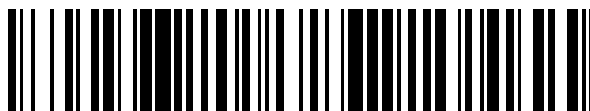


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 068**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2007 E 07802348 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2066352**

54 Título: **Tratamiento de esclerosis múltiple (MS) con Campath-1H**

30 Prioridad:

13.09.2006 US 844251 P

14.09.2006 EP 06090169

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

10.03.2016

73 Titular/es:

ALCAFLEU MANAGEMENT GMBH & CO. KG

(50.0%)

Lilienthalstrasse 4

12529 Schönefeld OT Waltersdorf, DE y

GENZYME CORPORATION (50.0%)

72 Inventor/es:

SACHSE, ANDREAS y

MARGOLIN, DAVID HARRIS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

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

ES 2 563 068 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 esclerosis múltiple (MS) con Campath-1H

La presente descripción se refiere a un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple (MS) con Campath-1 H, con eficacia significativa y un perfil favorable de seguridad que ofrece una relación aceptable beneficio/riesgo. También se refiere al uso de Campath-1 H para la producción de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple (MS).

La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central que afecta a tantas como 2,5 millones de personas en todo el mundo. Todavía es poco lo que se conoce sobre la patogénesis de la MS, pero se considera que se origina a partir de un interjuego entre una susceptibilidad heredada poligénica y uno o más agentes ambientales no identificados. Es aproximadamente dos veces más frecuente en mujeres que en hombres. Su prevalencia mundial varía geográficamente y, dentro de un mismo país, varía entre diferentes grupos raciales. La prevalencia alcanza sus niveles máximos en caucásicos de países alejados del Ecuador, por ejemplo Escocia y Escandinavia. El pico de incidencia se encuentra entre la tercera y cuarta década de vida; es extremadamente infrecuente un diagnóstico nuevo en pacientes de más de 60 años [National Multiple Sclerosis Society, General Information, Just the Facts: 2000-2001. National Multiple Sclerosis Society; 2001].

Campath-1 H (alemtuzumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante que se dirige contra la glicoproteína CD52 de 21-28 kD de la superficie celular. La CD52 es una molécula abundante (aproximadamente 5×10^5 sitios de unión del anticuerpo por cada célula) que está presente en al menos el 95% de todos los linfocitos y monocitos/macrófagos de sangre periférica humana [Hale G. et al., The CAMPATH-1 antigen (CD52). Tissue Antigens 1990; 35:118-127].

Campath-1 H se describe en la patente US nº US 5.846.534, en la que se describe un anticuerpo humanizado que se une efectivamente al antígeno CD52, así como un método para tratar con dicho anticuerpo a un paciente humano que tiene un tumor linfóide maligno. Se describen procedimientos para preparar y ensayar dicho anticuerpo.

Campath-1 H (alemtuzumab, Campath® o MabCampath®) está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL) en pacientes que han sido tratados con agentes alquilantes y que fracasaron con la terapia con fludarabina. Como figura en el prospecto para el tratamiento de la CLL, la terapia con Campath se inicia con una dosis de 3 mg administrada en infusión i.v. diaria a lo largo de 2 horas. Cuando la dosis diaria de 3 mg de Campath resulta tolerada, se aumenta la dosis diaria a 10 mg y se la continúa hasta que sea tolerada. Cuando la dosis de 10 mg resulta tolerada, se administra la dosis de mantenimiento de 30 mg/día de Campath tres veces por semana en días alternos (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes) durante un período de hasta 12 semanas (ver prospecto de Campath®).

Estudios clínicos demostraron que los anticuerpos Campath-1 H también son activos en una serie de otras enfermedades, incluyendo enfermedad hospedante frente a injerto, rechazo de trasplante de órganos, artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes, así como en linfoma no de Hodgkin y leucemias [Hale G, Waldmann H. From laboratory to clinic: The story of Campath-1 H in antibodies in the clinic. In: George AJT, Ureli C, ed. Methods in Molecular Medicine. Diagnostic and Therapeutic Antibodies. NJ: Humana Press; 2000;40:319-323].

