias se incorporan por la presente en su totalidad en esta solicitud mediante referencia.

Los comprimidos pueden contener aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores del flujo y agentes fundentes adecuados. Por ejemplo, para la administración oral en forma de dosificación unitaria de un comprimido o una cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un portador oral inerte, atóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina y similares. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o ß-lactosa, almidón de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, povidona, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, ácido esteárico, estearilfumarato sódico, talco y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico y similares.

Términos

Según se usa en la presente, y a menos que se indique otra cosa, cada uno de los siguientes términos tendrá la definición indicada posteriormente. Una "dosis de 0,6 mg de laquinimod" significa la cantidad de laquinimod ácido en una preparación de 0,6 mg, independientemente de la forma de preparación. Así, cuando está en la forma de una sal, p. ej. una sal sódica de laquinimod, el peso de la forma salina necesario para proporcionar una dosis de 0,6 mg de laquinimod sería mayor de 0,6 mg debido a la presencia del ion adicional de la sal.

La "esclerosis múltiple recurrente-remitente" o "RRMS" se caracteriza por ataques agudos claramente definidos con recuperación total o con secuelas y déficit residual al recuperarse, donde los períodos entre recaídas de la enfermedad se caracterizan por una falta de progresión de la enfermedad. (Lublin, 1996)

"Recaída confirmada" se define como la aparición de una o más anormalidades neurológicas o la reaparición de una o más anormalidades neurológicas previamente observadas, en donde el cambio en el estado clínico dura al menos 48 horas y está precedido inmediatamente por un estado neurológico mejorado de al menos treinta (30) días desde el comienzo de una recaída previa. Este criterio es diferente de la definición clínica de recaída que requiere sólo 24 horas de duración de los síntomas. (EMEA Guideline, 2006) Puesto que la definición de recaída "en el estudio" debe estar apoyada por una evaluación neurológica obtenida según se analiza anteriormente, un déficit neurológico se debe mantener lo suficiente para eliminar pseudorrecaídas.

Un caso es una recaída sólo cuando los síntomas del sujeto están acompañados por cambios neurológicos objetivos, de acuerdo con al menos uno de los siguientes: un incremento de al menos 0,5 en la puntuación de la EDSS en comparación con la evaluación previa, un incremento de un grado en la puntuación de 2 o más de las 7 funciones FS en comparación con la evaluación previa o un incremento de 2 grados en la puntuación de una FS en comparación con la evaluación previa.

Además, el sujeto no debe sufrir ningún cambio metabólico agudo tal como fiebre u otra anormalidad médica. Un cambio en la función del intestino/la vejiga urinaria o en la función cognitiva no debe ser totalmente responsable de los cambios en las puntuaciones de la EDSS o FS.

La "tasa de recaídas" es el número de recaídas confirmadas por unidad de tiempo. La "tasa de recaídas" anualizada es el valor medio del número de recaídas confirmadas de cada paciente multiplicado por 365 y dividido por el número de días que el paciente es tratado con el fármaco del estudio.

La "escala expandida de estado de discapacidad" o "EDSS" es el sistema de valoración que se usa frecuentemente para clasificar y estandarizar el estado de personas con esclerosis múltiple. La puntuación varía de 0,0 que representa un examen neurológico normal hasta 10,0 que representa la muerte debida a MS. La puntuación se basa en una prueba neurológica y el examen de sistemas funcionales (FS, por sus siglas en inglés), que son áreas del sistema nervioso central que controlan la función corporal. Los sistemas funcionales son: piramidal (capacidad para andar), cerebelar (coordinación), tronco encefálico (habla y tragado), sensorial (tacto y dolor), funciones intestinales y de la vejiga urinaria, visual, mental y otras (incluye cualesquiera otros hallazgos neurológicos debidos a MS). (Kurtzke JF, 1983).

Una "progresión confirmada" de la EDSS, o "progresión confirmada de la enfermedad" según se mide por la puntuación de la EDSS se define como un incremento de 1 punto desde la EDSS de referencia si la EDSS de referencia estaba entre 0 y 5,0, o un incremento de 0,5 puntos si la EDSS de referencia era 5,5. A fin de ser considerado una progresión confirmada, el cambio (bien 1 punto o bien 0,5 puntos) se debe mantener durante al menos 3 meses. Además, la confirmación de la progresión no se puede realizar durante una recaída.

"Episodio adverso" o "AE" (por sus siglas en inglés) significa cualquier suceso médico adverso en un sujeto de un experimento clínico al que se administra un producto medicinal y que no tiene una relación causal con el tratamiento. Por lo tanto, un episodio adverso puede ser cualquier signo desfavorable e involuntario incluyendo un hallazgo o síntoma de laboratorio anormal o enfermedades asociadas temporalmente con el uso de un producto medicinal de

investigación, se considere o no relacionado con el producto medicinal de investigación.

El “índice de deambulación” o "AI" (por sus siglas en inglés) es una escala de valoración desarrollada por Hauser et al. para determinar la movilidad evaluando el tiempo y el grado de ayuda requerido para andar 7,6 m (25 pies). Las puntuaciones varían de 0 (asintomático y totalmente activo) a 10 (postrado en cama). Se solicita al paciente que camine tan rápidamente y seguramente como sea posible un trayecto de 7,6 m (25 pies) marcado. El examinador registra el tiempo y el tipo de ayuda (p. ej., bastón, andador, muletas) necesaria. (Hauser, 1983)

"EQ-5D" es un instrumento de cuestionario estandarizado para el uso como una medida de los efectos sobre la salud aplicables a una gama de afecciones de la salud y tratamientos. Proporciona un perfil descriptivo simple y un valor de un solo índice para el estado de salud que se puede usar en la evaluación clínica y económica de la atención sanitaria así como en encuestas de salud de la población. EQ-5D fue desarrollado por el grupo "EuroQoL" que comprende una red de investigadores internacionales, multilingües y multidisciplinares, originalmente de siete centros de Inglaterra, Finlandia, Países Bajos, Noruega y Suecia. El cuestionario EQ-5D es de dominio público y se puede obtener de EuroQoL.

"Lesión potenciada con Gd" se refiere a lesiones que resultan de una ruptura de la barrera hematoencefálica, que aparecen en estudios de contraste que usan agentes de contraste de gadolinio. La potenciación con gadolinio proporciona información acerca de la edad de una lesión, ya que las lesiones potenciadas con Gd se producen típicamente en un período de seis semanas desde la formación de la lesión.

El "diagnóstico por imagen por transferencia de magnetización" o "MTI" (por sus siglas en inglés) se basa en la interacción de la magnetización (a través de intercambio dipolar y/o químico) entre protones de agua en masa y protones macromoleculares. Aplicando un impulso de radiofrecuencia fuera de resonancia a los protones macromoleculares, la saturación de estos protones se transfiere entonces a los protones del agua en masa. El resultado es una disminución en la señal (se reduce la magnetización neta de protones visibles), dependiendo de la magnitud de la MT entre macromoléculas del tejido y agua en masa. "MT" o "transferencia de magnetización" se refiere a la transferencia de magnetización longitudinal desde los núcleos de hidrógeno del agua que tienen un movimiento restringido hasta los núcleos de hidrógeno de agua que se mueve con muchos grados de libertad. Con el MTI, se puede observar la presencia o ausencia de macromoléculas (p. ej. en las membranas o en el tejido cerebral). (Mehta, 1996; Grossman, 1994).

