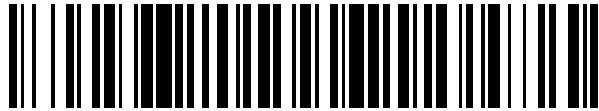


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 556**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2011 E 11751295 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2542078**

54 Título: **Tratamiento de nefritis lúpica usando laquinimod**

30 Prioridad:

03.03.2010 US 339363 P

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

05.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAVIV, ASI y
TARCIC, NORA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

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

ES 2 558 556 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 de nefritis lúpica usando laquinimod

Antecedentes

Nefritis lúpica (NL)

- 5 La nefritis lúpica (NL), caracterizada por inflamación del riñón, es una complicación que se produce en una subpoblación de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y es una de las complicaciones más graves provocadas por LES. (MedlinePlus)

10 El LES es una enfermedad autoinmunitaria debilitante de gran diversidad clínica y se puede manifestar por sí misma de diferentes formas y dar lugar a varias complicaciones, por ejemplo, artritis, artralgia y mialgia, dependiendo del paciente y de las partes del cuerpo afectado. Aún no se ha determinado la etiología precisa de LES, pero factores hormonales, genéticos, víricos y ambientales pueden precipitar la enfermedad. La prevalencia de LES varía entre etnias y regiones geográficas con una tasa de incidencia de 15 a 50 casos por 100.000 personas. El LES es más común en mujeres en edad fértil (15-44) con una proporción de mujer a hombre que varía de 4,3 a 13,6 (Petri, 2002). Pueden estar implicados prácticamente todos los órganos y sistemas, incluyendo los sistemas musculoesquelético, mucocutáneo, cardiovascular, neurológico, respiratorio, renal, oftálmico hematológico y gastrointestinal.

15 Debido a la gran diversidad clínica y a la naturaleza idiopática del LES, la atención médica del LES idiopático depende de sus manifestaciones específicas y su gravedad. (The Merck Manual, 1999) Por lo tanto, las medicaciones sugeridas para tratar el LES, en general, no son necesariamente eficaces para el tratamiento de todas las manifestaciones de y complicaciones que resultan del LES, por ejemplo, NL.

- 20 Normalmente, la NL surge pronto en la evolución de la enfermedad, en los 5 años de diagnóstico. Se cree que la patogenia de NL deriva del depósito de inmunocomplejos en los glomérulos renales que inicia una respuesta inflamatoria (Brent, 2008).

25 Se estima que un 30-50 % de los pacientes con LES desarrollan nefritis que requiere evaluación médica y tratamiento. La NL es una enfermedad progresiva, que pasa por un ciclo de agravamientos y remisiones clínicas. La detección y el tratamiento tempranos pueden mejorar significativamente la respuesta renal y el pronóstico. Aunque durante las últimas décadas, se ha mejorado en gran medida el tratamiento de NL, se documentan tasas de supervivencia de 5 y 10 años como en un 85 % y un 73 %, respectivamente (Brent, 2008). La morbilidad de NL se refiere a la propia enfermedad renal, así como a complicaciones relacionadas con el tratamiento.

- 30 La biopsia renal se considera para cualquier paciente con LES que tenga pruebas clínicas o analíticas de nefritis activa, para determinar el tipo histológico así como el tratamiento, atención médica y pronóstico apropiados. (Bevra, 2001; Brent, 2008)

35 La clasificación histológica de NL se revisó por el International Society of Pathology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) en 2003 y se basa en hallazgos de microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica a partir de muestras de biopsia renal (Foster, 2004). Estas clasificaciones describen 6 clases principales de NL: clase I y II - NL mesangial, clase III y IV - NL proliferativa, clase V - NL membranosa y clase VI - NL con esclerosis avanzada. Las clasificaciones de ISN/RPS se basaban en clasificaciones anteriores por la Organización mundial de la salud (OMS), publicadas en 1974 y 1982.

- 40 No existe un tratamiento definitivo o cura para la NL. Los principales objetivos del tratamiento son normalizar la función renal, el sedimento urinario y la proteinuria, reducir la frecuencia de recaídas o evitar la pérdida progresiva de función renal de insuficiencia renal leve, moderada y grave a insuficiencia renal terminal (IRT) lo que requiere diálisis o trasplante renal. El tratamiento varía en función de los hallazgos histopatológicos así como de las manifestaciones clínicas.

45 Los corticoesteroides y agentes citotóxicos o inmunosupresores, en particular ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato mofetilo (MMF) son los tratamientos de referencia para los pacientes con NL proliferativa agresiva, aunque se pueden tener en cuenta opciones de tratamiento menos agresivas para NL puramente membranosa o NL mesangial. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA), pueden controlar la presión arterial y reducir la proteinuria.

La mayoría de los tratamientos mencionados anteriormente no están indicados específicamente para el tratamiento de LES/NL y los protocolos de tratamiento varían.

- 50 El tratamiento de signos, síntomas y complicaciones de LES concomitantes puede incluir adicionalmente una combinación de AINE, agentes antipalúdicos, antihipertensores, complementos de calcio o bisfosfonato, anticoagulantes y otros.

Aunque muchos pacientes no responden o responden sólo parcialmente a los medicamentos del tratamiento de referencia enumerados anteriormente, el uso prolongado de altas dosis de corticoesteroides y tratamientos citotóxicos

puede tener efectos secundarios tales como depresión de médula ósea, incremento de infecciones con organismos oportunistas, insuficiencia ovárica irreversible, alopecia e incremento en el riesgo de neoplasia maligna. Las complicaciones infecciosas coincidentes LES activo y su tratamiento con tratamientos inmunosupresores son la causa más común de muerte en pacientes con LES.

- 5 Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos alternativos con los mejores perfiles de riesgo-beneficio para el tratamiento de nefritis lúpica.

Laquinimod es un compuesto sintético novedoso con alta biodisponibilidad oral que se ha sugerido como una formulación oral para el tratamiento de esclerosis múltiple (EM) (Polman, 2005; Sandberg-Wollheim, 2005). Laquinimod y su forma de sal de sodio se describen, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. N.º 6.077.851. No se ha informado de los efectos de laquinimod sobre la nefritis lúpica.

10 El documento WO 2010/001257 proporciona una forma cristalina, así como formas amorfas y polimórficas de laquinimod sodio, procedimiento para la preparación, composiciones farmacéuticas y procedimiento de tratamiento del mismo.

15 El documento US 2007/218062 proporciona procedimientos de tratamiento de lupus por la administración de un anticuerpo CD4 no disminuido y otro compuesto usado para tratar lupus. El documento D2 también proporciona un procedimiento de tratamiento de nefritis lúpica por la administración de un anticuerpo CD4 no disminuido, y un procedimiento de tratamiento de esclerosis múltiple por la administración de un anticuerpo CD4 no disminuido, opcionalmente en combinación con otro compuesto usado para tratar la EM.

Micofenolato mofetilo (MMF)

20 El micofenolato mofetilo (MMF), que se vende bajo la marca comercial CellCept®, es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA), un agente inmunosupresor, e inhibidor de las inosina monofosfato deshidrogenasas (IMPDH). El nombre químico para el micofenolato mofetilo (MMF) es (E)-6-(1,3-dihidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isogenzofuranil)-4-metil-4-hexenoato de 2-morfolinoetílico. Tiene una fórmula empírica de $C_{23}H_{31}NO_7$ y un peso molecular de 433,50. CellCept® está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron alotrasplantes renal, cardíaco o hepático (vademécum, 2009).

25 CellCept® está disponible para administración oral como cápsulas que contienen 250 mg de micofenolato mofetilo, comprimidos que contienen 500 mg de micofenolato mofetilo y como polvo para suspensión oral, que cuando se disuelve contiene 200 mg/ml de micofenolato mofetilo. CellCept® también está disponible para administración intravenosa como polvos liofilizados de color blanco a blanquecino estériles en viales que contienen micofenolato mofetilo clorhidrato. Cada vial de IV contiene el equivalente a 500 g de MMF como la sal de clorhidrato. La dosis recomendada para CellCept® es de 1 g administrado por vía oral o por vía i.v. (durante no menos de 2 horas) dos veces al día (dosis diaria de 2 g), para su uso en pacientes sometidos a trasplante renal. La dosis recomendada de suspensión oral de CellCept® es de 600 mg/m² administrada dos veces al día hasta una dosis máxima diaria de 2 g/l-ml de suspensión oral (vademécum, 2009).

35 Tratamiento de combinación

La administración de dos fármacos para tratar una afección dada, tal como una forma de lupus, eleva varios problemas potenciales. Las interacciones *in vivo* entre dos fármacos son complejas. Los efectos de cualquier fármaco individual están relacionados con su absorción, distribución y eliminación. Cuando dos fármacos se introducen en el cuerpo, cada fármaco puede afectar a la absorción, distribución y eliminación del otro y por tanto, alterar los efectos del otro.

40 Por ejemplo, un fármaco puede inhibir, activar o inducir la producción de enzimas implicadas en una vía metabólica de eliminación del otro fármaco (Guidance for Industry, 1999). Por tanto, cuando se administran dos fármacos para tratar la misma afección, es impredecible si cada complemento tendrá o no efecto sobre, o interferirá con, la actividad terapéutica del otro en un sujeto humano.

45 La interacción entre dos fármacos no sólo afecta a la actividad terapéutica destinada de cada fármaco, sino que la interacción puede incrementar los niveles de metabolitos tóxicos (Guidance for Industry, 1999). La interacción también puede aumentar o disminuir los efectos secundarios de cada fármaco. Por tanto, tras la administración de dos fármacos para tratar una enfermedad, es impredecible qué cambio se producirá en el perfil secundario negativo de cada fármaco.

50 Adicionalmente, es difícil predecir con precisión cuando se harán manifiestos los efectos de la interacción entre los dos fármacos. Por ejemplo, las interacciones metabólicas entre fármacos pueden llegar a ser evidentes después de la administración inicial del segundo fármaco, después de que los dos hayan alcanzado una concentración de equilibrio o después de la suspensión definitiva de uno de los fármacos (Guidance for Industry, 1999).

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de nefritis lúpica activa que comprende administrar periódicamente al sujeto una cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo eficaz para tratar al sujeto.

- 5 La presente invención también proporciona laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado con nefritis lúpica activa.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado con nefritis lúpica activa.

10 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un sujeto afectado con nefritis lúpica activa que comprende administrar periódicamente al sujeto una cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo eficaz para tratar al sujeto.

En un modo de realización, la sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod es laquinimod de sodio.

- 15 En un modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se efectúa por vía oral. En otro modo de realización, la cantidad de laquinimod administrada es de 0,5-1,0 mg/día. En otro modo de realización, la cantidad de laquinimod administrada es de 0,5 mg/día. Aún en otro modo de realización, la cantidad de laquinimod administrada es de 1,0 mg/día.