Hale y Waldmann fueron los primeros en describir el uso de Campath-1 H en la esclerosis múltiple. En la patente US 6.120.766, Hale y Waldmann reivindican un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple en un sujeto humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de Campath-1 H y una cantidad eficaz de un esteroide (por ejemplo hidrocortisona o metilprednisolona). En dicha patente describen a una mujer de 43 años con MS crónica progresiva que había sido tratada con altas dosis de metilprednisolona i.v. (segundo ciclo: 500 mg por día durante 5 días) con mejoría limitada. La paciente recibió 10 dosis de Campath-1 H durante 12 días (2 mg/día durante cinco días, 2 días de descanso, y después 10 mg/día durante cinco días). La fiebre y las cefaleas se reportaron como eventos adversos durante la administración de las primeras dosis de 2 mg y 10 mg. Uno y dos meses después de la administración de Campath-1 H, la escala neurológica de Kurtzke de la paciente había mejorado, y la mejoría se mantuvo 18 meses después del tratamiento.

Desde entonces, Campath-1 H se ha usado en una serie de estudios clínicos en pacientes con MS primaria progresiva y MS secundaria progresiva (PPMS y SPMS, respectivamente). Por ejemplo, en 1994, T. Moreau et al. dieron a conocer el tratamiento de seis pacientes con SPMS y de 1 paciente con PPMS con Campath 1 H en dosis de 12 mg/día durante 10 días (Lancet (1994), 344:298- 301).

En 1996, T. Moreau et al. describieron el tratamiento de doce pacientes con SPMS y un paciente con PPMS con Campath-1 H usando dosis de 2 mg/día durante 5 días y después de 10 mg/día durante 5 días, o usando 12 mg/día durante 10 días, o usando 20 mg/día durante 5 días (Brain (1996), 119:225-237). Dieron a conocer que la liberación de citocina sérica, coincidente con la primera infusión de Campath-1 H y la inducción de linfopenia, se asocia con un deterioro sintomático transitorio y una conducción alterada a través de vías previamente afectadas del SNC.

En 1999, Coles et al. dieron a conocer el tratamiento de 29 pacientes con SPMS usando una dosis de 20 mg/día durante 5 días (Ann. Neurol. (1999), 46:296-304). Observaron una repetición transitoria de los síntomas previos o

actuales durante la primera dosis de Campath-1 H. Aproximadamente la mitad de los pacientes experimentó discapacidad progresiva y atrofia cerebral creciente, atribuible en base a espectroscopia MRI a la degeneración axónica. Más adelante en 1999, Coles et al. dieron a conocer sobre el seguimiento a largo plazo de 27 de los pacientes reportados en un estudio previo (Lancet (1999), 354:1691-95). Un tercio de los pacientes había desarrollado anticuerpos contra el receptor de tirotropina y un hipertiroidismo autoinmune sensible a carbimazol (es decir, enfermedad de Graves).

En 2003, Coles et al. dieron a conocer que de los 36 pacientes con SPMS que habían recibido Campath 1H desde 1991, su tasa de recidivas se mantuvo suprimida durante un promedio de 7 años de seguimiento, pero su discapacidad había seguido progresando. Además, un tercio (1/3) de los pacientes había desarrollado enfermedad de Graves (Neurology 60 Marzo 2003 (Supl. 1). También dieron a conocer el tratamiento de 22 pacientes con MS remitente en brotes (RRMS). Un informe posterior de estos 22 pacientes con RRMS confirmó que habían recibido una dosis de 20 mg/día durante 5 días y que se les ofreció un retratamiento electivo tras 12-18 meses con dosis de 20 mg/día durante 3 días (Clinical Neurology and Neurosurgery (2004), 106:270-274). El principal evento adverso fue la enfermedad de Graves, que se desarrolló dentro de los 5-21 meses del primer tratamiento (14 pacientes) y dos años después del segundo ciclo (1 paciente) en un total de 15 de los 57 pacientes (27%) (un paciente tenía enfermedad de Graves antes de recibir Campath-1 H).