La "espectroscopía de resonancia de magnetización" o "MRS" (por sus siglas en inglés) es una técnica especializada asociada con el diagnóstico por imagen por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés). La MRS se usa para medir los niveles de diferentes metabolitos en tejido corporales. La señal de MR produce un espectro de resonancias que corresponden a diferentes disposiciones moleculares del isótopo que se está "excitando". Esta marca se usa para diagnosticar ciertos trastornos metabólicos, especialmente los que afectan al cerebro (Rosen, 2007) así como para proporcionar información sobre el metabolismo tumoral. (Golder, 2007)

La "escala modificada de impacto de la fatiga" o "MFIS" (por sus siglas en inglés) es una medida de los efectos presentados en sujetos específicos validada desarrollada para evaluar el impacto de la fatiga sobre las vidas de personas con MS. Este instrumento proporciona una determinación de los efectos de la fatiga en cuanto a la funcionalidad física, cognitiva y psicosocial. La MFIS completa consiste en 21 puntos mientras que la versión abreviada tiene 5 puntos. (Fisk et al, 1994)

La "escala funcional compuesta para MS" o "MSFC" (por sus siglas en inglés) es una medida de efectos clínicos para la MS. La MSFC comprende medida funcionales cuantitativas de tres dimensiones clínicas clave de la MS: función de las piernas/deambulación, función de brazos/manos y función cognitiva. Las puntuaciones sobre las medidas de los componentes se convierten en puntuaciones estándar (puntuaciones z), que se promedian para formar una sola puntuación de MSFC. (Fischer, 1999)

"SF-36" es una encuesta polivalente breve de salud con 36 preguntas de da un perfil en una escala de 8 de la salud funcional y puntuaciones de bienestar así como medidas resumidas de la salud física y mental basadas psicométricamente y un índice de atributos de salud. Es una medida genérica, en oposición a una que se dirija a una edad, enfermedad o grupo de tratamiento específicos. La encuesta es desarrollada por y se puede obtener de QualityMetric, Inc. de Providence, RI.

"Imagen de MRI ponderada en T1" se refiere a una imagen de MR que enfatiza el contraste T1 por el que se pueden visualizar las lesiones. Las áreas anormales en una imagen de MRI ponderada en T1 son "hipointensas" y aparecen como puntos oscuros. Generalmente, estos puntos son las lesiones más antiguas.

"Imagen de MRI ponderada en T2" se refiere a una imagen de MR que enfatiza el contraste T2 por el que se pueden visualizar las lesiones. Las lesiones T2 representan nueva actividad inflamatoria.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o excipiente que es adecuado para el uso con seres humanos y/o animales sin efectos secundarios indebidos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Puede ser un disolvente, agente de suspensión o vehículo farmacéuticamente aceptable, para aportar los presentes compuestos al sujeto.

Se entiende que cuando se proporciona un intervalo de un parámetro, todos los números enteros dentro de ese intervalo, y sus decimales, también son proporcionados por la invención. Por ejemplo, "5-10%" incluye 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4% etc., hasta 10,0%.

Esta invención se entenderá mejor mediante referencia a los Detalles experimentales que siguen, pero los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados solo son ilustrativos de la invención según se describe más a fondo en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

Detalles experimentales

Ejemplos

Ejemplo 1: Ensayo clínico (Fase III) – Evaluación de laquinimod oral para prevenir la progresión de MS

Se efectúa un ensayo clínico multinacional, multicéntrico (aproximadamente 175 centros), aleatorizado, con doble enmascaramiento, de grupos paralelos, controlado por placebo ("ALLEGRO"), para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de la administración oral diaria de 0,6 mg de laquinimod en sujetos con esclerosis múltiple recurrente-remitente (RRMS).

Título del estudio

Un ensayo clínico multinacional, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de grupos paralelos, controlado por placebo, para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de la administración oral diaria de 0,6 mg de laquinimod en sujetos con esclerosis múltiple recurrente-remitente (RRMS).

Duración del estudio

Fase de cribado: 1 mes.

Fase de tratamiento con doble enmascaramiento: 24 meses de administración oral una vez al día de 0,6 mg de laquinimod o placebo correspondiente.

Al revalorar la varianza con enmascaramiento y el poder de la progresión de la población (planificada antes de que el primer sujeto termine los 20 meses de tratamiento), la duración del estudio con doble enmascaramiento se puede prolongar hasta 30 meses. Esto se planifica a fin de potenciar el poder estadístico para detectar el efecto del laquinimod sobre la acumulación de discapacidad. La recomendación de prolongar la duración del estudio se basa en una regla predefinida.

Población de estudio

Esclerosis múltiple recurrente-remitente (RRMS)

Diseño del estudio

Los sujetos elegibles se aleatorizan igualmente en una de las siguientes ramas de tratamiento:

1. Cápsulas de laquinimod de 0,6 mg. Los 0,6 mg de laquinimod se administran como cápsulas de laquinimod que contienen 0,6 mg de laquinimod ácido por cápsula con meglumina.

2. Cápsulas del placebo correspondiente.

Los sujetos se evalúan en los centros de estudio durante 12 visitas programadas con la fase de doble enmascaramiento en los meses: -1 (cribado), 0 (referencia), 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 y 24 (terminación/interrupción temprana). En el caso del estudio prolongado 6 meses, los sujetos se evalúan en los centros de estudio los meses 27 y 30 (terminación/interrupción temprana del estudio prolongado), en este caso el mes 24 es una visita programada regular.

A los sujetos que terminan satisfactoriamente el estudio se les ofrece la oportunidad de participar en una prolongación de estudio abierto de 1 año.

Las siguientes determinaciones se realizan en momentos especificados:

1. Los signos vitales se miden en cada visita del estudio.

2. Se realiza un examen físico los meses -1 (cribado), 0 (referencia), 1, 3, 6, 12, 18 y 24 (terminación/interrupción temprana del estudio principal). En el caso del estudio prolongado 6 meses, se realiza un examen adicional el mes 30 (terminación/interrupción temprana del estudio prolongado).

3. Se realizan las siguientes pruebas clínicas de seguridad en el laboratorio:

a. Recuento sanguíneo completo (CBC, por sus siglas en inglés) con fórmula leucocítica en todas las visitas programadas. Se añade un recuento de reticulocitos al CBC los meses 0 (referencia) y 24/30 (terminación/interrupción temprana).

b. Química sérica (incluyendo electrolitos, enzimas hepáticas, bilirrubina directa y total y amilasa pancreática y CPK) y análisis de orina en todas las visitas programadas.

c. Se realiza una prueba rápida de ß-hCG en la orina en las mujeres en edad de procrear en la referencia (mes 0) y en cada visita de estudio programada posteriormente (in situ).

d. Se realiza ß-hCG en mujeres en edad de procrear en todas las visitas programadas.

e. Empezando después de la visita de mes 3, se realiza una prueba rápida de ß-hCG en la orina en mujeres en edad de procrear cada 28 (± 2) días. El sujeto es contactado por teléfono en las 72 horas después de que se programe realizar la prueba y se somete a preguntas específicas relativas a la prueba. En caso de sospecha de embarazo (resultado positivo de la prueba de ß-hCG en la orina), el comunicante se asegura de que se suspenda el fármaco de estudio y se indica al sujeto que acuda al lugar tan pronto como sea posible con todos los fármacos de estudio.

4. Marcadores de inflamación (proteína C reactiva convencional y fibrinógeno en suero) en la visita de cribado, la de referencia y todas las programadas posteriormente.

5. Durante los 3 primeros meses son realizadas llamadas telefónicas periódicas por el personal del centro cada dos semanas. Se presenta a los sujetos una lista de preguntas predeterminadas relativas a signos/síntomas de trombosis vascular.

6. Se realiza ECG los meses -1 (cribado; se realiza un registro adicional, separado hasta 30 minutos, si QT_c es menor de 450 ms), (referencia; tres registros, separados 15 minutos), 1, 2, 3, 6, 12, 18 y 24 (terminación/interrupción temprana). En el caso del estudio prolongado 6 meses, se realiza ECG el mes 30 (terminación/interrupción temprana del estudio prolongado).

7. Se realiza un estudio de radiografía de tórax los meses -1 (cribado), (si no se realiza en 7 meses antes de la visita de cribado).

8. Los episodios adversos (AE, por sus siglas en inglés) se controlan a lo largo del estudio.

9. Las medicaciones concomitantes se controlan a lo largo del estudio.

10. Se realizan evaluaciones neurológicas, incluyendo la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), la prueba de caminar 25 pasos/el índice de deambulación (AI), los sistemas funcionales (FS) los meses -1 (cribado), 0 (referencia) y cada 3 meses durante el estudio y el período de estudio prolongado.

11. La escala funcional compuesta para MS (MSFC) se determina los meses -1 (cribado) (tres prácticas solamente con propósitos de entrenamiento), el mes 0 (referencia), 6, 12, 18 y 24 (terminación/interrupción temprana). En el caso de estudio prolongado 6 meses, la última MSFC se realiza los meses 30 (terminación/interrupción temprana del estudio prolongado).