- 20 En un modo de realización, la cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz para reducir un síntoma clínico de nefritis lúpica activa en el sujeto. En otro modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz para provocar al menos una respuesta parcial por el sujeto en la semana 24. Aún en otro modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz para provocar una respuesta completa por el sujeto en la semana 24.

- 25 En un modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo reduce la proteinuria en el sujeto. En otro modo de realización, se mide la reducción de la proteinuria por proteína en orina de 24 horas, proporción de proteína con respecto a creatinina de 24 horas, proporción de proteína con respecto a creatinina puntual, albúmina en orina de 24 horas, proporción de albúmina con respecto a creatinina de 24 horas, proporción de albúmina con respecto a creatinina puntual, o por una tira reactiva urinaria.

- 30 En un modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo reduce la proporción de proteína con respecto a creatinina del sujeto. En otro modo de realización, la proporción de proteína con respecto a creatinina del sujeto se reduce al menos en un 50 % en comparación con el punto de partida. En otro modo de realización, la proporción de proteína con respecto a creatinina del sujeto se reduce a no más de 0,3. En otro modo de realización, la proporción de proteína con respecto a creatinina del sujeto es menor de 3 y en la que el nivel de creatinina sérica del sujeto es menor de 1,3 mg/dl o bien no se incrementó en más de un 10 % en relación con el punto de partida. Aún en otro modo de realización, la proporción de proteína con respecto a creatinina del sujeto es menor de 0,5 y en la que el nivel de creatinina sérica del sujeto es menor de 1,3 mg/dl o bien disminuyó al menos en un 25 % en relación con el punto de partida.

- 40 En un modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo elimina los sedimentos urinarios.

En un modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo mejora el índice de BILAG del sujeto.

- 45 En un modo de realización, el procedimiento comprende además la administración de micofenolato mofetilo. En otro modo de realización, la administración periódica de micofenolato mofetilo se efectúa por vía oral. En otro modo de realización, la cantidad de micofenolato mofetilo administrada es de 1-3 g/día. Aún en otro modo de realización, la cantidad de micofenolato mofetilo administrada es de 2 g/día.

- 50 En un modo de realización, el procedimiento comprende además administrar al sujeto una cantidad de un esteroide. En otro modo de realización, la administración del esteroide es una administración periódica. En otro modo de realización, la administración de esteroides se efectúa por vía oral y/o por vía intravenosa. En otro modo de realización, la cantidad de esteroide administrada es de 500 mg/día de metilprednisolona. Aún en otro modo de realización, la cantidad de esteroide administrada es de 40 mg/día de prednisolona y/o prednisona.

En un modo de realización, el procedimiento comprende además la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), antipalúdicos, estatinas,

ciclofosfamida, azatioprina, 6-mercaptopurina, abatacept, rituximab, belimumab, ciclosporinas u otros inhibidores de la calcineurina.

En un modo de realización, la administración periódica continúa durante al menos 24 semanas.

- 5 En un modo de realización, la cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la cantidad de micofenolato mofetilo conjuntamente es eficaz para reducir un síntoma clínico de nefritis lúpica activa en el sujeto. En otro modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y micofenolato mofetilo es eficaz para provocar al menos una respuesta parcial por el sujeto en la semana 24. Aún en otro modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y micofenolato mofetilo es eficaz para provocar una respuesta completa por el sujeto en la semana 24.
- 10 En un modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y micofenolato mofetilo reduce la proteinuria en el sujeto. En otro modo de realización, se mide la reducción de la proteinuria por proteína en orina de 24 horas, proporción de proteína con respecto a creatinina de 24 horas, proporción de proteína con respecto a creatinina puntual, albúmina en orina de 24 horas, proporción de albúmina con creatinina de 24 horas, proporción de albúmina con respecto a creatinina puntual, o por una tira reactiva urinaria.
- 15 En un modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y micofenolato mofetilo reduce la proporción de proteína con respecto a creatinina del sujeto. En otro modo de realización, la proporción de proteína con respecto a creatinina del sujeto se reduce al menos en un 50 % en comparación con el punto de partida. En otro modo de realización, la proporción de proteína con respecto a creatinina del sujeto se reduce a no más de 0,3. En otro modo de realización, la proporción de proteína con respecto a creatinina del sujeto es menor de 3 y en la que el nivel de creatinina sérica del sujeto es menor de 1,3 mg/dl o bien no se incrementó en más de un 10 % en relación con el punto de partida. Aún en otro modo de realización, la proporción de proteína con respecto a creatinina del sujeto es menor de 0,5 y en la que el nivel de creatinina sérica del sujeto es menor de 1,3 mg/dl o bien disminuyó al menos en un 25 % en relación con el punto de partida.
- 20 En un modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y micofenolato mofetilo elimina los sedimentos urinarios.
- 25 En un modo de realización, la administración periódica de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y micofenolato mofetilo mejora el índice de BILAG del sujeto.
- 30 En un modo de realización, cada una de la cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable cuando se administra sola, y la cantidad de micofenolato mofetilo cuando se administra sola es eficaz para tratar al sujeto. En otro modo de realización, la cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable cuando se administra sola, la cantidad de micofenolato mofetilo cuando se administra sola, o bien cada dicha cantidad cuando se administra sola no es eficaz para tratar al sujeto.
- 35 En un modo de realización, el sujeto recibe tratamiento con micofenolato mofetilo antes de iniciar el tratamiento con laquinimod. En otro modo de realización, el sujeto inicia la administración de micofenolato mofetilo periódica antes de iniciar la administración de laquinimod periódica.
- 40 En un modo de realización, la administración del laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo sustancialmente precede a la administración de micofenolato mofetilo. En otro modo de realización, la administración de micofenolato mofetilo sustancialmente precede a la administración de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 En un modo de realización, el sujeto es un ser humano.
- La presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de nefritis lúpica activa en un sujeto afectado con la misma que comprende administrar periódicamente al sujeto una cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo eficaz para tratar la nefritis lúpica activa en el sujeto.
- La presente invención también proporciona laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado con nefritis lúpica activa. La presente invención también proporciona laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en combinación con micofenolato mofetilo para el tratamiento de un sujeto afectado con nefritis lúpica activa.
- 50 La presente invención también proporciona laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de nefritis lúpica activa. La presente invención también proporciona laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en combinación con micofenolato mofetilo para el tratamiento de nefritis lúpica activa.
- La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado con nefritis lúpica activa. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad de

laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de micofenolato mofetilo para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado con nefritis lúpica activa.

Para los modos de realización anteriores, cada modo de realización divulgado en el presente documento se contempla como aplicable a cada uno de los otros modos de realización divulgados.

- 5 Se entiende que cuando se proporciona un intervalo de parámetros, todos los números enteros dentro de ese intervalo, y décimas de los mismos, también se proporciona por la invención. Por ejemplo, "1-3 g/día" incluye 1,0 g/día, 1,1 g/día, 1,2 g/día, 1,3 g/día, 1,4 g/día, etc. hasta 3,0 g/día.

10 Se divulga un procedimiento de tratamiento de un sujeto afectado con lupus, específicamente, nefritis lúpica, usando laquinimod con el tratamiento de referencia, es decir, micofenolato mofetilo y esteroides, lo que proporciona un tratamiento más eficaz del sujeto afectado con nefritis lúpica. Como se describe en el presente documento, la administración de laquinimod con el tratamiento de referencia, es decir, micofenolato mofetilo y esteroides, es particularmente eficaz en combinación para tratar al sujeto afectado con nefritis lúpica.

Términos

15 Como se usa en el presente documento, y a menos que se establezca de otro modo, cada uno de los siguientes términos tendrá la definición expuesta a continuación.

20 Como se usa en el presente documento, un "cantidad" o "dosis" de laquinimod medida en miligramos se refiere a los miligramos de ácido de laquinimod presentes en una preparación, independientemente de la forma de la preparación. Por lo tanto, una "dosis de 0,5 mg de laquinimod" quiere decir que la cantidad de ácido de laquinimod en una preparación es de 0,5 mg, independientemente de la forma de la preparación. De forma similar, una "dosis de 1 mg de laquinimod" quiere decir que la cantidad de ácido de laquinimod en una preparación es de 1 mg, independientemente de la forma de la preparación. Por tanto, cuando está en forma de una sal, por ejemplo un laquinimod sal de sodio, el peso de la forma de sal necesario para proporcionar una dosis de 0,5 mg de laquinimod podría ser mayor de 0,5 mg debido a la presencia del ión de sal adicional.

25 Como se usa en el presente documento, "laquinimod" quiere decir ácido de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en el presente documento, "un sujeto afectado con nefritis lúpica activa" quiere decir un sujeto al que se le ha diagnosticado afirmativamente que presenta nefritis lúpica activa.

30 Como se usa en el presente documento, "eficaz" cuando se refiere a una cantidad de laquinimod, MMF o esteroides se refiere a la cantidad de laquinimod, MMF o esteroides que es suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica deseada sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) acorde con una proporción beneficio/riesgo razonable cuando se usa en la manera de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, "tratar" engloba, por ejemplo, inducir inhibición, regresión o estasis de un trastorno, o disminuir, suprimir, inhibir, reducir la gravedad de, eliminar o mejorar un síntoma del trastorno.

35 Como se usa en el presente documento, "inhibición" de la progresión de la enfermedad o la complicación de la enfermedad en un sujeto quiere decir prevenir o reducir la progresión de la enfermedad y/o la complicación de la enfermedad en el sujeto.

Como se usa en el presente documento, una "dosis de carga" se refiere a una dosis mayor inicial de un fármaco que se puede administrar al principio de un ciclo de tratamiento antes de descender por debajo de una "dosis deseada" o "dosis de mantenimiento" menor.

40 Como se usa en el presente documento, un "síntoma" asociado con nefritis lúpica incluye cualquier manifestación clínica o analítica asociada con nefritis lúpica y no está limitada a lo que el sujeto pueda sentir u observar. La proteinuria es un síntoma de nefritis lúpica.

45 Como se usa en el presente documento, "respuesta completa (RC)" quiere decir la proporción de proteína con respecto a creatinina $< 0,5$ y [disminución en la creatinina sérica al menos en un 25 % en comparación con el punto de partida o creatinina sérica $< 1,3$ mg/dl].

Como se usa en el presente documento, "respuesta parcial (RP)" quiere decir que los criterios para la respuesta completa no se cumplen y una disminución al menos de un 50 % en la proporción de proteína con respecto a creatinina y proporción de proteína con respecto a creatinina < 3 con creatinina sérica estable (creatinina sérica $< 1,3$ mg/dl o no se incrementó más de un 10 % del punto de partida).