En 2004, O'Donnell et al. dieron a conocer en la Art and Science of MS Meeting celebrada en Toronto sobre un ensayo clínico en curso que comparaba dos niveles de dosis de Campath-1 H con el interferón beta-1a (Rebif®, Ares-Serono) en pacientes con RRMS temprana activa. En este estudio, (CAMMS223), Campath-1 H se administró en dosis de 12 mg/día (dosis baja) o de 24 mg/día (dosis alta) durante cinco días. Los pacientes con interferón beta-1a recibieron tres inyecciones s.c. por semana, como se indica en el prospecto del producto (Rebif®).

Los resultados preliminares del ensayo clínico CAMMS223 fueron anunciados por Genzyme Corporation y Schering AG Alemania el 16 de septiembre de 2005. Estos resultados se derivaban de un análisis preliminar de eficacia y seguridad previamente especificado realizado después de un año de tratamiento, correspondiente a todos los pacientes en el ensayo clínico planificado a tres años. Los pacientes fueron tratados con Campath-1 H en dosis baja (12 mg/día) o alta (24 mg/día) administradas durante cinco días en regímenes de infusión intravenosa una vez por año, o con interferón beta-1a administrado tres veces por semana de acuerdo con lo indicado en el prospecto del producto. A los 12 meses, los pacientes con Campath-1 H recibieron una dosis de 12 o 24 mg/día durante tres días. Los pacientes que recibieron Campath tanto en dosis alta como baja experimentaron una reducción de al menos el 75% en el riesgo de recaída después de al menos un año de seguimiento, en comparación con los pacientes tratados con interferón beta-1a. Los pacientes con Campath experimentaron además una reducción de al menos el 60% en el riesgo de progresión de discapacidad clínicamente significativa en comparación con Rebif®. Sin embargo, se reportaron tres casos de púrpura trombocitopénica idiopática (ITP) grave (dos en el grupo de dosis alta y uno en el grupo de dosis baja).

También en 2005, Fox et al. dieron a conocer durante el ECTRIMS sobre un estudio de altas dosis de Campath en 45 pacientes con RRMS activa en quienes habían fracasado terapias aprobadas con IFN-beta. Campath se administró en dosis de 24 mg/día durante 5 días y se repitió después de un año en dosis de 24 mg/día durante 3 días. Ocurrió un evento adverso serio relacionado con el fármaco (neutropenia y neumonía), y en varios pacientes se encontraron valores anormales tiroideos.

En resumen, la administración de Campath-1 H a pacientes con MS ha demostrado eficacia para tratar la enfermedad, pero dicha administración también se ha asociado con eventos adversos, que pueden incluir complicaciones infecciosas y autoinmunes. Por lo tanto, subsiste la necesidad de regímenes con Campath-1 H que den como resultado una eficacia significativa en esta población de pacientes (es decir, reducción del riesgo de recidivas y/o reducción del riesgo de progresión de discapacidad clínicamente significativa) y tengan a la vez un perfil de seguridad aceptable.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple (MS) en un paciente, que comprende la administración de un primer ciclo de Campath-1 H seguido de al menos otro ciclo más de Campath-1 H, en el que cada ciclo de tratamiento comprende 1-5 dosis que se aplican en días consecutivos, en el que la dosis diaria es >0 y ≤ 12 mg, y en el que cada ciclo de tratamiento está separado del ciclo siguiente por al menos 1 - 24 meses.

En algunos casos, los pacientes se tratan nuevamente después de un período fijo de tiempo, por ejemplo, a los 6, 12, 18 o 24 meses después del primer tratamiento. En otros casos, los pacientes se tratan nuevamente sólo una vez que se observa evidencia de la actividad de MS renovada.

En algunos casos, el retratamiento se hace con la misma dosis y duración que la dosis inicial. En otros casos, el retratamiento se hace con la misma dosis con una duración diferente, o con una dosis diferente y con la misma duración que la del ciclo inicial de tratamiento.

La presente descripción también se refiere a un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple en un paciente, que comprende la administración de Campath-1 H en dosis de menos de 12 mg/día durante un período de 1-5 días.

La presente descripción también se refiere al uso de Campath-1 H para la producción de un medicamento a ser administrado de acuerdo con los métodos descritos aquí.

- 5 Los métodos y usos de la presente descripción son aplicables a pacientes con MS en brotes, así como a pacientes con MS progresiva.