12. La fatiga presentada por el sujeto se determina mediante la escala modificada de impacto de la fatiga (MFIS) los meses 0, 6, 12, 18 y 24 (terminación/interrupción temprana). En el caso del estudio prolongado 6 meses, se realiza MFIS adicional al mes 30 (terminación/interrupción temprana del estudio prolongado).

13. El estado de salud general se determina mediante el cuestionario EuroQoL (EQ5D) el mes 0 (referencia) y el mes 24 (terminación/interrupción temprana del estudio). En el caso del estudio prolongado 6 meses, el último EuroQoL (EQ5D) se realiza el mes 30 (terminación/interrupción temprana del estudio prolongado) en lugar del mes 24.

14. El estado de salud general se determina mediante el cuestionario presentado por el sujeto de la encuesta breve de salud general (SF-36) el mes 0 (referencia) y cada 6 meses posteriormente, hasta la terminación/interrupción temprana.

15. El sujeto se somete a 5 determinaciones de agudeza visual de bajo contraste usando las gráficas de nivel de contraste al 100%, 2,5% y 1,25% [letra de Sloan o Tumbling-E] en cada determinación, los meses 0 (referencia), 6, 12, 18 y 24 (terminación/interrupción temprana). En caso de prolongar el estudio durante 6 meses, la determinación de agudeza visual de bajo contraste binocular adicional se realiza el mes 30 (terminación/interrupción temprana del estudio prolongado).

16. Se recogen muestras de suero de todos los sujetos a fin de investigar el mecanismo de acción potencial del laquinimod y biomarcadores adicionales de la inflamación y biomarcadores potenciales de la enfermedad MS los meses: 0, 1, 12 y 24. En el caso de prolongar el estudio durante 6 meses, la última muestra de suero

se toma el mes 30 (terminación/interrupción temprana del estudio prolongado) en lugar del 24.

17. Los sujetos se someten a 3 exploraciones de MRI los meses 0 (referencia), 12 y 24 (terminación/interrupción temprana). En el caso del estudio prolongado 6 meses, se realiza un MRI adicional el mes 30 (terminación/interrupción temprana del estudio prolongado).

18. Estudio farmacocinético de la población (PPK, por sus siglas en inglés): Se recogen muestras de sangre para la evaluación PPK de todos los sujetos los meses 1, 12 y 24. En el caso de prolongar el estudio durante 6 meses, la última evaluación PPK se realiza el mes 30 (terminación/interrupción temprana del estudio prolongado) en lugar del mes 24.

19. Las recaídas se confirman/verifican a través del estudio. Puesto que la definición de recaída "en el estudio" debe estar apoyada por una evaluación neurológica objetiva, un déficit neurológico se debe mantener un tiempo suficiente para eliminar pseudorrecaídas. Por lo tanto, en el Experimento 1, una recaída es la aparición de una o más nuevas anormalidades neurológicas o la aparición de una o más anormalidades neurológicas observadas previamente en la que el cambio en el estado clínico dura al menos 48 horas y está precedido inmediatamente por un estado neurológico de mejora de al menos treinta (30) días desde el comienzo de la recaída previa.

20. El tratamiento permitido para una recaída es 1 g/día de metilprednisolona intravenosa durante hasta 5 días consecutivos.

Criterios de reconsentimiento

Al confirmar un diagnóstico de recaída de MS (según se define en el protocolo) o un incremento en la EDSS en $\geq$ 2,0 puntos, mantenido durante $\geq$ 3 meses, se toman las siguientes acciones:

1. Se le recuerdan al sujeto las medicaciones para MS disponibles actuales y la oportunidad de terminar el estudio según está escrito en el formulario de consentimiento informado.

2. Se requiere al sujeto para que vuelva a firmar un formulario de consentimiento informado si elige continuar participando en el estudio, en la misma asignación de tratamiento.

Se establecen reglas de interrupción de seguridad para el tratamiento de: 1) enzimas hepáticas elevadas, 2) episodios de inflamación, 3) episodios trombóticos y 4) pancreatitis.

Estudios complementarios:

1. MRI frecuente (solamente países y centros seleccionados): El número acumulativo de lesiones potenciadas por Gd T_1 tomadas de exploraciones obtenidas los meses 0, 3, 6, 12 y 24 y, en el caso de que el estudio se prolongue, 30. Se realizan MRI adicionales para el estudio complementario los meses 3 y 6.

2. Transferencia de magnetización (MT) (solamente países y centros seleccionados): el cambio desde la referencia hasta el mes 12 y 24/30 meses en el MRI con transferencia de magnetización. Se determina la MT los meses 0 (referencia), 12 y 24 (terminación/interrupción temprana). En el caso del estudio prolongado 6 meses, la última MT se realiza el mes 30 (terminación/interrupción temprana del estudio prolongado) en lugar del mes 24.

3. Espectroscopía de resonancia de magnetización (MRS) (solamente países y centros seleccionados): Cambio desde la referencia hasta 24/30 en la espectroscopía de resonancia magnética (NAAS: relación de Cr en las lesiones, apareciendo normalmente materia blanca). La MRS se determina los meses 0 (referencia) y 24 (terminación/interrupción temprana). En el caso del estudio prolongado 6 meses, la última MRS se realiza el mes 30 (terminación/interrupción temprana del estudio prolongado) en lugar del mes 24.

4. Determinación farmacogenética (PGx): Muestras de sangre para los parámetros PGx se recogen de todos los sujetos en el cribado.

5. Atrofia cerebral, según se define por el porcentaje de cambio desde una exploración hasta la exploración posterior en el volumen del cerebro, además de las medidas realizadas en el estudio principal (Grupo de MRI frecuente).

6. Se recogen muestras de sangre entera y suero (solamente países y centros seleccionados) para la evaluación de la respuesta inmunológica al tratamiento con laquinimod y la investigación adicional del mecanismo potencial de acción. Las muestras de sangre entera se recogen los meses: 0, 1, 3, 6, 12 y 24. Las muestras de suero se recogen el mes: 0, 1, 6, 12 y 24 (aunque el estudio se prolongue hasta el mes 30).

7. Relación entre PGx y la respuesta a laquinimod en cuanto a los parámetros clínicos, de MRI y de seguridad.

Número de sujetos

Aproximadamente 1.000 sujetos.

Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión:

1. Los sujetos deben tener un diagnóstico confirmado y documentado según se define por los criterios de McDonald revisados (Polman, 2005), con un curso de enfermedad recurrente-remitente.

2. Los sujetos deben ser ambulatorios con una puntuación de la EDSS de Kurtzke convertida de 0-5,5.

3. Los sujetos deben estar en un estado neurológico estable y libres de tratamiento con corticosteroides [intravenoso (iv), intramuscular (im) y/o por vía oral (vo)] 30 días antes del cribado (mes -1).

4. Los sujetos deben haber experimentado una de las siguientes:

a. Al menos una recaída documentada en los 12 meses anteriores al cribado.

b. Al menos dos recaídas documentadas en los 24 meses anteriores al cribado.

c. Una recaída documentada entre los 12 y 24 meses antes del cribado con al menos una lesión potenciada por Gd T1 documentada en un MRI realizado en los 12 meses anteriores al cribado.

5. Los sujetos deben tener una edad entre 18 y 55 años, inclusive.

6. Los sujetos deben tener una duración de la enfermedad de al menos 6 meses (desde el primer síntoma) antes del cribado.

7. Las mujeres en edad de procrear deben practicar un método de control de la natalidad aceptable. Un método de control de la natalidad aceptable en este estudio incluye: esterilización quirúrgica, dispositivos intrauterinos, anticonceptivos orales, un parche anticonceptivo, un anticonceptivo inyectable de acción prolongada, vasectomía de la pareja o un método de doble barrera (preservativo o diafragma con espermicida).

8. Los sujetos deben ser capaces de firmar y fechar un consentimiento informado escrito antes de participar en el estudio.

9. Los sujetos deben querer y poder acatar los requisitos del protocolo a lo largo de la duración del estudio.

Criterios de exclusión

1. Sujetos con formas progresivas de MS.

2. Un comienzo de recaída, estado neurológico inestable o cualquier tratamiento con corticosteroides [(iv), intramuscular (im) y/o por vía oral (vo)] o ACTH entre los meses -1 (cribado) y 0 (referencia).