50 Como se usa en el presente documento, "la tasa de filtración glomerular" o "GFR" es una medida de la función renal. La GFR es el volumen de fluido filtrado por los capilares glomerulares renales (riñón) en la cápsula de Bowman por unidad de tiempo. La GFR se puede calcular midiendo cualquier producto químico que tenga un nivel de equilibrio en la sangre, y se filtra libremente pero ni se reabsorbe ni se secreta por los riñones. La tasa medida, por lo tanto, es la

cantidad de la sustancia en la orina que se originó a partir de un volumen de sangre calculable. Típicamente, la GFR se registra en unidades de volumen por tiempo, por ejemplo, mililitros por minuto ml/min.

5 Como se usa en el presente documento, "El índice del grupo de evaluación de lupus de las islas Británicas (*The British Isles Lupus Assessment Group Index*)" o índice "BILAG" es un índice computarizado completo validado para medir la actividad de enfermedad clínica en el lupus eritematoso sistémico (LES), que se desarrolló de acuerdo con el principio de "intención de tratar" del médico.

10 Una evaluación BILAG consiste en 97 variables, algunas basadas en los antecedentes del paciente, algunas en hallazgos en la exploración y otras en resultados analíticos/de diagnóstico por imagen. Los problemas se agrupan en nueve sistemas: general, mucocutáneo, neuropsiquiatra, musculoesquelético, cardiorrespiratorio, gastrointestinal, oftálmico, renal y hematológico.

El índice intenta capturar solo la actividad de enfermedades relacionadas con LES en las últimas 4 semanas antes de cada evaluación. Cada una de las variables clínicas se puede registrar como:

0. **Ausente.**

15 1. **Mejorado.** Suficiente para considerar una reducción en el tratamiento y [mejora presente en la evaluación y durante al menos 2 semanas o completamente resuelto en toda la última semana].

2. **Igual.** Sin mejora y sin deterioro en las 4 últimas semanas en comparación con las 4 semanas previas o la mejora no cumple los criterios de mejora.

3. **Peor.** Deteriorado durante las 4 últimas semanas en comparación con las 4 semanas previas.

20 4. **Nuevo.** Episodio nuevo o recurrente durante las 4 últimas semanas (en comparación a las 4 semanas previas), que no se mejora.

En base a la puntuación para cada una de estas variables, un algoritmo predefinido, específico para cada sistema, proporciona una puntuación de la actividad de la enfermedad que varía de A a E para cada sistema:

25 Grado 'A' = actividad de enfermedad grave que requiere tratamiento con dosis alta de esteroides (>20 mg/día de prednisolona oral o equivalente o pulso i.v. >500 mg MP), inmunomoduladores sistémicos o dosis alta de anticoagulación

Grado 'B' = actividad de enfermedad moderada que requiere tratamiento con dosis baja de esteroides orales (<20 mg/día de prednisolona o equivalente), esteroides i.m. o i.a. (equivalente a MP <500 mg), esteroides o inmunomoduladores por vía tópica, antipalúdicos o tratamiento sintomático (por ejemplo, AINE).

Grado 'C' = enfermedad leve.

30 Grado 'D' = indica previamente afectado pero actualmente inactivo.

Grado 'E' = este sistema nunca se ha visto afectado.

Como se usa en el presente documento, "evaluación global del evaluador/médico (EGA)" es una escala análoga visual. Mide la actividad de la enfermedad en base a la evaluación subjetiva del médico desde nada de actividad de enfermedad activa a la peor actividad de la enfermedad. La EGA se realiza en cada consulta (excepto para el cribado).

35 Como se usa en el presente documento, "evaluación global del paciente (PGA)" es una escala análoga visual. Mide la percepción del sujeto de su estado de salud general, desde muy bueno a muy malo.

40 Como se usa en el presente documento, un "acontecimiento adverso" o "AA" quiere decir incidencia médica indeseable en un sujeto de ensayo clínico al que se le ha administrado una especialidad farmacéutica y que no tiene una relación causal con el tratamiento. Un acontecimiento adverso, por lo tanto, puede ser cualquier signo desfavorable y no deseado incluyendo datos analíticos anormales, síntoma, o enfermedades temporalmente asociadas con el uso de una especialidad farmacéutica en fase de investigación, se considere o no relacionado con la especialidad farmacéutica en fase de investigación.

45 Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o excipiente que es adecuado para su uso con seres humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) acorde con una proporción beneficio/riesgo. Puede ser un disolvente, agente de suspensión o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración de los presentes compuestos al sujeto.

Cuando se hace referencia a la dosificación, la designación "b.i.d." indica que la dosis se administra dos veces al día. La designación "q.d." indica que la dosis se administra una vez al día.

Se realizaron varios experimentos sometiendo a prueba los efectos de laquinimod sobre manifestaciones de lupus usando modelos murinos. (véanse los ejemplos 1.1-1.4) Sin embargo, no se ha informado de los efectos de laquinimod sobre la nefritis lúpica en seres humanos. Por lo tanto, en base a los resultados alentadores de estos experimentos, se inicia un ensayo clínico (véase el ejemplo 2).

5 El uso de laquinimod para LES se había sugerido previamente en, por ejemplo, la patente de los EE. UU. N.º 6.077.851. Sin embargo, sin pruebas empíricas, no se puede establecer afirmativamente que laquinimod sea eficaz para el tratamiento de todas las complicaciones que surgen de LES en base a la presente divulgación sola. La patente '851 no divulga el uso de laquinimod para la subpoblación particular de LES relevante a la presente invención. Esto es, la patente '851 no divulga el uso de laquinimod para nefritis lúpica. Por otra parte, los inventores han descubierto sorprendentemente que laquinimod es particularmente eficaz para el tratamiento de nefritis lúpica.

Además, los inventores han descubierto sorprendentemente que la combinación de laquinimod y MMF es particularmente eficaz para el tratamiento de nefritis lúpica en comparación con cada agente solo.

15 Una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod como se usa en esta solicitud incluye litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, manganeso, cobre, cinc, aluminio y hierro. Las formulaciones salinas de laquinimod y el procedimiento para preparar las mismas se describen, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. N.º 2005/0192315 y la publicación de solicitud internacional PCT N.º WO 2005/074899.

Una unidad de dosificación puede comprender un único compuesto o mezclas de compuestos del mismo. Una unidad de dosificación se puede preparar para formas de dosificación oral, tales como comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos y gránulos.

20 Se puede administrar laquinimod en mezcla con diluyentes, cargas, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados conjuntamente en el presente documento como un vehículo farmacéuticamente aceptable) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración destinada y como es consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales. Preferentemente, la unidad está en una forma adecuada para administración oral. Se puede administrar laquinimod solo, pero, en general, se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y se administran conjuntamente en forma de comprimido o cápsula, liposoma, o como un polvo aglomerado. Los ejemplos de vehículos sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. Se pueden formular fácilmente cápsulas o comprimidos y pueden ser fáciles de tragar o masticar; otras formas sólidas incluyen gránulos, y polvos en masa. Los comprimidos pueden contener aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión adecuados. Por ejemplo, para administración oral en forma de unidad de dosificación de un comprimido o cápsula, se puede combinar el componente de fármaco activo con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico y oral, tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina y similares. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, almidón de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma de tragacanto o alginato de sodio, povidona, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, talco y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón y similares.

40 Los ejemplos específicos de las técnicas, vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral de la presente invención se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. N.º 2005/0192315, publicación de la solicitud internacional PCT N.º WO 2005/074899, WO 2007/047863, y el documento WO 2007/146248.

45 Las técnicas generales y composiciones para preparar 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* 2ª edición (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 3 6* (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.).

55 La presente invención se entenderá mejor por referencia a los Detalles experimentales que siguen, pero los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados sólo son ilustrativos de la invención como se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen a continuación.

Detalles experimentales

EJEMPLO 1: Evaluación del efecto de laquinimod para LES en modelos animales

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno de autoinmunidad generalizada caracterizado por respuestas mediadas por linfocitos T defectuosas y la formación de una variedad de anticuerpos reactivos para autoantígenos o autoantígenos alterados. El LES se caracteriza principalmente por la presencia de anticuerpos anti-ADN. Algunos de estos autoanticuerpos combinan con los correspondientes autoantígenos, formando inmunocomplejos, en la sangre circulante o bien directamente en los tejidos, dando como resultado daños graves. La glomerulonefritis inducida por inmunocomplejos es, de hecho, la causa principal de muerte en pacientes con LES. (NZBxNZW)F1 son ratones propensos al lupus que desarrollan una enfermedad similar a LES espontáneamente incluyendo anticuerpos anti-ADNbc (Ac), proteinuria y depósitos de inmunocomplejos (ICD). El modelo murino de (NZBxNZW)F1 (NZB/W) es el rasgo característico del LES espontáneo.

En varios estudios, se evaluó el efecto de diversas dosis de laquinimod en el modelo (NZBxNZW)F1 para LES. Los estudios también incluyeron un control negativo (agua) y controles positivos incluyendo ciclofosfamida (CTX) y metotrexato (MTX).

Ejemplo 1.1 - Efecto de laquinimod, Cytozan (CTX), y metotrexato (MTX) sobre manifestaciones de lupus usando el modelo de ratón (NZBxNZW)F1

Este estudio investigó el efecto de laquinimod, un inmunomodulador de LES en un modelo murino de LES y se comparó el efecto del tratamiento con las sustancias de referencia CTX y MTX. CTX es un agente alquilante que se ha convertido en el tratamiento de referencia para la atención médica integral de la forma más grave de lupus. MTX es un fármaco antimetabólico usado en el tratamiento de cáncer y enfermedades autoinmunitarias. Actúa inhibiendo el metabolismo de ácido fólico por medio de la inhibición de la dihidrofolato reductasa y bloquea la síntesis de ADN en células que proliferan rápidamente. Estas acciones incluyen la inmunosupresión. Tanto CTX como MTX han demostrado su eficacia en estudios anteriores.

Laquinimod y los compuestos de referencia CTX y MTX se aplicaron en modo terapéutico, iniciando el tratamiento en el momento en el que el cambio característico del modelo de LES murino, la proteinuria (PU) se presentó en un > 80 % de los animales, y la observación y el periodo de tratamiento después de esto fue de 12 semanas. Laquinimod se aplicó por vía oral diariamente, en una dosis de 25 mg/kg. CTX se aplicó una vez a la semana en una dosis de 25 mg/kg i.p. MTX se aplicó 3 veces por semana por vía oral a 35 µg/ratón.

Además, los cambios en el peso corporal se registraron semanalmente y al final del experimento se conservaron ambos riñones, uno para una posible histología convencional y el otro para la detección de inmunocomplejos (ICD) en glomérulos. Se realizó la evaluación de ICD por puntuación y por análisis de diagnóstico por imagen.

80 animales participaron en el estudio. Durante el periodo de tratamiento murieron 4 animales, 2 del grupo tratado con vehículo y 2 del grupo tratado con MTX.

La gravedad de la enfermedad seguida de la medida de la PU mostró un incremento gradual en el grupo de control (tratado con agua, vehículo), pero se desarrolló una diferencia sustancial entre los grupos tratados y de vehículo alrededor del 8-12ª semana de observación. La semana 12 de observación, laquinimod y el tratamiento CTX disminuyeron significativamente la proteinuria ($p < 0,01$ y $P < 0,05$ por la prueba de la U de MW, respectivamente).