Basado en la descripción contenida aquí, la presente descripción proporciona el uso de Campath-1 H para la producción de un medicamento para reducir el riesgo de recidiva en un paciente que tiene una forma recidivante de esclerosis múltiple (MS) que ha recibido terapia previa para MS, en el que el tratamiento con Campath-1 H comprende un primer ciclo de tratamiento de Campath-1 H seguido de al menos un ciclo de tratamiento adicional de Campath-1 H, en el que cada ciclo de tratamiento comprende 1-5 dosis diarias que se aplican en días consecutivos, en el que la dosis diaria es >0 y ≤ 12 mg, y en el que cada ciclo de tratamiento está separado del siguiente ciclo de tratamiento en al menos 1-24 meses, en el que dicho primer ciclo de tratamiento de Campath-1 H se administra a una dosis de 12 mg/día durante cinco días, y en el que dicho paciente se vuelve a tratar a los 12 meses después de dicho primer ciclo de tratamiento con un ciclo de tratamiento adicional de Campath-1 H a una dosis de 12 mg/día durante tres días.

La presente invención también proporciona Campath-1 H, para uso en la reducción del riesgo de recidiva en un paciente que tiene una forma recidivante de esclerosis múltiple (MS) que ha recibido terapia previa para MS, en el que el tratamiento con Campath-1 H comprende un primer ciclo de tratamiento de Campath-1 H seguido de al menos un ciclo de tratamiento adicional de Campath-1 H, en el que cada ciclo de tratamiento comprende 1-5 dosis diarias que se aplican en días consecutivos, en el que la dosis diaria es >0 y ≤ 12 mg, y en el que cada ciclo de tratamiento está separado del siguiente ciclo de tratamiento en al menos 1-24 meses, en el que dicho primer ciclo de tratamiento de Campath-1 H se administra a una dosis de 12 mg/día durante cinco días, y en el que dicho paciente se vuelve a tratar a los 12 meses después de dicho primer ciclo de tratamiento con un ciclo de tratamiento adicional de Campath-1 H a una dosis de 12 mg/día durante tres días.

En las reivindicaciones anejas se exponen aspectos y realizaciones adicionales de la presente invención.

El resumen precedente y la siguiente descripción detallada tienen únicamente carácter ejemplificativo y explicativo y no son limitativos de la invención de acuerdo según se reivindica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 30 La Figura 1 presenta una gráfica de los regímenes de dosificación simulados a lo largo de un período de 24 meses. En la leyenda, el primer conjunto de números indica la cantidad de días por la dosis diaria. Por ejemplo, 5 x 12 mg es 5 días de 12 mg infundidos a lo largo de un período de 4 horas. El segundo conjunto de números representa las dosis de retratamiento el mes 12.
- 35 La Figura 2 presenta una gráfica de los regímenes de dosificación simulados a lo largo de un período de 12 meses.
- La Figura 3 presenta una gráfica de regímenes de dosificación seleccionados de la Figura 1. Los datos correspondientes a las dos dosis de 10 mg administradas durante el primer ciclo están superpuestos entre sí y no se distinguen unos de otros.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa aquí, el término "Campath-1 H" se refiere al anticuerpo monoclonal del mismo nombre descrito en la patente US 5.846.534 (también conocido como alemtuzumab), así como a anticuerpos monoclonales humanos o humanizados que tienen las mismas secuencias CDR que Campath-1 H.

45 En un aspecto, la presente descripción se refiere al uso de Campath-1 H para la producción de un medicamento para el tratamiento de pacientes con MS en brotes, caracterizado por que el Campath-1 H se administra en dosis de menos de 12 mg/día durante un período de 1-5 días consecutivos.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método para tratar pacientes con MS en brotes, que comprende la administración de Campath-1 H en dosis de menos de 12 mg/día durante un período de 1-5 días consecutivos.

50 En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método para tratar pacientes con MS, que comprende la administración de Campath-1 H en dosis de menos de 12 mg/día durante un período de 1-5 días consecutivos y después tratar nuevamente a dichos pacientes usando un régimen de tratamiento igual o menor que el régimen original, en dosis (mg/día) y/o en duración (cantidad de días).

En ciertos casos, el Campath-1 H se administra en dosis de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 mg/día durante un período de 5 días. En otros casos, el Campath se administra en dosis de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 mg/día durante períodos de 2 o 3 o 4 días.