3. Uso de fármacos experimentales o de investigación y/o participación en estudios clínicos de fármacos en los 6 meses anteriores al cribado.

4. Uso de agentes inmunosupresores, incluyendo mitoxantrona (Novantrone®), o citotóxicos en los 6 meses anteriores a la visita de cribado.

5. Uso previo de uno cualquiera de los siguientes: natalizumab (Tysabri®), caldribina, laquinimod.

6. Tratamiento previo con acetato de glatiramer (copaxone®), interferón-ß (bien 1a o bien 1b) o IVIG en los 2 meses anteriores a la visita de cribado.

7. Tratamiento sistémico con corticosteroides de $\geq$ 30 días consecutivos de duración en los 2 meses anteriores a la visita de cribado.

8. Irradiación corporal total o irradiación linfoide total previa.

9. Tratamiento con células madre, trasplante autólogo de médula ósea o trasplante alogénico de médula ósea previo.

10. Un historial conocido de tuberculosis.

11. Infección aguda dos semanas antes de la visita de referencia.

12. Traumatismo o cirugía importantes dos semanas antes de la referencia.

13. Uso de inhibidores de CYP3A4 en las dos 2 semanas anteriores a la visita de referencia (1 mes para la fluoxetina).

14. Uso de amiodarona en los 2 años anteriores a la visita de cribado.

15. Embarazo o lactancia natural.

16. Una elevación en suero de $\geq$ 3xULN bien de ALT o bien de AST en el cribado.

17. Bilirrubina directa en suero que es $\geq$ 2xULN en el cribado.

18. Un intervalo de QTc que es de 450 ms (según el rendimiento de la máquina) obtenido a partir de:

a. Dos registros de ECG en la visita de cribado o

b. El valor medio calculado de 3 registros de ECG de referencia.

19. Sujetos con estado médico o quirúrgico clínicamente significativo o inestable que imposibilitaría una participación segura y completa en el estudio, según se determina por el historial médico, el examen físico, ECG, pruebas de laboratorio o radiografía de tórax. Tales estados pueden incluir:

a. Un trastorno cardiovascular o pulmonar que no se puede controlar bien mediante un tratamiento estándar permitido por el protocolo del estudio.

b. Un trastorno gastrointestinal que pueda afectar a la absorción de la medicación del estudio.

c. Enfermedades renales o metabólicas.

d. Cualquier forma de enfermedad hepática crónica.

e. Estado positivo conocido del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

f. Un historial familiar de síndrome de QT largo.

g. Un historial de abuso de drogas y/o alcohol.

h. Un trastorno psiquiátrico importante.

20. Un historial conocido de sensibilidad a Gd.

21. Incapacidad para someterse con éxito a exploración por MRI.

22. Hipersensibilidad a fármacos conocida que imposibilitaría la administración de laquinimod, tal como hipersensibilidad a: manitol, meglumina o estearilfumarato sódico.

Vía y forma de dosificación

Rama de 0,6 mg: una cápsula que contiene 0,6 mg de laquinimod se administra oralmente una vez al día. La cápsula de 0,6 mg de laquinimod contiene 0,6 mg de laquinimod ácido por cápsula con meglumina.

La cápsula de 0,6 mg laquinimod se fabrica según el método divulgado en la Publicación de Solicitud Internacional PCT Nº WO/2007/146248, publicada el 21 de diciembre de 2007 (véase de la página 10, línea 5 a la página 11, línea 3).

Placebo correspondiente para el grupo de laquinimod: una cápsula se administra oralmente una vez al día.

Medidas de las consecuencias

Medida de las consecuencias primarias

El número de recaídas confirmadas durante el período de estudio con doble enmascaramiento.

Medidas de las consecuencias secundarias

1. Acumulación de discapacidad física medida por el tiempo hasta la progresión confirmada de EDSS durante el período de estudio (Una progresión confirmada de EDSS se define como un incremento de 1 punto desde la referencia en la puntuación de EDSS si la EDSS de referencia estaba entre 0 y 5,0, o un incremento de 0,5 puntos si la EDSS de referencia era 5,5, confirmada 3 meses más tarde. La progresión no se puede confirmar durante una recaída).

2. Discapacidad, según se determinaba mediante la puntuación de la MSFC al final del período de tratamiento (mes 24/30).

3. El número acumulativo de nuevas lesiones T2 en las exploraciones tomadas los meses 12 y 24 (y 30 en el caso del estudio prolongado 6 meses).

4. El número acumulativo de lesiones que se potencian en imágenes ponderadas en T1 tomadas los meses 12 y 24 (y 30 en el caso de prolongar el estudio durante 6 meses.)

Medidas de las consecuencias sobre la seguridad y la tolerabilidad

1. Episodios adversos.

2. Signos vitales.

3. Hallazgos de ECG.

4. Parámetros del laboratorio clínico.

5. Proporción de sujetos (%) que interrumpían prematuramente el estudio, razón de la interrupción y tiempo hasta el abandono.

6. Proporción de sujetos (%) que interrumpían prematuramente el estudio debido a AE y el tiempo hasta el abandono.

Criterios de valoración exploratorios adicionales

Las siguientes determinaciones se realizan de un modo exploratorio:

1. Para determinar el número acumulativo de nuevas lesiones hipointensas en exploraciones de T_1 potenciadas en los meses 12 y 24 (y 30 en el caso de prolongar el estudio durante 6 meses).

2. Fatiga presentada por el sujeto mediante la escala modificada de impacto de la fatiga (MFIS).

3. Estado de salud general mediante el cuestionario de EuroQoL (EQ5D).

4. El estado de salud general determinado por el cuestionario presentado por el sujeto de la encuesta breve de salud general (SF-36).

5. El tiempo hasta la primera recaída confirmada durante el período de estudio.

6. La tasa de recaídas confirmadas durante el período de estudio, que requieren hospitalización y/o esteroides IV.

7. La proporción de sujetos libres de recaídas.

8. El cambio en el volumen de lesiones T_2 según se define por el cambio desde la referencia hasta el mes 12, desde el mes 12 hasta el mes 24/30 y desde la referencia hasta el mes 24/30.

9. El cambio en el volumen de las lesiones hipointensas T_1 según se define por el cambio desde la referencia hasta el mes 12, desde el mes 12 hasta el mes 24/30 y desde la referencia hasta el mes 24/30.

10. Atrofia cerebral según se define por el porcentaje de cambio desde la referencia hasta el mes 12, desde el mes 12 hasta el mes 24/30 y desde la referencia hasta el mes 24/30 en el volumen del cerebro.

11. Se recogen muestras de suero de todos los sujetos a fin de investigar el mecanismo potencial de acción del laquinimod y biomarcadores de inflamación adicionales y biomarcadores potenciales de la enfermedad MS. Estas muestras se recogen los meses: 0 (referencia), 1, 12 y 24 (aunque el estudio se prolongue gasta el mes 30).

12. PK de la población – se evalúa el ajuste de un modelo de población para diferentes covariables (covariables tales como: género, edad, medicaciones concomitantes, peso, perfil de AE, hábitos).

13. El cambio desde la referencia hasta el mes 24/30 (terminación/interrupción temprana) en la agudeza visual binocular, según se determina por el número de letras leídas correctamente desde 2 metros de distancia en los gráficos de letras de Sloan/Tumbling-E con un nivel de contraste de 100%, 2,5% y 1,25%.

El análisis del número total de recaídas confirmadas durante el período de estudio se basa en la regresión de Poisson de cuasiprobabilidad (sobredispersada) ajustada a la referencia.

El análisis de la acumulación de discapacidad física se basa en un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

El análisis de MSFC se basa en un análisis de covarianza ajustado a la referencia.

El análisis de los criterios de valoración de MRI secundarios se basa en una regresión binomial negativa ajustada a la referencia.

Resultados

Este estudio determina la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad de dosis diarias de 0,6 mg de laquinimod en comparación con placebo en sujetos con RRMS.

La administración oral diaria de 0,6 mg de laquinimod reduce el número de recaídas confirmadas y por lo tanto la tasa de recaídas, en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente durante el período de estudio con doble enmascaramiento.