Al final del experimento se evaluó el ICD por dos procedimientos, y los resultados de los dos procedimientos mostró buena correlación (coeficiente de correlación: 0,993). El depósito de inmunocomplejos se inhibió significativamente por laquinimod y CTX ($p < 0,001$ y $p < 0,05$, respectivamente) - los resultados se correlacionan bien con los datos de PU de la última semana (coeficiente de correlación de promedios de grupo de ICD y PU: 0,8199).

Por lo tanto, laquinimod y el fármaco de referencia CTX disminuyeron significativamente la proteinuria y el depósito de inmunocomplejos en el riñón del modelo de LES murino. MTX no inhibió los síntomas.

Ejemplo 1.2 - Confirmación de la eficacia de laquinimod en el modelo (NZBxNZW)F1 para LES - Estudio de la respuesta a la dosis

Este fue un estudio de la respuesta a la dosis de supervivencia para determinar si laquinimod es eficaz para suprimir los síntomas en ratones (NZBxNZW)F1. El control positivo usado fue Cytozan.

Setenta y un ratones que tenían una enfermedad espontánea desarrollada a la edad de 7 meses (medida por proteinuria) se dividieron en 6 grupos experimentales (agua, CTX, laquinimod 0,2 mg/kg, laquinimod 1,0 mg/kg, laquinimod 5,0 mg/kg, laquinimod 25,0 mg/kg) de acuerdo con su puntuaciones de PU.

Se administraron agua y laquinimod por vía oral (200 µl/ratón) 5 días a la semana. Se administró CTX por vía intraperitoneal una vez a la semana, (200 µl/ratón). Se recogieron muestras de sangre las semanas 1, 5, 15 y 37. Se prepararon muestras de suero para la detección de anticuerpos anti-ADNbc. Después de 37 semanas (257 días) de tratamiento, los ratones se sacrificaron.

El estudio reveló que el tratamiento con laquinimod inhibió los síntomas clínicos de la enfermedad en ratones NZB/W, específicamente la proteinuria y los niveles anti-ADNbc dando como resultado una supervivencia prolongada. El

tratamiento con todas las dosis de laquinimod anuló la progresión de proteinuria en comparación con el tratamiento con vehículo, mientras que las dosis específicas de 1, 5 y 25 mg/kg fueron tan eficaces como el control positivo de ciclofosfamida (CTX). La dosis de 0,2 mg/ml anuló la proteinuria pero no en el mismo grado en comparación con las dosis más altas. En términos de niveles de anti-ADNbc, se produjo una reducción dependiente de la dosis en los niveles de anticuerpos con el tiempo. Finalmente, todas las dosis dieron como resultado una prolongación significativa de la supervivencia.

Ejemplo 1.3 - Confirmación de la eficacia de laquinimod en el modelo (NZBxNZW)F1 para LES

Este estudio examinó el efecto de laquinimod (0,2 y 5 mg/kg) frente a ratones (NZBxNZZW)F1 tratados con CTX y vehículo.

Setenta ratones que tenían una enfermedad espontánea desarrollada a la edad de 7 meses (medida por proteinuria) se dividieron en 4 grupos experimentales (agua, CTX, laquinimod 0,2 mg/kg, laquinimod 5,0 mg/kg) de acuerdo con su puntuaciones de PU.

Se administraron agua y laquinimod por vía oral (200 µl/ratón) 5 días a la semana. Se administró CTX por vía intraperitoneal una vez a la semana, (200 µl/ratón). Se recogieron muestras de sangre las semanas 1, 5 y 11. Se prepararon muestras de suero para la detección de anticuerpos anti-ADNbc. Después de 13 semanas de tratamiento, los ratones se sacrificaron y se evaluaron los depósitos de inmunocomplejos en sus riñones.

Este estudio confirma que laquinimod anuló la progresión de la enfermedad en ratones NZB/W medida por proteinuria. Cuando se estudiaron otros criterios de valoración, específicamente los niveles anti-ADNbc y depósitos de inmunocomplejos, el tratamiento con 5 mg/kg se comportó de forma similar al control positivo CTX. El tratamiento a la dosis baja (0,2 mg/kg) evitó el incremento en la proteinuria pero no inhibió las valoraciones de Ac anti-ADNbc ni ICD.

Ejemplo 1.4 - Evaluación *in vivo* sin GLP de laquinimod en el modelo de ratón con lupus MRL/lpr

Este estudio evalúa la eficacia de laquinimod en el modelo de ratón con lupus MRL/lpr.

Se realizó un seguimiento de los animales hasta que su proteinuria urinaria alcanzó >200 mg/dl, momento en el que se incluyeron en el estudio. Se dosificó a los animales con 1 o 5 mg/kg de laquinimod, p.o., 100 mg/kg de micofenolato mofetilo (MMF, CellCept®), p.o., o vehículo (agua DDW), p.o., al día excepto los fines de semana.

Se realizó un seguimiento de la proteinuria, diámetros de tobillo y pata, niveles de autoanticuerpo ADNbc y supervivencia durante parte de la vida del estudio. En la conclusión, se recogieron muestras de sangre para la determinación de los niveles de autoanticuerpo ADNbc, se recogieron los bazos y se pesaron, a continuación se procesaron para aislar los esplenocitos que se contaron. Se recogieron el riñón, pulmón, piel, ganglio linfático, glándulas salivales y articulaciones, se procesaron para examen histológico y se puntuaron por un histopatólogo desconocedor de los tratamientos.

En general parecía haber una tendencia hacia una eficacia dependiente de la dosis en los animales tratados con laquinimod en las medidas durante la fase en vida del experimento. La alta variabilidad en los datos dio como resultado que estas tendencias no eran significativas excepto algunos puntos temporales esporádicos. El análisis histopatológico del riñón reveló reducciones significativas en la glomerulonefritis renal con tratamiento con MMF y laquinimod a 5 mg/kg de tratamiento en comparación con el tratamiento con vehículo. Se detectó una diferencia significativa entre el tratamiento con MMF y el grupo de tratamiento con vehículo para la hiperplasia de BALB pulmonar. No se observó ningún efecto de ninguno de los tratamientos con medicamento de prueba sobre la histopatología de la piel o ganglios linfáticos. Cuando se evaluó la inflamación de las glándulas salivales por puntuación histopatológica, se observó una reducción significativa tanto con tratamiento con MMF como con 5 mg/kg de laquinimod en comparación con el tratamiento con vehículo. Se observaron reducciones significativas en la resorción ósea con ambas dosis de laquinimod en comparación con el control con vehículo. Se detectó una reducción significativa en la lesión cartilaginosa con tratamiento con laquinimod a 5 mg/kg en comparación con el tratamiento con vehículo. Se observó una reducción significativa en la inflamación de las articulaciones en comparación con el control con vehículo. No se detectó ninguna diferencia significativa en el paño entre los grupos de tratamiento. Se observaron diferencias significativas entre el tratamiento con MMF y con laquinimod a 5 mg/kg lo que indica que la dosis más alta del medicamento de prueba y el tratamiento con MMF fueron similares. Se produjo una reducción significativa en la inflamación de las glándulas salivales ya que la dosis más alta de laquinimod dio como resultado una puntuación significativamente menor que con la dosis más baja. La inflamación en las articulaciones se redujo significativamente con el tratamiento con laquinimod a 5 mg/kg en comparación con el vehículo. Se observó una tendencia hacia una reducción del paño articular, sin embargo, no se observaron otras diferencias significativas en los parámetros articulares entre los grupos de tratamiento. Esta falta de significación puede que sea debida al alto grado de variabilidad en los datos. Se pesaron los bazos y a continuación se aislaron los esplenocitos y se contaron. A continuación, los esplenocitos se expresaron como un porcentaje del total de células esplénicas. Los pesos de los bazos mostraron una tendencia hacia las reducciones con todos los tratamientos con medicamento de prueba, sin embargo, esta disminución no logró una significación estadística. Por lo tanto, reducciones significativas en los recuentos de esplenocitos con todos los tratamientos en comparación con el vehículo. Cuando se expresaron los

esplenocitos como un porcentaje del total de células esplénicas, se detectó una reducción significativa en el porcentaje de esplenocitos con el tratamiento con laquinimod a 5 mg/kg en comparación con el vehículo.

EJEMPLO 2: Ensayo clínico (Fase IIa) - Evaluación de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia para el tratamiento de nefritis lúpica

- 5 Se lleva a cabo un ensayo clínico controlado con placebo, con enmascaramiento doble, aleatorizado y multicéntrico, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y el efecto clínico de laquinimod en pacientes con nefritis lúpica activa, en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides).

Población de estudio y número de sujetos

- 10 Se incluyen aproximadamente 45 pacientes con lupus eritematoso sistémico con nefritis lúpica activa (NL). [Clasificación de ISN/RPS de 2003 de nefritis lúpica - clases III (A o A/C), IV-S o IV-G (A o A/C), o clase V - pura o en combinación con la clase III o IV].

Duración del estudio

- 15 La duración total del estudio es de hasta 32 semanas, siendo la fase de cribado de hasta 4 semanas, siendo el periodo de tratamiento de 24 semanas y siendo el periodo de seguimiento de 4 semanas para todos los sujetos que completen el periodo de tratamiento de 24 semanas o sujetos que interrumpan prematuramente el tratamiento antes de la consulta en la semana 24.

Especialidad farmacéutica en fase de investigación y dosificación

Laquinimod/Placebo idéntico

Se administran por vía oral una vez al día cápsulas que contienen laquinimod 0,5 mg y/o un placebo idéntico:

- 20 1. Grupo de laquinimod 0,5 mg - 1 cápsula de laquinimod 0,5 mg y 1 cápsula del placebo idéntico.
2. Grupo de laquinimod 1 mg - 2 cápsulas de laquinimod 0,5 mg.
3. Grupo de placebo - 2 cápsulas del placebo.

Micofenolato mofetilo (MMF)

- 25 Comprimidos de MMF 500 mg. Todos los grupos de tratamiento reciben MMF en el punto de partida y a lo largo de todo el estudio a una dosis objetivo de 2 g/día.

Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión

Todos los sujetos deben cumplir todos los criterios de inclusión a continuación para ser elegibles:

- 30 1. Al sujeto se le diagnostica LES, que cumplió al menos 4 criterios de clasificación (revisados en 1997) del American College of Rheumatology para LES en el momento de la consulta de cribado. Todos los sujetos deben presentar valoraciones anormales (al menos 1 de 80) de anticuerpos antinucleares (en el cribado o documentados en cualquier momento en el pasado) o anticuerpos anti-ADNbc en el cribado. [En un fundamento de caso por caso, es posible reevaluar los anticuerpos antinucleares o anti-ADNbc entre el cribado y el punto de partida].
35 2. Biopsia de riñón en los 6 meses previos al punto de partida con un diagnóstico histológico de NL: Clasificación de ISN/RPS de 2003 de nefritis lúpica - clases III (A o A/C), IV-S o IV-G (A o A/C), o clase V - pura o en combinación con la clase III o IV. La biopsia de riñón se debe documentar con un informe anatomopatológico.
40 3. NL clínicamente activa evidente por la proporción de proteína con respecto a creatinina ≥ 1 , para NL clase III, IV o [clase V en combinación con clase III o IV] o proporción de proteína con respecto a creatinina ≥ 2 para NL clase V, en el cribado o en cualquier momento entre el cribado y el punto de partida.

La elegibilidad se determina en base a la proporción de proteína con respecto a creatinina de una recogida de orina puntual y la proporción de proteína con respecto a creatinina de una recogida de orina de 24 horas. Ambas evaluaciones deben cumplir los criterios anteriores.

4. Los sujetos deben tener edades comprendidas entre 18 y 75 años inclusive.
45 5. Los sujetos están dispuestos y son capaces de proporcionar un el consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

Cualquiera de los siguientes excluye al sujeto de entrar en el estudio:

1. GFR \leq 30 ml/min/1,73 m² calculado por la fórmula MDRD en la consulta de cribado.
2. Diálisis en el último mes antes del cribado o programado para recibir diálisis.
3. Trasplante de riñón previo o trasplante planeado.
- 5 4. Los sujetos con hemoglobina $<$ 8,5 g/dl o neutrófilos $<$ 1300/mm³ o plaquetas $<$ 50.000/mm³, en el cribado.
5. Cualquier diagnóstico previo de lupus inducido por fármaco.
6. Sujetos con lupus del SNC grave, inestable y/o progresivo y/o asociado con deterioro cognitivo significativo, según el criterio del investigador.
- 10 7. Sujetos con afección quirúrgica o médica clínicamente significativa o inestable que, según la opinión del investigador, podría impedir una participación en el estudio segura y completa, determinada por antecedentes médicos, exploraciones físicas, electrocardiograma (ECG), pruebas analíticas o de diagnóstico por imagen. Estas afecciones pueden incluir:
 - a. Un trastorno cardiovascular o pulmonar que no se puede controlar bien por tratamiento estándar permitido por el protocolo del estudio.
 - 15 b. Enfermedades metabólicas o hematológicas.
 - c. Cualquier forma de hepatopatía aguda o crónica incluyendo sujetos seropositivos con antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) o anti-virus de la hepatitis C (anti-VHC).
 - d. Presencia del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) conocida.
 - e. Sujetos con tuberculosis activa conocida.
 - 20 f. Infección sistémica en el cribado.
 - g. Antecedentes drogadicción y/o alcoholismo.
 - h. Un trastorno psiquiátrico grave general.
8. Criterios de exclusión específicos para MMF/esteroides:
 - a. Pancreatitis en los 6 meses previos al cribado.
 - 25 b. Hemorragia gastrointestinal en los 6 meses previos al cribado.
 - c. Úlceras pépticas (sin cicatrizar) en los 3 meses previos al cribado.
 - d. Peso del sujeto $>$ 120 kg (265 lb).
9. Sujetos con una elevación sérica de \geq 2,5 veces el límite superior de normalidad (ULN) de ALT o AST en el cribado.
- 30 10. Sujetos con una bilirrubina directa o total de \geq 2 veces el límite superior de normalidad en el cribado.
11. Sujetos diagnosticados con diabetes mellitus, o vasculitis con anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA).
12. Estado clínico, distinto de LES que requiera tratamiento crónico con fármacos inmunosupresores o corticoesteroides sistémicos (no incluyendo esteroides inhalados).
- 35 13. Sujetos con antecedentes de neoplasia maligna en los 5 años desde el cribado con la excepción de carcinoma basocelular (completamente extirpado).
14. Mujeres que están embarazadas o en periodo de lactancia en el momento del cribado, o que pretenden estarlo durante el periodo de estudio.
- 40 15. Mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas (sujetos de sexo femenino sin posibilidad de quedarse embarazadas definidas como posmenopáusicas durante al menos 12 meses), que no utilizan un método de anticoncepción aceptable [método de anticoncepción aceptables en este estudio son: esterilización quirúrgica, dispositivos intrauterinos, anticonceptivo oral, parche anticonceptivo, anticonceptivo inyectable de acción prolongada, vasectomía de la pareja, método de doble protección (preservativo o diafragma con espermicida)].

Un anticonceptivo hormonal debe estar acompañado por un método de anticoncepción de barrera adicional (preservativo).

16. Sujetos tratados con dosis de MMF de ≥ 2 g/día en cualquier momento entre los 31 días y los 90 días previos al punto de partida o dosis de MMF de >2 g/día en los 30 días previos al punto de partida.
- 5 17. Sujetos tratados con corticoesteroides orales en dosis superiores a 20 mg/día de prednisolona/ prednisona (o equivalente) en cualquier momento entre los 8 y los 90 días previos al punto de partida o dosis de prednisolona/prednisona (o equivalente) >40 mg/día en los 7 días previos al punto de partida o cualquier dosis de esteroides i.v. o i.m. en los 90 días previos al punto de partida.
18. Sujetos tratados con azatioprina, MTX, ciclosporina o tacrolimus en las 2 semanas previas al punto de partida.
- 10 19. Sujetos tratados con ciclofosfamida en las 12 semanas previas al cribado.
20. Sujetos tratados con Rituximab, abatacept, inmunoglobulina intravenosa (Ig i.v.), plasmaféresis o cualquier otro tratamiento biológico en las 24 semanas previas al cribado.
21. Sujetos tratados con agentes alquilantes (distintos de ciclofosfamida tales como: mecloretamina, clorambucilo, vincristina, procarbazona o etopósido) en las 52 semanas previas al cribado.
- 15 22. Sujetos que recibieron cualquier medicamento en fase de investigación en las 24 semanas previas al cribado.
23. Uso de inhibidores de CYP3A4 en las 2 semanas previas a la consulta en el punto de partida (1 mes para fluoxetina).
24. Uso de amiodarona en los 2 años previos a la consulta del cribado.
- 20 25. Una hipersensibilidad a fármaco conocida que pueda impedir la administración de medicamentos del estudio, tal como hipersensibilidad conocida a MMF, corticoesteroides o hipersensibilidad a: manitol, meglumina o estearilfumarato de sodio.
26. Sujetos que no pueden cumplir con el calendario planeado de las consultas del estudio y los procedimientos del estudio.

Diseño del estudio

- 25 Este es un estudio controlado con placebo, con enmascaramiento doble, aleatorizado y de fase IIa, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y efecto clínico de laquinimod en pacientes con nefritis lúpica activa en combinación con un tratamiento de referencia (MMF y esteroides). Este estudio evalúa los biomarcadores, el efecto clínico, la seguridad y tolerabilidad de dos dosis de laquinimod (0,5 mg y 1 mg/día) en sujetos con nefritis lúpica activa en combinación con un tratamiento de referencia (MMF y esteroides).

- 30 Todos los sujetos aleatorizados recibieron MMF en el punto de partida. Además, se administra i.v. metilprednisolona en el centro para todos los sujetos aleatorizados. Además, se proporciona prednisona/prednisolona a todos los sujetos aleatorizados con receta.

- 35 Además de MMF, metilprednisolona y prednisona/prednisolona, todos los sujetos aleatorizados reciben en el punto de partida laquinimod 0,5 mg, laquinimod 1 mg o bien un placebo idéntico. Las cápsulas de laquinimod/placebo se deben tomar por vía oral a la misma hora cada día.

Laquinimod/placebo y MMF se pueden tomar simultáneamente o con un intervalo de tiempo, (cabe destacar que se toma laquinimod/placebo una vez al día, mientras que se debe tomar MMF dos veces al día).

- 40 Se evalúan los sujetos para determinar su elegibilidad para el estudio hasta 4 semanas antes del punto de partida. Los sujetos elegibles se aleatorizan inicialmente en una proporción de 1:1 en uno de los dos grupos de tratamiento siguientes:

1. Laquinimod 0,5 mg y micofenolato mofetilo (dosis objetivo -2 g/día) y metilprednisolona i.v. 500 mg/día durante 3 días seguido de prednisona/prednisona oral (dosis inicial -40 mg/día).
2. Placebo en lugar de laquinimod y micofenolato mofetilo (dosis objetivo 2 g/día) y metilprednisolona i.v. 500 mg/día durante 3 días seguido de prednisona/prednisona oral (dosis inicial -40 mg/día).

- 45 Se inicia la inclusión en el grupo de dosis de 1 mg de laquinimod después de la aprobación del Comité de seguridad del estudio, en base a datos de al menos 10 sujetos que han completado al menos 4 semanas de tratamiento.

Después de la aprobación, se produce la aleatorización en uno de los tres grupos de tratamiento siguientes en una proporción que permita alcanzar una inclusión deseada total de aproximadamente 15 sujetos por grupo de tratamiento. Los abandonos no se reemplazan.

1. Laquinimod 0,5 mg y micofenolato mofetilo (dosis objetivo - 2 g/día) y metilprednisolona i.v. 500 mg/día durante 3 días seguido de prednisona/prednisona oral (dosis inicial - 40 mg/día).
2. Laquinimod 1 mg y micofenolato mofetilo (dosis objetivo - 2 g/día) y metilprednisolona i.v. 500 mg/día durante 3 días seguido de prednisona/prednisona oral (dosis inicial - 40 mg/día).
- 5 3. Placebo en lugar de laquinimod y micofenolato mofetilo (dosis objetivo -2 g/día) y metilprednisolona i.v. 500 mg/día durante 3 días seguido de prednisona/prednisona oral (dosis inicial - 40 mg/día).

Se informa a todos los investigadores del estudio del inicio del cribado y/o aleatorización para el grupo de dosis de 1 mg. Se aleatorizan todos los sujetos en la fase de cribado, si son elegibles, a cualquiera de los tres grupos de tratamiento.

- 10 Se realizan consultas en el consultorio programadas en el cribado, el punto de partida y en las semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 y una consulta de seguimiento en la semana 28.

- 15 En la consulta en el punto de partida, además de laquinimod/placebo, todos los sujetos reciben MMF 500 mg, dos veces al día (b.i.d.), lo que se incrementa a 1. b.i.d. en la semana 1. Además, todos reciben i.v. metilprednisolona 500 mg/día durante 3 días seguido de 40 mg/día de prednisolona/prednisona oral, que disminuye de forma progresiva no más de 10 mg/día al final de la semana 20, en una pauta de disminución de esteroides fija).