5 En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método para el tratamiento de la MS, que comprende la aplicación cíclica de Campath-1 H) en dosis diarias de hasta 12 mg/día a lo largo de un período de 1-5 días, estando cada ciclo de tratamiento separado del ciclo anterior (es decir, la dosificación de Campath-1 H) por al menos un mes. En ciertos casos, el Campath-1 H se administra en dosis de 2-10 mg por día.

10 En diversos casos, las dosis diarias pueden seguir siendo las mismas para cada ciclo de tratamiento o pueden diferir para diferentes ciclos de tratamiento (por ejemplo 10 mg/d para el primer ciclo, 5 mg/d para ciclos subsiguientes). También están contempladas por los inventores dosis diarias que varían dentro de un mismo ciclo de tratamiento, por ejemplo, mediante aumento escalonado (por ejemplo 8 mg el primer día, 10 mg el segundo día y 12 mg el tercer día, etcétera), o viceversa.

15 La cantidad de días consecutivos de tratamiento (es decir, la dosificación) en cada ciclo es normalmente 1-5. En ciertos casos, un ciclo es 1-3 días. La cantidad de días de dosificación puede ser la misma para cada ciclo o puede diferir para los diferentes ciclos de tratamiento (por ejemplo 3 días para el primer ciclo, 2 días para ciclos subsiguientes). Se espera que el menor número de días de administración por ciclo dé como resultado un aumento de la conveniencia/aceptación del paciente y una reducción del coste del tratamiento.

20 En otro aspecto, la presente descripción se refiere al uso de Campath-1H para la producción de un medicamento para el tratamiento de la MS, que comprende la aplicación cíclica de Campath-1H) en dosis diarias de hasta 12 mg/día a lo largo de un período de 1-5 días, estando cada ciclo de tratamiento separado del ciclo anterior (es decir, la dosificación de Campath-1 H) por al menos 1 mes.

25 En algunos casos dirigidos a la aplicación cíclica, los ciclos de tratamiento consecutivos están separados por al menos 3 o 6 meses. En otros casos, están separados por al menos 18 o 24 meses. En ciertos casos, la cantidad de ciclos de tratamiento consecutivos no está limitada, de modo que potencialmente es posible un tratamiento de por vida. En otros casos, La cantidad de ciclos de tratamiento está limitada a 2 - 10 o 2 - 5 ciclos.

En algunos casos, el retratamiento se hace en períodos fijos, por ejemplo, a los 6, 12, 18 o 24 meses después del tratamiento inicial.

30 En otro aspecto de la presente descripción, el retratamiento (es decir, la aplicación de un ciclo adicional de tratamiento de 1-5 dosis diarias consecutivas de ≤ 12 mg) se hace únicamente cuando se observa evidencia de actividad de MS renovada en el paciente respectivo. Este régimen de tratamiento se denomina aquí "retratamiento según necesidad".

La evidencia de actividad de MS renovada se puede determinar en base al criterio profesional del médico tratante, usando cualquier medio que dicho médico pueda tener disponible.

35 Actualmente existe una variedad de técnicas que los médicos pueden utilizar para diagnosticar actividad de MS renovada, incluyendo, sin limitación, medios clínicos (recidiva o progresión de la discapacidad neurológica) o por medio de imágenes por resonancia magnética (MRI) del cerebro o la médula espinal. Como es bien conocido entre los médicos, la actividad de la enfermedad detectada por medio de MRI puede estar indicada por la aparición de lesiones cerebrales o espinales nuevas en imágenes potenciadas en T1 (intensificadas o no intensificadas) o en T2, o por el incremento del volumen de dichas lesiones. Como los métodos de diagnóstico para la MS están en continua evolución, se anticipa que en el futuro podrá haber métodos adicionales que podrán detectar la actividad de MS renovada (por ejemplo coeficiente de transferencia de magnetización o espectroscopía de MR). El método particular de diagnóstico que se use para detectar la actividad de MS renovada no es una limitación de la presente descripción, incluyendo la invención reivindicada.

45 En ciertos casos, se realizan MRIs repetidas a intervalos fijos después de un ciclo de tratamiento a fin de determinar si es necesario el retratamiento de cualquier paciente en particular y el momento óptimo para el retratamiento de dicho paciente. En general, es deseable hacer el retratamiento antes que la enfermedad vuelva a manifestarse clínicamente.