La administración oral diaria de 0,6 mg de laquinimod también reduce la acumulación de discapacidad física en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente, según se mide por el tiempo hasta la progresión confirmada de EDSS.

La administración oral diaria de 0,6 mg de laquinimod también reduce la actividad de la enfermedad verificada por MRI en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente, según se mide por el número acumulativo de lesiones potenciadas en imágenes ponderadas en T1, el número acumulativo de nuevas lesiones hipointensas en exploraciones T1 y el número acumulativo de nuevas lesiones T2.

Ejemplo 2: Determinación del beneficio-riesgo del ensayo clínico (fase III) de Avonex® y laquinimod

Se realiza un ensayo clínico multinacional, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, en sujetos con RRMS ("BRAVO"). BRAVO se efectúa para determinar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del laquinimod sobre el placebo en un diseño de doble enmascaramiento y de un grupo de referencia de interferón ß-1a (Avonex®) en un diseño enmascarado para los evaluadores.

The 2006 EMEA Guidelines para experimentos clínicos de MS indica que son necesarios ensayos con grupos de control paralelos activos que comparan el nuevo tratamiento con un tratamiento ya aprobado a fin de dar la relación beneficio/riesgo comparativa del nuevo tratamiento, al menos en los tratamientos destinados a prevenir recaídas. Estudios de tres ramas con placebo, producto de prueba y control activo son un diseño preferido

Avonex® (interferón ß-1a) es una glicoproteína de 166 aminoácidos producida mediante tecnología de ADN recombinante usando células de ovario de hámster chino manipuladas genéticamente en las que se ha introducido el gen del interferón ß humano. La secuencia de aminoácidos de Avonex® es idéntica a la del interferón ß humano natural.

Avonex® es un fármaco comercial indicado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de MS para frenar la acumulación de discapacidad física y disminuir la frecuencia de los agravamientos clínicos. Pacientes con esclerosis múltiple en los que se ha demostrado eficacia incluyen pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y tienen características de MRI consecuentes con la MS.

La dosificación de Avonex® recomendada es 30 mcg inyectados intramuscularmente una vez a la semana.

Título del estudio

Un estudio multinacional, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en sujetos con esclerosis múltiple recurrente-remitente (RRMS) para determinar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de laquinimod sobre placebo en un diseño de doble enmascaramiento y de un grupo de referencia de interferón ß-1a (Avonex®) en un diseño enmascarado para los evaluadores.

Duración del estudio

Fase de cribado: 1 mes.

Fase de tratamiento: 24 meses de administración oral una vez al día de 0,6 mg de laquinimod, placebo oral correspondiente o administración intramuscular una vez a la semana de 30 mcg de interferón ß-1a (Avonex®).

Población de estudio

Sujetos con RRMS.

Diseño del estudio

Los sujetos elegibles se aleatorizan en una relación 1:1:1 (laquinimod oral:placebo oral:Avonex®) y se asignan a una de las tres ramas de tratamiento siguientes:

1. 0,6 mg de laquinimod por vía oral una vez al día (400 sujetos). Los 0,6 mg de laquinimod se administran como cápsulas de laquinimod que contienen 0,6 mg de laquinimod ácido por cápsula con meglumina.

2. Placebo correspondiente (para el laquinimod) por vía oral una vez al día (400 sujetos).

3. Inyección intramuscular de 30 mcg de interferón ß-1a (Avonex®) una vez a la semana (400 sujetos).

Los sujetos sometidos a tratamiento oral se tratan de un modo doblemente enmascarado. Los sujetos asignados a un tratamiento inyectable con Avonex® y su neurólogo/médico responsable están al tanto de la asignación de tratamiento, pero ayudados por un neurólogo/médico examinador de un modo enmascarado (se cubren los puntos de inyección IM potenciales).

Durante la fase de tratamiento, los sujetos se evalúan en los centros de estudio durante un total de 12 visitas programadas en 30 meses: -1 (cribado), 0 (referencia), 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 y 24 (terminación/interrupción temprana).

A los sujetos que terminaban satisfactoriamente el estudio se les ofrecía la oportunidad de participar en una extensión en abierto de 1 año en la que se administraban 0,6 mg/d de laquinimod.

Durante el estudio, se realizan las siguientes determinaciones (independientemente de la asignación del tratamiento) en los puntos temporales especificados:

1. Los signos vitales se miden en cada visita del estudio.

2. Se realiza un examen físico los meses -1 (cribado), 0 (referencia) 1, 3, 6, 12, 18 y 24 (terminación/interrupción temprana).

3. Se realizan las siguientes pruebas de seguridad en el laboratorio clínico:

a. Recuento sanguíneo completo (CBC) con fórmula leucocítica en todas las visitas programadas. Se añade un recuento de reticulocitos al CBC los meses 0 (referencia) y 24 (terminación/interrupción temprana) así como en ocasiones de disminución significativa en la hemoglobina.

b. Química sérica (incluyendo electrolitos, enzimas hepáticas, bilirrubina directa y total, CPK y amilasa pancreática) y análisis de orina en todas las visitas programadas.

c. Se miden TSH, T3 y T4 libre en suero los meses 0 (referencia), 6, 12, 18 y 24 (terminación/interrupción temprana).

d. Se realiza una prueba rápida de ß-hCG en orina en mujeres en edad de procrear en la referencia (mes 0; todos los sujetos) y en cada visita de estudio programada posteriormente (in situ; solamente los sujetos asignados al tratamiento oral).

e. Se realiza ß-hCG en mujeres en edad de procrear en cada visita de estudio.

f. Empezando después de la visita del mes 3, se realiza una prueba rápida de ß-hCG en la orina en mujeres en edad de procrear (solamente las asignadas al tratamiento oral) cada 28 (± 2) días. El sujeto es contactado por teléfono con 72 horas después de que se programe la realización de la prueba y se somete a preguntas específicas relativas a la prueba. En el caso de sospecha de embarazo (resultado positivo de ß-hCG en la orina), el comunicante se asegura de que se suspenda el fármaco de estudio y se indica al sujeto que acuda al lugar tan pronto como sea posible con todos los fármacos de estudio.

4. Marcadores de inflamación (proteína C reactiva convencional y fibrinógeno en suero) se miden en todas las visitas programadas.

5. Se recogen muestras de suero para la evaluación de parámetros inmunológicos y la respuesta al tratamiento bien con laquinimod o bien con Avonex®, así como la investigación adicional de los mecanismos de acción potenciales del laquinimod o para la detección de agentes infecciosos. Estas muestras se recogen los meses 0, 12 y 24.

6. Durante los 3 primeros meses del estudio, son realizadas llamadas telefónicas periódicas por el personal del centro cada dos semanas. Se presenta al sujeto una lista de preguntas predefinidas relativas a signos/síntomas que sugieren trombosis vascular. En caso de sospecha de un episodio trombótico, se solicita al sujeto que acuda al centro inmediatamente para una evaluación adicional.

7. Se realiza ECG los meses -1 (cribado; registro adicional, separado hasta 30 minutos, se realizan si QTc es > 450 ms), 0 (referencia; tres registros, separados 15 minutos), 1, 2, 3, 6, 12, 18 y 24 (terminación/interrupción temprana).

8. Se realiza radiografía de tórax el mes -1 (cribado) (si no se realiza en 6 meses antes de la visita de cribado).

9. Los episodios adversos (AE) se controlan a lo largo del estudio.

10. Las medicaciones concomitantes se controlan a lo largo del estudio.

11. Se realizan evaluaciones neurológicas, incluyendo el estado neurológico [sistemas funcionales (FS), escala expandida del estado de discapacidad (EDSS; escala convertida), índice de deambulación (AI)] y prueba de caminar 25 pasos cronometrada los meses -1 (cribado), 0 (referencia) y cada 3 meses posteriormente, hasta la terminación/interrupción temprana. (En la visita de cribado, se realiza 3 veces la prueba de caminar 25 pasos cronometrada, con propósitos prácticos, como una parte de la MSFC).

12. La escala funcional compuesta para SMS (MSFC) se determina los meses -1 (cribado) (tres prácticas solamente con propósitos de entrenamiento), 0 (referencia), 6, 12, 18 y 24 (terminación/interrupción temprana).