Tabla 1: Medicamentos de tratamiento y la pauta de dosificación en todo el estudio

	MMF	Esteroides i.v.	Esteroides v.o.	Laquinimod/PLC
Días 1-3	Primera dosis de 500 mg b.i.d. en consultorio	500 mg/día en el consultorio	Ninguno	0,5 mg, 1 mg o PLC, 2 cápsulas una vez al día, primera dosis en el consultorio
Del día 4 a la consulta en la semana 1	500 mg b.i.d.	Ninguno	40 mg/día en	0,5 mg, 1 mg o PLC 2 cápsulas una vez al día
De la consulta en la semana 1 a la consulta en la semana 24	1 g b.i.d.	Ninguno	Según esquema fijo de disminución progresiva	0,5 mg, 1 mg o PLC 2 cápsulas una vez al día
De la consulta en la semana 24 a la consulta en la semana 28	1 g b.i.d.	Ninguno	Estable	Ninguno

- 20 Se interrumpe el tratamiento con laquinimod/placebo en la consulta en la semana 24, y se realiza una consulta de seguimiento/finalización del estudio en la semana 28. Preferentemente, los sujetos, que concluyeron anticipadamente el estudio antes de la consulta en la semana 24, se presentan para una consulta de seguimiento dentro de las 4 semanas de la consulta de conclusión anticipada.

Se pueden realizar consultas no programadas por seguridad o por cualquier otro motivo en cualquier momento durante el estudio.

- 25 Durante el periodo del estudio, se evalúan la puntuación de 2004 del Grupo de evaluación de lupus de las islas Británicas (BILAG) y las puntuaciones de evaluación globales de paciente y evaluador (PGA, EGA) así como pruebas analíticas de seguridad rutinarias, análisis farmacocinéticos [laquinimod y MMF], biomarcadores y pruebas de inmunología relacionada con la enfermedad.

Combinación con el tratamiento de referencia

- 30 La nefritis lúpica es una de las manifestaciones más graves de LES y requiere tratamiento inmediato para restablecer la función renal, evitar un deterioro adicional y mejorar el pronóstico, por tanto, todos los sujetos incluidos en este ensayo reciben el tratamiento de referencia [MMF y esteroides] además de laquinimod/placebo.

El MMF, aunque no está indicado específicamente para el tratamiento de nefritis lúpica, se considera un tratamiento de referencia para la población objetivo anterior, por su eficacia clínica percibida y perfil de seguridad relativamente favorable (Ginzler, 2005; Chan, 2000; Appel, 2007; Isenberg, 2008).

- 35 La dosificación de MMF estándar para la inducción de respuesta en nefritis lúpica varía entre 2-3 g/día. Todos los pacientes incluidos en este estudio reciben una dosis objetivo de 2 g/día. En caso de falta de respuesta, como se define por el protocolo, los investigadores pueden incrementar la dosis a 3 g/día.

El MMF se usa ampliamente en combinación con corticoesteroides por vía oral (0,5-1 mg/kg), aunque los corticoesteroides gradualmente disminuyen de forma progresiva (Boumpas, 2005). Puesto que los esteroides pueden tener un efecto confuso sobre el análisis del ensayo y para minimizar la variabilidad en la dosificación y disminución de

los esteroides, todos los sujetos incluidos en este ensayo reciben i.v. esteroides (500 mg/día) durante los tres primeros días del estudio seguido de una dosis oral fija de prednisona/prednisolona de 40 mg/día. Se disminuyen de forma progresiva los esteroides por vía oral de acuerdo con un esquema gradual de disminución progresiva a no más de 10 mg/día al final de la semana 20.

5 El esquema de disminución progresiva es en un régimen de disminución progresiva estándar aceptado y se usa para estandarizar el tratamiento en el estudio, reduciendo por tanto la variabilidad. Los investigadores, tras su criterio clínico, pueden elegir desviarse de este esquema fijo, en base a la respuesta al tratamiento del sujeto individual. Se permite que dichos sujetos continúen su participación en el ensayo, pero se definen como incumplidores del protocolo y/o fracasos terapéuticos.

10 Selección de dosis e inclusión de cohorte secuencial

Los datos preclínicos y clínicos sugieren que el efecto de laquinimod es dependiente de la dosis, lo que apoya, por tanto, la evaluación de dosis crecientes.

15 Las dosis más elevadas de laquinimod evaluadas hasta la fecha, 1,2 mg y 2,4 mg, se estudiaron en voluntarios sanos y sujetos con EM (estudios 99506202 y TQT-LAQ-122). Se toleraron dosis de hasta 2,4 mg/día en voluntarios sanos, mientras que 2,4 mg/día dio como resultado la elevación de marcadores de inflamación en pacientes con EM, sin signos ni síntomas clínicos.

Para este estudio, se eligieron dosis de laquinimod de 0,5 mg/día y 1 mg/día, que se cree que proporcionan un intervalo terapéutico razonable.

20 Como este es el primer estudio para evaluar la seguridad, tolerabilidad y efecto clínico de laquinimod en pacientes con nefritis lúpica activa y puesto que hasta la fecha existen datos limitados con dosis mayores de laquinimod, se aplica un enfoque de inclusión secuencial. Inicialmente, se aleatorizan los sujetos en una proporción 1:1 en uno de dos grupos de tratamiento - tratamiento de referencia con laquinimod 0,5 mg y tratamiento de referencia con placebo. Se inicia la inclusión en el grupo de dosis de 1 mg únicamente después de la aprobación de un Comité de seguridad, en base a datos de al menos 10 sujetos que han completado al menos 4 semanas de tratamiento.

25 Análisis farmacocinético

Se recogen muestras de sangre para la evaluación farmacocinética de todos los sujetos como sigue:

1. Consulta en la semana 4 - perfil FC completo (laquinimod y MMF) en los siguientes momentos: antes de la dosis, 15, 30 min y 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración.
- 30 2. Consulta en las semanas 12 y 24 - antes de la dosificación (concentraciones plasmáticas mínimas - laquinimod y MMF).
3. Consulta en la Semana 28 (MMF) - antes de la dosificación (concentraciones plasmáticas mínimas - MMF).

Subestudio farmacogenético

Se recogen muestras de sangre para el subestudio farmacogenético de todos los sujetos que firmaron el consentimiento informado separado y tras la aprobación del comité ético.

35 Medicamento/tratamientos previos y simultáneos

Se permite cualquier medicamento/tratamiento para LES, a menos que se especifique de otro modo como un criterio de exclusión, precedente a la entrada en el estudio (por ejemplo - antipalúdicos, AINE, inhibidores de COX2, estatinas, inhibidores de ACE, ARA, corticoesteroides, anticoagulantes orales y bisfosfonatos).

Micofenolato mofetilo (MMF) permitido durante el estudio

- 40 1. La dosificación de MMF comienza a 500 mg b.i.d. durante la primera semana incrementándose a 1 g b.i.d. en la segunda semana y a lo largo de todo el estudio.
 - a. Para los sujetos ya tratados con MMF antes del punto de partida, como se permite por el protocolo clínico:
 - 45 i. Dosis de MMF = 2 g - continuar MMF 2 g durante el resto del estudio.
 - ii. Dosis de MMF >1 g y <2 g - incrementar MMF a 2 g en el punto de partida y continuar durante el resto del estudio.
 - iii. Dosis de MMF ≤ 1 g - continuar de acuerdo con el protocolo.
2. Se puede reducir la dosis de MMF hasta un mínimo de 1 g/día, según el criterio de los investigadores, en casos de intolerancia a MMF.

3. Se permite que los sujetos con falta de respuesta como se define por el protocolo después de 12 semanas de tratamiento incrementen la dosis de MMF a 1,5 mg b.i.d. Estos sujetos se consideran como fracasos terapéuticos pero pueden continuar su participación en el ensayo. La falta de respuesta se define como: proporción de proteína con respecto a creatinina > 3 desde la semana 12 en adelante y no disminuyó en un $\geq 20\%$ en comparación con el punto de partida (confirmado por medida repetida en 2 semanas. Al menos 1 de las medidas debe ser una recogida de orina de 24 horas).
4. Dosis de MMF > 2 g/día en cualquier momento durante las primeras 24 semanas de tratamiento se considera un fracaso terapéutico.
5. En caso de recuento absoluto de neutrófilos < 1300/mm³, la dosificación con MMF se debe interrumpir o bien reducir.
6. En caso de recuento absoluto de neutrófilos < 1000/mm³, los medicamentos del estudio (laquinimod/placebo y MMF) se deben detener y el sujeto debe concluir prematuramente su participación en el estudio.
7. Una reducción en la dosis de MMF a < 1 g/día, por cualquier motivo, durante más de un total de 14 días durante la fase de tratamiento o una interrupción de dosis temporal durante más de un total de 7 días se considera una infracción del protocolo importante. Los sujetos que exceden los parámetros anteriores pueden continuar su participación en el ensayo en base al criterio clínico del investigador.
8. Se puede cambiar la pauta de dosificación (sin cambiar la dosis diaria total) de b.i.d. a tres veces al día (t.i.d.), para reducir los efectos secundarios (según el criterio del investigador).
9. También se administra MMF durante el periodo de seguimiento.

20 *Corticoesteroides permitidos durante el estudio*

1. Todos los sujetos reciben i.v. metilprednisolona (500 mg/día durante 3 días) después de la aleatorización seguido de una dosis de 40 mg/día de prednisona/ prednisolona por vía oral. Esta dosis disminuye progresivamente de acuerdo con un esquema de disminución progresiva predefinido mostrado en la tabla 2. [En la consulta en el punto de partida se debe administrar i.v. metilprednisolona después de observar las constantes vitales después de la dosis].

Tabla 2: Esquema de disminución progresiva de esteroides

Semanas	Dosis de prednisolona (mg)	Agravamiento de la enfermedad/falta de respuesta	
		No	Sí
Días 1-3	i.v.	metilprednisolona 500 mg	
Días 4-7	40	Ir a la siguiente etapa	Se permite una sola vez para mantener la dosis semanal previa durante otras dos semanas y continuar la disminución en no más de 5 mg cada 2 semanas
2	40		
3	35		
4	35		
5	30		
6	30		
7	25		
8	25		
9	20		
10	20		
11	17,5		
12	17,5		
13	15		Una dosis mayor en más del 5 mg en comparación con la dosis semanal o >40 mg o cualquier dosis i.v. o i.m. dará como resultado fracaso terapéutico
14	15		
15	12,5		
16	12,5		
17	10		
18	10		
19	≤ 10		
20	≤ 10		
21 - 28	Estable		

2. Se permite que los sujetos que no pueden cumplir con el esquema de disminución progresiva predefinido - reciben dosis superiores a las permitidas por el protocolo o no pueden lograr la dosis de prednisolona/prednisona de ≤ 10 mg/día al final de la semana 20, continúen su participación en el ensayo pero se consideran como infractores del protocolo y fracasos terapéuticos importantes.
- 5 3. Se deja que los sujetos que disminuyen progresivamente su dosis de esteroides con incrementos mayores de 5 mg/día en comparación con la dosis previa o que no mantienen la misma dosis durante al menos 2 semanas, continúen su participación en el ensayo pero se consideran como infractores del protocolo [disminución de 20 mg de prednisolona/prednisona a 15 mg de prednisolona/prednisona, no mediante 17,5 mg o de 15 mg a 10 mg no mediante 12,5 mg se permite, permitiendo por tanto lograr 10 mg de prednisolona/prednisona ya en la semana 13].
- 10 4. Se puede disminuir la dosis de corticoesteroides a la dosis más baja posible (a una dosis inferior a 10 mg/día), según el criterio del investigador y siempre que esté dentro de las limitaciones del protocolo para la disminución progresiva.
- 15 5. El uso de esteroides i.v. o i.m. (distintos a los permitidos por el protocolo) durante el periodo de tratamiento de estudio se considera como una infracción del protocolo y un fracaso terapéutico importantes, aun así, los sujetos pueden continuar su participación en el ensayo. Se pueden usar esteroides por vía intraarticular o inhalados durante el periodo de tratamiento según el criterio del investigador y no se considera como una infracción del protocolo.
- 20 6. De la consulta en la semana 20 a la consulta en la semana 24, los sujetos se deben mantener en una dosis de esteroides es. [Definida como un cambio de < 5 mg de prednisona/prednisolona de la dosis de la semana 20]. El incremento en la dosis no permitido por el protocolo se considera fracaso terapéutico.

Otros medicamentos

- 25 1. Los inhibidores de ACE/ARA se deben mantener estables a lo largo de todo el estudio o de otro modo dará como resultado una infracción del protocolo. Un nuevo tratamiento o incremento en la dosis a lo largo de todo el periodo de tratamiento se considera fracaso terapéutico.
- 30 2. Se permite un nuevo tratamiento o cambio en la dosis de antipalúdicos o estatinas, según el criterio del investigador, en las 4 primeras semanas del periodo de tratamiento, pero se mantendrá estable durante todo el ensayo. - Un nuevo tratamiento o cambio en la dosis después de las 4 primeras semanas se considera infracción del protocolo.
- 35 3. Se permite tratamiento de protección ósea (por ejemplo, bifosfonatos) a lo largo de todo el ensayo.
- 40 4. Se permite el uso de sustratos de CYP1A2 (por ejemplo, warfarina) durante el periodo de tratamiento, sin embargo, se debe realizar un seguimiento de los sujetos tratados con estos medicamentos ante la posible reducción de su efecto.
- 45 5. No se permiten fármacos para el tratamiento de nefritis lúpica distintos de los específicamente descritos anteriormente durante el transcurso del estudio.
6. Se debe evitar una nueva o un cambio en la dosis/régimen de dosis de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o inhibidores de Cox2 durante el periodo de tratamiento.
7. La profilaxis anticitotóxica para LES (cualquier nuevo medicamento/tratamiento o incremento en la dosis, no permitido por el protocolo, administrado para manifestaciones renales o no renales), a lo largo de todo el periodo de tratamiento del estudio, da como resultado una infracción del protocolo importante y se considera un fracaso terapéutico. Cualquier nuevo tratamiento biológico o nuevo fármaco inmunosupresor o citotóxico, Ig i.v. o plasmaféresis, a lo largo de todo el periodo de tratamiento del estudio, se considera como fracaso terapéutico y da como resultado la conclusión prematura.
8. No se permiten inhibidores de CYP3A4 a lo largo de todo el estudio (2 semanas antes del punto de partida hasta el final del periodo de seguimiento). En caso de interrupción del tratamiento de laquinimod, se deben evitar los inhibidores de CYP3A4 durante hasta 30 días.
9. Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas con microbios vivos a lo largo de todo el estudio (incluyendo el periodo de seguimiento).

Periodo de seguimiento

- 50 Se realizan todos los esfuerzos para mantener un nivel estable de MMF, esteroides o cualquier otro fármaco prescrito durante el periodo de tratamiento del estudio, a lo largo de todo el periodo de seguimiento.

Criterios de retirada predefinida/fracaso terapéutico

Cualquiera de los siguientes da como resultado la conclusión prematura del estudio:

1. Incremento en la creatinina sérica sin mejora en la proteinuria de 8 semanas en adelante (confirmado por medida repetida dentro de 2 semanas), definido como:
 - a. Creatinina sérica > 1,3 mg/dl que es al menos un 25 % mayor que el valor en el punto de partida; y
 - b. La proporción de proteína con respecto a creatinina no disminuyó en un ≥ 25 % en comparación con el punto de partida (confirmado por recogida de orina de 24 horas en al menos una de las medidas)
1. Duplicación de la proporción de proteína con respecto a creatinina en comparación con el punto de partida y proporción de proteína con respecto a creatinina >3 de la semana 8 en adelante (confirmado por medida repetida dentro de 2 semanas. Al menos una de las medidas debe ser una recogida de orina de 24 horas).

10 **Medida de los Criterios de valoración**

Definiciones de respuestas

1. Respuesta completa (RC) - proporción de proteína con respecto a creatinina < 0,5 μ (disminución de creatinina sérica al menos en un 25 % en comparación con el punto de partida o creatinina sérica < 1,3 mg/dl].
2. Respuesta parcial (RP) - los criterios para la respuesta completa no se cumplen y una disminución al menos de un 50 % en la proporción de proteína con respecto a creatinina y proporción de proteína con respecto a creatinina <3 con creatinina sérica estable (creatinina sérica < 1,3 mg/dl o no se incrementó más de un 10 % del punto de partida).

Los análisis se basan en la recogida de orina de 24 horas en el punto de partida, consulta en la semana 12, consulta en la semana 24/conclusión prematura (antes de consulta en la semana 24), consulta en la semana 28 o a cualquier otra consulta programada o no programada para la confirmación de los criterios de retirada predefinida o falta de respuesta.

3. La respuesta renal de BILAG se define como el cambio de A o B renal en el punto de partida a C o D.
4. Pacientes con respuesta sustancial de BILAG (SR) se define como todos los sistemas en el último valor observado (LOV) son C o D/E siempre que al menos un sistema sea A o B en el punto de partida.

25 Medida del Criterio de valoración del efecto clínico

Renal - Sistema

1. **Proporción de sujetos con respuesta completa o parcial en la semana 24 y falta de fracaso terapéutico**

El número y el porcentaje de sujetos, calculados a partir de la población aleatorizada, que tienen una respuesta completa o parcial, se presentan tanto forma de tabla como en forma gráfica por grupo de tratamiento.

30 Los análisis se basan en la proporción de proteína con respecto a creatinina de recogida de orina puntual de las consultas apropiadas. También se realizan análisis en base a la proporción de albúmina con respecto a creatinina (recogida de orina puntual) y proteína total con respecto a creatinina y albúmina con respecto a creatinina para recogida de orina de 24 h.

2. **Proporción de sujetos con respuesta completa en la semana 24 y falta de fracaso terapéutico**

35 El número y el porcentaje de sujetos, calculados a partir de la población aleatorizada, que tienen una respuesta completa, se presentan tanto forma de tabla como en forma gráfica por grupo de tratamiento.

3. **Proporción de respuesta renal de BILAG en la semana 24 y falta de fracaso terapéutico**

El número y el porcentaje de sujetos, calculados a partir de la población aleatorizada, que tienen una respuesta renal de BILAG en la semana 24 se presentan tanto forma de tabla como en forma gráfica por grupo de tratamiento.

4. **Proporción de sujetos tratados con dosis de prednisona/prednisolona de ≤ 10 mg al final de la semana 20 que mantienen una dosis estable hasta la semana 24.**

45 El número y el porcentaje de sujetos, calculados a partir de la población aleatorizada que se trataron con dosis de prednisona/prednisolona de no más de 10 mg/día al final de la semana 20 y mantuvieron esta dosis estable hasta la semana 24 se presentan tanto en forma de tabla como en forma gráfica por semana en el grupo de ensayo y de tratamiento.

5. **Tiempo para la respuesta completa o parcial y falta de fracaso terapéutico**

A cada sujeto se le asigna un tiempo en el que se logra la respuesta completa o parcial en ausencia de fracaso terapéutico. La conclusión prematura o el sujeto que completa el estudio es objeto de censura estadística con su último tiempo disponible en el ensayo. Se presentan estimaciones de Kaplan Meire usando una curva de supervivencia.

5 **6. Cambio en la proporción de proteína con respecto a creatinina /proteína en orina de 24 horas en la semana 24.**

Se presenta la estadística descriptiva de la proporción de proteína con respecto a creatinina/proteína en orina de 24 horas en la semana 24 así como el cambio desde el punto de partida por grupo de tratamiento forma de tabla y forma gráfica.

10 **7. Cambio de la creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular (GFR) (aplicando la fórmula HDRO) en la semana 24**

Se presenta la estadística descriptiva de creatinina sérica y GFR (aplicando la fórmula MDRD) en la semana 24 así como el cambio desde el punto de partida por semana en el grupo de ensayo y de tratamiento en forma de tabla y forma gráfica

LES generales y biomarcadores

15 **1. Proporción de sujetos con respuesta sustancial de BILAG en la semana 24:**

El número y el porcentaje de sujetos, calculados a partir de la población aleatorizada, que tienen una respuesta de BILAG sustancial en la semana 24 se presentan tanto forma de tabla como en forma gráfica por grupo de tratamiento.

2. Cambio en anti-ADNbc, C3, C4, CH50 y anti C1q en la semana 24.

20 Se presenta la estadística descriptiva de anti-ADNbc, C3, C4, CH5 y anti-C1q en la semana 24 así como el cambio desde el punto de partida por grupo en forma de tabla y forma gráfica. De forma similar, el número y el porcentaje de sujetos que cambian de normal en el punto de partida a anormal se presentan por semana en el grupo de ensayo y de tratamiento en forma de tabla.

3. Porcentaje de sujetos con una nuevo BILAG A o B en cualquier momento durante el estudio.

25 El número y el porcentaje de sujetos, calculados a partir de la población aleatorizada, que experimentaron un nuevo BILAG A o B en cualquier sistema a lo largo de todo el periodo de tratamiento (24 semanas), se presentan tanto en forma de tabla como forma gráfica por grupo de tratamiento.

4. Cambio en la evaluación global de paciente y evaluador (PGA & EGA) en la semana 24.

Se presenta la estadística descriptiva de PGA y EGA en la semana 24 así como el cambio desde el punto de partida por grupo de tratamiento forma de tabla y forma gráfica.

30 **5. Citocinas y quimiocinas (Suero y sobrenadante de PBMC y orina), expresión génica y marcadores de superficie celular (PBMC).**

Se presenta la estadística descriptiva de biomarcadores así como el cambio desde el punto de partida por semana en el grupo de ensayo y de tratamiento en forma de tabla y forma gráfica.

Criterios de evaluación de seguridad y tolerabilidad

- 35
1. Incidencia, frecuencia y gravedad de los acontecimientos adversos (AA).
 2. Cambios en los valores analíticos clínicos.
 3. Se examinaron los cambios en las constantes vitales.
 4. Se examinaron los cambios en ECG.
 5. Proporción de pacientes que retiraron prematuramente el tratamiento.