13. El estado de salud general se determina mediante el cuestionario EuroQoL (EQ5D) los meses 0 (referencia) y 24 (terminación/interrupción temprana).

14. El estado de salud general y los parámetros de calidad de vida se determinan mediante el cuestionario presentado por el sujeto de la encuesta breve de salud general (SF-36) el mes 0 (referencia) y cada 6 meses posteriormente hasta la terminación/interrupción temprana, inclusive.

15. La fatiga presentada por el sujeto se determina mediante la escala modificada del impacto de la fatiga (MFIS) los meses 0 (referencia), 2, 6, 12, 18 y 24 (terminación/interrupción temprana).

16. Todos los sujetos se sometían a 3 exploraciones de MRI los meses 0 (13-7 días antes de la visita de referencia), 12 y 24 (terminación/interrupción temprana).

17. Todos los sujetos se sometían a 5 determinaciones de la agudeza visual binocular de bajo contraste usando los gráficos de nivel de contraste 1,25%, 2,5% y 100% [letra de Sloan o Tumbling-E] en cada determinación, los meses 0 (referencia), 6, 12, 18 y 24 (terminación/interrupción temprana).

18. Se realiza una prueba de sangre para la mutación de Leiden del factor V en la visita de cribado.

19. Se realizan serologías para el virus de la hepatitis B y C en la visita de cribado.

20. El tratamiento permitido para una recaída es 1 g/día de metilprednisolona intravenosa durante hasta 5 días consecutivos.

21. Las recaídas se confirman/controlan a lo largo del estudio. Puesto que la definición de recaída "en el estudio" debe estar apoyada por una evaluación neurológica objetiva, un déficit neurológico se debe mantener lo suficiente para eliminar pseudorrecaídas. Por lo tanto, en el Experimento 2, una recaída confirmada es la aparición de una o más nuevas anormalidades neurológicas o la reaparición de una o más anormalidades neurológicas previamente observadas en la que el cambio en el estado clínico dura al menos 48 horas y está precedido inmediatamente por un estado neurológico mejorado de al menos treinta (30) días desde el inicio de la recaída previa.

Criterios de reconsentimiento

En el caso de un diagnóstico confirmado de recaída de MS (según se define en el protocolo), o en el caso de un incremento en EDSS de $\geq$ 2,0 puntos, mantenido durante $\geq$ 3 meses, se adoptaron las siguientes acciones:

1. Se recuerda al sujeto de las medicaciones/tratamientos para MS disponibles actuales y la oportunidad de terminar el estudio.

2. Se requiere al sujeto para que vuelva a firmar un formulario de consentimiento informado si elige continuar participando en el estudio, en la misma asignación de tratamiento.

Control

Se establecen reglas de planificación e interrupción de control de seguridad para el tratamiento de: 1) enzimas hepáticas elevadas, 2) episodios inflamatorios, 3) episodios trombóticos y 4) pancreatitis.

Estudios complementarios

Determinación farmacogenética (PGt): Al aprobar este estudio complementario por EC/IRB, se recogen muestras de sangre para parámetros de PGt de todos los sujetos que firmaban el formulario de consentimiento informado el mes 0 (referencia).

Se determina en todos los centros la relación entre PGt y la respuesta a laquinimod o a Avonex® en cuanto a los parámetros clínicos, de MRI y de seguridad.

El efecto de la salud general y la gravedad de los síntomas sobre el trabajo se determina mediante el cuestionario de productividad en el trabajo y deterioro de actividades – salud general (WPAI-GH, por sus siglas en inglés) el mes 0 (referencia) y cada 3 meses posteriormente, hasta la visita del mes 24 (terminación/interrupción temprana) (esta determinación solamente se realiza en todos los sujetos de los centros de EE. UU.).

Número de sujetos

Aproximadamente 1.200 sujetos.

Antes del final del período de inscripción, se realiza una nueva determinación de la tasa de recaídas con enmascaramiento y el tamaño de muestra. Basándose en la tasa de recaídas de la población recientemente estimada, se puede incrementar el tamaño de la muestra.

Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión

1. Los sujetos deben tener un diagnóstico de MS confirmado y documentado según se define por los criterios de McDonald revisados [Ann Neurol 2005:58:840-846], con un curso de la enfermedad recurrente-remitente.

2. Los sujetos deben ser ambulatorios con una puntuación de EDSS convertida de 0-5,5 en la visitas tanto de cribado como de referencia.

3. Los sujetos deben estar en un estado neurológico estable y libres de tratamiento con corticosteroides [intravenoso (IV), intramuscular (IM) y por vía oral (VO)] 30 días antes del cribado (mes -1) y entre las visitas de cribado (mes -1) y referencia (mes 0).

4. Los sujetos deben haber experimentado una de las siguientes:

a. Al menos una recaída documentada en los 12 meses anteriores al cribado, o

b. Al menos dos recaídas documentadas en los 24 meses anteriores al cribado, o

c. Una recaída documentada entre los 12 y 24 meses anteriores al cribado con al menos una lesión potenciada por Gd T1 documentada en un MRI realizado en los 12 meses anteriores al cribado.

5. Los sujetos deben tener entre 18 y 55 años de edad, inclusive.

6. Las mujeres en edad de procrear deben practicar un método de control de la natalidad aceptable. Métodos de control de la natalidad aceptables en este estudio incluyen: esterilización quirúrgica, dispositivos intrauterinos, anticonceptivos orales, un parche anticonceptivo, un anticonceptivo inyectable de acción prolongada, vasectomía de la pareja o método de doble barrera (preservativo o diafragma con espermicida).

7. Los sujetos deben ser capaces de firmar y fechar un consentimiento informado escrito antes de participar en el estudio.

8. Los sujetos deben querer y ser capaces de aceptar los requisitos del protocolo a lo largo de la duración del estudio.

Criterios de exclusión

1. Un inicio de recaída o cualquier tratamiento con un corticosteroide (intravenoso [IV], intramuscular [IM] y/o por vía oral [VO]) o ACTH entre el mes -1 (cribado) y el 0 (referencia).

2. Sujetos con formas progresivas de MS.

3. Uso de fármacos experimentales o de investigación, y/o participación en estudios clínicos con fármacos en los 6 meses anteriores al cribado.

4. Uso de agentes inmunosupresores (incluyendo mitoxantrona (Novantrone®)) o citotóxicos en los 6 meses anteriores a la visita de cribado.

5. Uso previo de cualquiera de los siguientes: natalizumab (Tysabri®), cladribina, laquinimod, interferón ß-1a (Avonex® o Rebif®), interferón ß-2b (Betaseron®/Betaferon®) o cualquier otro interferón ß experimental para la MS.

6. Tratamiento previo con acetato de glatiramer (Copaxone®) o IVIG en los 2 meses anteriores a la visita de

cribado.

7. Tratamiento con corticosteroides crónico (más de 30 días consecutivos) sistémico (IV, VO o IM) en los 2 meses anteriores a la visita de cribado.

8. Irradiación corporal total o irradiación linfoide total previa.

9. Tratamiento con células madre, trasplante autólogo de médula ósea o trasplante alogénico de médula ósea previo.

10. Un historial de tuberculosis conocido.

11. Infección aguda dos semanas antes de la visita de referencia.

12. Traumatismo o cirugía importantes dos semanas antes de la visita de referencia.

13. Estado positivo conocido del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

14. Uso de inhibidores de CYP3A4 en las dos 2 semanas anteriores a la visita de referencia.

15. Uso de amiodarona en los 2 años anteriores a la visita de cribado.

16. Embarazo o lactancia natural.

17. Una elevación en suero de $\geq$ 3xULN bien de ALT o bien de AST en el cribado.

18. Bilirrubina directa en suero que es $\geq$2xULN en el cribado.

19. Un intervalo de QTc que es de 450 ms (según el rendimiento de la máquina) obtenido a partir de:

a. Dos registros de ECG en la visita de cribado o

b. El valor medio calculado de 3 registros de ECG de referencia.