40

 6. Proporción de pacientes que retiraron prematuramente el tratamiento debido a los AA.
 7. Tiempo hasta la retirada prematura del tratamiento.
 8. Tiempo hasta la retirada prematura del tratamiento debido a los AA.

El análisis de tolerabilidad se basa en el número (%) de pacientes que no completaron el estudio, el número (%) de pacientes que no completaron el estudio debido a acontecimientos adversos.

Resultados

- Este estudio evalúa la eficacia, tolerabilidad y seguridad de la dosis diaria de 0,5 mg y 1,0 mg de laquinimod en comparación con el placebo en pacientes con nefritis lúpica activa, en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides). Los resultados indican que el efecto de la combinación de laquinimod, MMF y esteroides sobre la nefritis lúpica activa es significativamente mayor que el efecto aditivo de cada agente solo.
- 5 La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) es eficaz para tratar la nefritis lúpica activa. Además, las cantidades de cada agente cuando se toman conjuntamente son más eficaces para tratar la nefritis lúpica activa en el sujeto que cuando cada agente se administra solo.
- 10 La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) da como resultado una respuesta completa en el sujeto, en el que respuesta completa (RC) se define como: proporción de proteína con respecto a creatinina $< 0,5 \mu$ [disminución en la creatinina sérica al menos en un 25 % en comparación con punto de partida \underline{o} creatinina sérica $< 1,3 \text{ mg/dl}$].
- 15 La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) reduce la proteinuria en el sujeto.
- 20 La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) da como resultado una respuesta parcial por el sujeto, en el que respuesta parcial (RP) se define como: los criterios para la respuesta completa no se cumplen y una disminución de al menos un 50 % en la proporción de proteína con respecto a creatinina \underline{y} proporción de proteína con respecto a creatinina de < 3 con creatinina sérica estable (creatinina sérica $< 1,3 \text{ mg/dl}$ o no se incrementó en más de un 10 % del punto de partida).
- La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) reduce la proporción de proteína con respecto a creatinina del sujeto al menos en un 50 % en comparación con el punto de partida durante el periodo de estudio.
- 25 La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) reduce la proporción de proteína con respecto a creatinina del sujeto en no más de 0,3 durante el periodo de estudio.
- 30 La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) incrementa la tasa de filtración glomerular del sujeto (GFR) al menos en un 25 % en comparación con el punto de partida durante el periodo del estudio. La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) incrementa la tasa de filtración glomerular del sujeto (GFR) a más de $70 \text{ ml/min/1,73m}^2$ durante el periodo del estudio.
- La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) limita la disminución de la tasa de filtración glomerular del sujeto (GFR) en no más de 10 % en comparación con el punto de partida durante el periodo de estudio.
- 35 La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) elimina los sedimentos urinarios.
- La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) mejora el índice de BILAG del sujeto durante el periodo de estudio.
- 40 La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) es bien tolerada y no tiene toxicidad.
- 45 Por tanto, los resultados muestran que la administración de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) es eficaz para tratar la nefritis lúpica activa. Además, estos resultados muestran que la administración de laquinimod en combinación con el tratamiento de referencia (micofenolato mofetilo y esteroides) es sustancialmente más eficaz en el tratamiento de nefritis lúpica que cada agente cuando se administra solo.

Referencias

1. "CELLCEPT®" en Physician's Desk Reference, Medical Economics Co., Inc., Montvale, N.J., 2009, 2622-2629.
2. "Lupus Nephritis" MedlinePlus Online, un servicio de U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 y National Institutes of Health, Department of Health & Human Services, consultado el 19 de febrero de 2010. (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000481.htm>)

3. "Systemic Lupus Erythematosus" The Merck Manual, 17^a ed. Mark H. Beers, MD, Robert Berkow, MD, eds. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Labs, 1999.
4. 0130282 99506202. A double blind, randomized, repeat-dose, dose escalation study of ABR-215062 versus placebo in healthy volunteers and patients with multiple sclerosis. Active Biotech Research AB, Sweden. Final Clinical Trial Report, Enero 2002.
5. 03506207. An open safety study on laquinimod (ABR-215062) in patients with multiple sclerosis. Active Biotech Research AB, Sweden. Final Clinical Trial Report, Abril 2007.
6. 0430067 275-1061-01. Determination of the effects of ABR-212616, ABR-215050, ABR-215062 and ABR-215757 on the activities of CYP1A2 and CYP3A4 in cryopreserved human hepatocytes. In Vitro Technologies, USA. Final Report, Febrero 2004.
10. 0430518 275-1081-02. Determination of the effects of ABR-215062 on CYP1A2 and CYP3A4 in cryopreserved human hepatocytes. In vitro Technologies, USA. Final Report, August 2004.
8. 9830089. PNU-215045, PNU-215062: Effects on cytochrome P450 enzymes in female Sprague Dawley rats. Lund Research Center AB, Active Biotech Group, Sweden. Final Report, Noviembre 1998.
15. 9830133. PNU-215062: Effects on cytochrome P450 enzymes in female Sprague Dawley rats. Lund Research Center AB, Active Biotech Group, Sweden. Final Report, Noviembre 1998.
10. A two-period, open-label, one-sequence crossover study in healthy subjects to assess the potential interaction of fluconazole on laquinimod pharmacokinetics. PRACS " Institute Cetero Research, ND, USA. Final Report, Junio 2009.
20. Appel GB Dooley MA Ginzler EM. Mycophenolate mofetil compared with intravenous cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: Apreva Lupus Management Study (ALMS) results. 47A de JASN, Vol. 18 Octubre 2007.
12. Austin HA, Balow JE. Diffuse proliferative Lupus Nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcomes. *Kidney International* 1984; 25:689-695.
25. 13. Bevera Hahn. Systemic Lupus Erythematosus. In: Brauwald E. , Fauci AS, Kasper dl, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Professional, 2001: 1922-28.
14. Boumpas DT. Optimum therapeutic approaches for Lupus Nephritis: What Therapy and for whom. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2005;1: 22-30.
15. Brent LH. *Lupus Nephritis*, Emedicine, 2008.
30. 16. Chan TM Li FK Tang CS. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative Lupus Nephritis. *N Eng J Med*; 2000;343: 1156-1162.
17. FDA 2005. Draft Guidance for Industry - Systemic Lupus Erythematosus - Developing Drugs for Treatment (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072063.pdf>).
35. 18. Foster, Kirk MD; Markowitz, Glen S MD (2004) "A Revised Classification of Lupus Nephritis: In with the New" *Advances in Anatomic Pathology*; Septiembre 2004, volumen 11, número 5, pp. 277-278.
19. Ginzler EM Dooley MA Aranow C. Mycophenolate Mofetil or intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Eng J Med*; 2005; 353: 2219-2228.
20. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, Sanchez-Guerrero J, Wofsy D, Yu X, Solomons N. "Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Ene; 49(1):128-40. Epub 2009 Nov 20.
40. 21. Kurucz I., S. Toth, K. Nemeth, K. Torok, V. Csillik-Perczel, A. Pataki, C. Salamon, Z. Nagy, J.I. Szekely, K. Horvath, and N. Bodor (2003) "Potency and specificity of the pharmacological action of a new, antiasthmatic, topically administered soft steroid, etiprednol dicloacetate (BNP-166)". *J Pharmacol Exp Ther*. 307(11):83-92.
22. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5):847-858.
45. 23. Polman, C. et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MR1 lesions in relapsing MS", *Neurology*. 64:987-991.
24. Sandberg-Wollheim M, et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients". *Mult Scler*. 11:S154 (Abstract).

25. Sharabi A. A. Haviv, H. Zinger, M. Dayan y E. Moses (2006) "Amelioration of murine lupus by a peptide, based on the complementarity determining region 1 of an autoantibody as compared to dexamethasone.- different effects on cytokines and apoptosis". Clin. Immunology. 119:146-155.
- 5 26. Sharabi A., H. Zinger, M. Zborowsky, Z.m. Stoegeer and E. Mozes (2006) "A peptide based on the complementarity-determining region 1 of an autoantibody ameliorates lupus by up-regulating CD4+CD25+ cells and TGB-B". PNAS 1103:8810-8815.
27. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum,- 54(2): 421-432.
- 10 28. TQT-LAQ-122. A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Thorough QT/QTc Trial in Healthy Men and Women to Assess the Effect of Laquinimod on Cardiac Repolarization Using a Clinical and a Supratherapeutic Dose Compared to Placebo, with Moxifloxacin as a Positive Control. PRACS Institute Cetero Research, ND, USA. Final Report, Junio 2009.
29. Patente de los EE. UU. N.º 6.077.851, publicada el 20 de junio de 2000 para Bjork, *et al.*
- 15 30. Weening JJ *et al* en nombre de la International Society of Nephrology and Renal Pathology Society Working Group on the classification of lupus nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney International Journal 2004, 67; 521-530.
31. Yee CS, Caroline Gordon, *et al.* British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index is valid for assessment of disease activity in SLE. Arthritis & Rheumatism. 2007,- 56:4113-4119.
- 20 32. Yee CS, Caroline Gordon, *et al.* British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index. A reliable tool for assessment of SLE activity. Arthritis & Rheumatism. 2006; 54:3300-3305.

REIVINDICACIONES

1. Laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado con nefritis lúpica activa.
- 5 2. Laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en combinación con micofenolato mofetilo para el tratamiento de un sujeto afectado con nefritis lúpica activa.
3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado con nefritis lúpica activa.
- 10 4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de micofenolato mofetilo para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado con nefritis lúpica activa.
5. Laquinimod o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con el uso de la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende administrar al sujeto una cantidad de laquinimod o de la sal farmacéuticamente aceptable eficaz para tratar al sujeto.
- 15 6. Laquinimod o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es laquinimod de sodio.
7. Laquinimod o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que la administración de laquinimod o de la sal farmacéuticamente aceptable se efectúa por vía oral.
- 20 8. Laquinimod o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que la administración de laquinimod o de la sal farmacéuticamente aceptable se efectúa diariamente a 0,5 mg de laquinimod/día o 1,0 mg de laquinimod/día.
9. Laquinimod o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en el que la cantidad de laquinimod que se va a administrar es de 0,5-1,0 mg/día.
- 25 10. Laquinimod o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-9, que comprende además la administración de una cantidad de micofenolato mofetilo.
11. Laquinimod o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la cantidad de micofenolato mofetilo que se va a administrar es de 1-3 g/día.
12. Laquinimod o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-11, que comprende además la administración de un esteroide.
- 30 13. Laquinimod o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-12, que comprende además la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), antipalúdicos, estatinas, ciclofosfamida, azatioprina, 6-mercaptopurina, abatacept, rituximab, belimumab, ciclosporina u otro inhibidor de la calcineurina.