20. Sujetos con un estado médico o quirúrgico clínicamente significativo o inestable que, en opinión del investigador, imposibilitaría una participación segura y completa en el estudio, según se determina por el historial médico, el examen físico, ECG, pruebas de laboratorio o radiografía de tórax. Tales estados pueden incluir:

a. Un trastorno cardiovascular o pulmonar que no se puede controlar bien mediante un tratamiento estándar permitido por el protocolo del estudio.

b. Un trastorno gastrointestinal que pueda afectar a la absorción de la medicación del estudio.

c. Enfermedades renales, metabólicas o hematológicas.

d. Una enfermedad tiroidea: a un sujeto con hipertiroidismo no se le permite participar en el estudio. A un sujeto con hipotiroidismo se le puede permitir participar en el estudio con tal de que sea clínicamente eutiroideo y se considere estable.

e. Una enfermedad hepática, tal como cirrosis.

f. Un historial familiar de síndrome de QT largo.

g. Un historial de abuso de drogas y/o alcohol.

h. Un trastorno psiquiátrico importante actual, incluyendo esquizofrenia o depresión grave, con o sin ideas de suicidio.

i. Un historial de trastorno apoplético, habiéndose producido la última convulsión en los 12 meses anteriores a la visita de cribado.

20. Un historial conocido de sensibilidad a Gd.

21. Incapacidad para someterse con éxito a exploración por MRI.

22. Hipersensibilidad a fármacos conocida que imposibilitaría la administración de laquinimod, tal como hipersensibilidad a: manitol, meglumina o estearilfumarato sódico.

24. Un historial conocido de hipersensibilidad a interferón ß natural o recombinante, albúmina humana, o cualquier otro componente de la formulación de Avonex®.

Vía y forma de dosificación

Rama del laquinimod: una cápsula que contiene 0,6 mg de laquinimod se administra oralmente una vez al día. La cápsula de 0,6 mg de laquinimod contiene 0,6 mg de laquinimod ácido por cápsula con meglumina.

La cápsula de 0,6 mg de laquinimod se fabrica según el método divulgado en la Publicación de Solicitud Internacional PCT Nº WO/2007/146248, publicada el 21 de diciembre de 2007 (véase de la página 10, línea 5 a la página 11, línea 3).

Placebo correspondiente para la rama del laquinimod: una cápsula se administra oralmente una vez al día.

Grupo del Avonex®: una inyección de 30 mcg de interferón ß-1a (Avonex®) se administra intramuscularmente una vez por semana.

Medidas de las consecuencias

Medida de las consecuencias primarias

El número de recaídas confirmadas durante el período de tratamiento.

Medidas de las consecuencias secundarias

El error de tipo I se controla empleando el enfoque jerárquico (es decir, cada criterio de valoración se analiza sólo en caso de que el criterio de valoración precedente tenga un valor de p menor o igual a 0,05 para 0,6 mg de laquinimod sobre la comparación con el placebo) según el siguiente orden:

1. Discapacidad, según se determina mediante la puntuación de la MSFC al final del período de tratamiento.

2. Atrofia cerebral según se define por el porcentaje de cambio de volumen cerebral desde la referencia al final del período de tratamiento.

3. Acumulación de discapacidad física medida por el tiempo hasta la progresión confirmada de EDSS (Una progresión confirmada de EDSS se define como un incremento de 1 punto desde la referencia en la puntuación de EDSS si la referencia estaba entre 0 y 5,0, o un incremento de 0,5 puntos si la EDSS de referencia era 5,5, confirmada 3 meses más tarde. La progresión no se puede confirmar durante una recaída).

Medidas de las consecuencias sobre la seguridad y la tolerabilidad

1. Episodios adversos.

2. Signos vitales.

3. Hallazgos de ECG.

4. Parámetros del laboratorio clínico.

5. Proporción de sujetos (%) que interrumpían prematuramente el estudio, razón de la interrupción y el tiempo hasta el abandono.

6. Proporción de sujetos (%) que interrumpían prematuramente el estudio debido a AE y el tiempo hasta el abandono.

Determinación del beneficio/riesgo

El Avonex (la rama de referencia RP se compara con el grupo de tratamiento con placebo con respecto a los mismos criterios de valoración como para la comparación entre el grupo del laquinimod y el grupo del placebo.

Estos criterios de valoración incluyen:

1. El número de recaídas confirmadas durante el período de tratamiento.

2. Medidas de discapacidad basadas en las escalas neurológicas EDSS y MSFC.

3. Parámetros de MRI.

4. Seguridad que se determina mediante episodios adversos, signos vitales, ECG y parámetros de laboratorio clínico.

5. Tolerabilidad

6. Escalas de calidad de vida tales como: escala modificada del impacto de la fatiga (MFIS), estado de salud general, según se determina por el cuestionario EuroQoL (EQ5D) y el cuestionario presentado por los sujetos de la encuesta breve de salud general (SF-36).

La determinación comparativa de la relación beneficio/riesgo entre los dos grupos con principio activo (laquinimod y Avonex®) se basa en los siguientes aspectos:

1. Parámetros de eficacia (discapacidad, parámetros de MRI, otros criterios de valoración relacionados con las recaídas).

2. Seguridad y tolerabilidad.

3. Calidad de vida.

Criterios de valoración exploratorios adicionales

Las siguientes determinaciones se presentan de un modo exploratorio:

1. El número total de lesiones potenciadas en imágenes ponderadas en T1 tomadas los meses 12 y 24 (terminación/interrupción temprana).

2. El número de lesiones potenciadas en una imagen ponderada en T1 tomada el mes 12.

3. El número de lesiones potenciadas en una imagen ponderada en T1 tomada el mes 24 (terminación/interrupción temprana).

4. El número total de nuevas lesiones hipointensas ("agujeros negros") en exploraciones T1 potenciadas tomadas los meses 12 y 24 (terminación/interrupción temprana).

5. El número total de nuevas lesiones hipointensas ("agujeros negros") en una exploración T1 potenciada tomada el mes 12.

6. El número total de nuevas lesiones hipointensas ("agujeros negros") en una exploración T1 potenciada tomada el mes 24 (terminación/interrupción temprana).

7. El número total de lesiones T2 nuevas/que crecen recientemente en exploraciones tomadas los meses 12 y 24 (terminación/interrupción temprana).

8. El número total de lesiones T2 nuevas/que crecen recientemente en una exploración tomada el mes 12.

9. El número total de lesiones T2 nuevas/ que crecen recientemente en exploraciones tomadas el mes 24 (terminación/interrupción temprana).

10. El cambio en el volumen de las lesiones T2 entre los meses 0 (referencia) y 24 (terminación/interrupción temprana).

11. El volumen de lesiones T-2 en la terminación/interrupción temprana del período de tratamiento.

12. El cambio desde la referencia hasta el mes 24 (terminación/interrupción temprana) en el volumen de lesiones hipointensas en exploraciones T1 potenciadas.

13. Atrofia cerebral según se define por el porcentaje de cambio de volumen cerebral desde: 1) la referencia hasta el mes 12 y b) el mes 12 hasta el mes 24 (terminación/interrupción temprana).

14. El cambio desde la referencia hasta el mes 24 (terminación/interrupción temprana) en la agudeza visual binocular, según se determina por el número de letras leídas correctamente desde 2 metros de distancia en los gráficos de letras de Sloan/Tumbling-E con un nivel de contraste de 1,25%, 2,5% y 100%.

15. Fatiga presentada por los sujetos, según se determina por la escala modificada del impacto de la fatiga (MFIS).

16. El tiempo hasta la primera recaída confirmada durante el período de tratamiento.

17. La proporción de sujetos libres de recaídas.

18. La tasa de recaídas confirmadas durante el período de tratamiento que requiere hospitalización y/o esteroides IV.

19. El estado de salud general, según se determina por el cuestionario EuroQoL (EQ5D).

20. El estado de salud general y la calidad de vida relacionada con la salud, según se determinan por el

cuestionario presentado por el sujeto de la encuesta breve de salud general (SF-36).

Resultados

Este estudio determina la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del laquinimod sobre el placebo en un diseño con doble enmascaramiento y de un grupo de referencia de interferón ß-1a (Avonex®) en un diseño enmascarado para el evaluador y para realizar una determinación comparativa de beneficio/riesgo entre laquinimod oral e interferón ß-1a (Avonex®) inyectable.

La administración oral diaria de 0,6 mg de laquinimod reduce el número de recaídas confirmadas, que está directamente relacionado con la tasa de recaídas, en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente.

La administración oral diaria de 0,6 mg de laquinimod también reduce la acumulación de discapacidad física en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente, según se mide por la puntuación de MSFC al final del período de tratamiento, y el tiempo hasta la progresión confirmada de EDSS.

La administración oral diaria de 0,6 mg de laquinimod también reduce la atrofia cerebral en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente, según se mide por el porcentaje de cambio del volumen cerebral desde la referencia hasta el final del período de tratamiento.

Referencias

1. Publicación de Solicitud Internacional PCT Nº WO 45 2007/047863, publicada el 26 de abril de 2007, fecha de presentación internacional 18 de octubre de 2006.

2. Publicación de Solicitud Internacional PCT Nº WO 2007/146248, publicada el 21 de diciembre de 2007, fecha de presentación internacional 12 de junio de 2007.

3. Barkhof, F. (1999) "MRI in Multiple Sclerosis: Correlation with Expanded Disability Status Scale (EDSS)", Multiple Sclerosis. 5(4): 283-286 (Extracto).

4. Bjartmar C, Fox RI. (2002) "Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implication", Drugs of Today. 38:7-29.

5. Brex PA, et al., (2002) "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", N Engl J Med. 17 de enero de 2002 346(3): 158-64.

6. Brunmark C, et al., (2002) "The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis", J Neuroimmunology.130:163-172.

7. Comi G, et al. (2007) LAQ/5062 Study Group. "The Effect of Two Doses of Laquinimod on MRI-Monitored Disease Activity in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study", Presentado en: 59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 28 de abril-5 de mayo de 2007; Boston, MA.

8. De Stefano N, Narayanan S, Pelleties D, Grancis GS, Antel J. (1999) "Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis", Neurology. 52 (Supl. 2): A378.

9. Martin Dunitz. Multiple sclerosis therapeutics, Ed. Rudick and Goodkin. Londres: Taylor & Francis, 1999.

10. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M, and the Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. (2002) "Every-other-day interferon beta-1 b versus once-weekly interferon beta-1 a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)", Lancet. 359:1453-60.

11. EMEA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis (CPMP/EWP/561/98 Rev. 1 de noviembre de 2006).

12. EPAR, Rebif®, Scientific Discussion.

13. Fischer JS et al., (1999) "The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment" Multiple Sclerosis, 5(4):244-250.

14. Fisk JD et al., (1994) "The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis", Can J Neurol Sci. 21: 9-14.

15. Fisk JD et al., (1994) "Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of Fatigue Impact Scale", Clin Inf Dis. 18 Supl. 1 :S79-83.

16. Frohman EM et al., (2003) "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology", Neurology. 9 de septiembre de 2003, 61

(5):602-11.

17. Golder W, (2007) "Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology", Onkologie. 27(3): 304-9.

18. Grossman RI et al., (1994) Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology", RadioGraphics. 14:279-290.

19. Hartung HP, Munschauer F, Schellekens H. (2005) "Significance of neutralizing antibodies to interferon beta during treatment of multiple sclerosis: expert opinions based on the Proceedings of an International Consensus Conference", Eur J Neurol. 20 12:588-601.

20. Hauser SL, et al. (1983) "Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis", New Engl J Med. 308:173-180.

21. Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H. (2000) "The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis", J Neuroimmunol. 30 107:161-166.

22. Kurtzke JF, (1983) "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)", Neurology 33(11): 1444-1452. 35

23. Lublin FD, Reingold SC (1996) "Defining the clinical course of multiple sclerosis", Neurol. 46:907-911.

24. Mehta RC, et al. (1996) "Magnetization transfer magnetic resonance imaging: a clinical review", Topics in Magnetic Resonance Imaging 8(4):214-30.

25. McDonald, (2001) "Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis" Ann. Neurol. 50:121-127.

26. Miki, Y, et al. (1999) "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Longitudinal Analysis of MR Images Lack of Correlation between Changes in T2 Lesion Volume and Clinical Findings", Radiology. 213:395-399.

27. Neuhaus O, Archelos JJ, Hartung HP. (2003) 55 "Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection", Trends Pharmacol Sci. 24:131-138.

28. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BO. (2000) "Multiple sclerosis", N Engl J Med. 343:938-952.

29. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinsjenker B, for the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2002) "Randomized comparative study of interferon ß-1a treatment regiments in MS", The EVIDENCE Trial. Neurology. 59:1496-1506.

30. Polman, C. et al., (2005) "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria", Annals of Neurology, Volumen 58 Edición 6, Páginas 840-846.

31. Polman, C. et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", Neurology. 64:987-991.

32. Poser CM. Paty DW, Scheinberg L, et al. (1983) "New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols", Annals of Neurology, marzo de 1983, 13(3):227-230.

33. Rosen Y, (2007) "The Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy", Neurotherapeutics. 27(3): 330-45.

34. Rudick, R. (1999) "Disease-Modifying Drugs for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Future Directions for Multiple Sclerosis Therapeutics", Neurotherapeutics. 56: 1079-1084.

35. Runstrorn A, et al. (2002) "Laquinimod (ABR215062) a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN-ß knock-out mice", (Extracto), Medicon Valley Academy, Malmoe, Suecia.

36. Sandberg-Wollheim M, et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", Mult Scler. 11:S154 (Extracto).

37. Sorenson PS. (2006) "Neutralising antibodies to interferon-ß - measurement, clinical relevance, and management", J Neurol. 253 [Supl. 6]:VI/16-VI/22.

38. The National MS Society (USA), The Disease Modifying Drug Brochure, 19 de octubre de 2006.

39. Yang J-S, et al., (2004) "Laquinimod (ABR215062) suppresses the development of experimental autoimmune

encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF-ß in Lewis rats", J. Neuroimmunol. 156:3-9.

40. Zou LP, et al. (2002) "Suppression of experimental autoimmune neuritis by ABR-215062 is associated with altered Th1/Th2 balance and inhibited migration of inflammatory cells into the peripheral nerve tissue", Neuropharmacology. 42:731.

REIVINDICACIONES

1. Laquinimod para el uso en la reducción de la tasa de recaídas y/o la reducción de la acumulación de discapacidad física según se determinan por el tiempo hasta la progresión confirmada de la enfermedad en un paciente humano con esclerosis múltiple recurrente-remitente, en donde el laquinimod se prepara para ser administrado en un régimen de dosificación de 0,6 mg al día de laquinimod.

2. Laquinimod para el uso según la reivindicación 1, en donde el tiempo hasta la progresión confirmada de la enfermedad se mide mediante la puntuación de la escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS).

3. Laquinimod para el uso según las reivindicaciones 1 o 2, para reducir la acumulación de discapacidad física en un paciente que tiene una puntuación de la EDSS de 0-5,5.

4. Laquinimod para el uso según las reivindicaciones 1 o 2, para reducir la acumulación de discapacidad física en un paciente que tiene una puntuación de la EDSS de 5,5 o más.

5. Laquinimod para el uso según la reivindicación 3, en donde la progresión confirmada de la enfermedad es un incremento de 1 punto de la puntuación de la EDSS.

6. Laquinimod para el uso según la reivindicación 4, en donde la progresión confirmada de la enfermedad es un incremento de 0,5 puntos de la puntuación de la EDSS.

7. Laquinimod para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde el tiempo hasta la progresión confirmada de la enfermedad se incrementa en 20-60%.

8. Laquinimod para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el laquinimod está en la forma de laquinimod sódico.

9. Laquinimod para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, como una monoterapia para la esclerosis múltiple recurrente-remitente.

10. Laquinimod para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, como una terapia adyuvante con otro tratamiento para la esclerosis múltiple recurrente-remitente.

11. Laquinimod para el uso según la reivindicación 10, en donde el otro tratamiento para la esclerosis múltiple recurrente-remitente es la administración de interferón ß 1-α, interferón ß 1-ß, acetato de glatiramer, mitoxantrona o natalizumab.

12. Laquinimod para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el laquinimod se prepara para uso diario durante un período de más de 24 semanas.

13. Laquinimod para el uso según la reivindicación 12, en donde el laquinimod se prepara para uso diario durante un período de 24 meses o más.

14. Laquinimod para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el laquinimod se prepara como una forma farmacéutica de dosificación unitaria oral que comprende 0,6 mg de laquinimod.