50 Se espera que esta estrategia de "retratamiento según necesidad" maximice la relación beneficio/riesgo de los regímenes de tratamiento descritos aquí al evitar potencialmente la exposición innecesaria a fármacos en pacientes con supresión sostenida de la MS.

En casos que incluyen retratamiento, se puede iniciar inmediatamente antes o después del cese de cualquier tratamiento sintomático (por ejemplo esteroides) que pudiera haberse administrado para la recidiva aguda (es decir, sin intervalo (período de tiempo) fijo entre ciclos de tratamiento subsiguientes).

55 En ciertos casos, el retratamiento ante la actividad de la MS renovada se realiza únicamente si han transcurrido al menos 3 - 24 meses desde el último ciclo de tratamiento. En otro aspecto, la presente descripción se refiere al uso

de Campath-1H para la producción de un medicamento para el tratamiento de la MS, que comprende la aplicación cíclica de Campath-1 H en dosis diarias de hasta 12 mg/día a lo largo de un período de 1-5 días, en el que el retratamiento solamente ocurre una vez que se observa evidencia de la actividad de MS renovada en el paciente respectivo.

- 5 Todos los métodos y usos de la presente descripción son aplicables a las formas en brotes así como a las formas progresivas de la esclerosis múltiple (MS). Actualmente se espera que los pacientes con formas en brotes de MS respondan más favorablemente que aquellos que tienen formas progresivas.

Los pacientes con MS susceptibles de ser tratados pueden ser pacientes que fueron originalmente tratados con otro fármaco o fármacos o pacientes que no recibieron terapia previa para la MS (es decir, pacientes no sometidos a de tratamiento previo (fármacos)).

10 En los métodos y usos de la presente descripción, Campath-1H se puede administrar por cualquier vía aceptable, incluyendo, sin limitación, la administración por vía parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, nasal, pulmonar).

15 En ciertos casos, Campath-1 H se administra por vía intravenosa (i.v.) o se usa para la producción de un medicamento para ser administrado por vía intravenosa.

20 En los casos en que se desea una premedicación, cualquier fármaco cuya eficacia para tal fin sea conocida por el experto en la técnica, tal como por ejemplo esteroides (por ejemplo metilprednisolona), acetaminofeno y antihistamínicos (por ejemplo difenhidramina) se pueden aplicar antes, durante o después de la infusión para manejar los efectos secundarios relacionados con la infusión. En ciertos casos, dichos fármacos se utilizan solamente en dosis bajas durante los primeros 1-3 días de aplicación en cada ciclo de tratamiento. En otros casos, no se administra medicación concomitante.

25 El tratamiento con Campath-1H de acuerdo con los métodos de la presente descripción, y los usos de Campath-1H para la producción de medicamentos de acuerdo con la presente descripción, potencialmente conducen a una baja tasa de eventos adversos (graves). En consecuencia, se espera que los regímenes de tratamiento de la MS de acuerdo con el método de la presente descripción den como resultado una relación beneficio/riesgo aceptable.

30 Según la actual descripción, Campath-1 H se administra, o se usa para la producción de un medicamento para ser administrado, en una formulación farmacéutica adecuada que contiene los excipientes apropiados como se conocen por los expertos en la técnica. La actual formulación de Campath® (MabCampath®) representa un ejemplo de dicho producto adecuado (véase el prospecto de Campath®). Además de una disolución, Campath-1 H también se puede formular como producto liofilizado que se reconstituye antes de usar.

Preferiblemente, la formulación se proporciona en viales o bolsas de plástico (principalmente para uso i.v.), pero también se pueden usar otros envases estándar conocidos por el experto en la técnica, de acuerdo con la vía de aplicación (por ejemplo jeringas prellenadas para aplicación s.c. o envases vaporizadores (aerosol) para uso nasal y pulmonar).

35 De este modo, las ventajas de la presente descripción, incluyendo la presente invención, son:

- Maximización de la relación beneficio/riesgo y/o
- Minimización de la exposición al fármaco y/o
- Conveniencia/aceptación mejorada del paciente y/o
- Reducción de los efectos secundarios relacionados con la infusión y/o
- 40 • Reducción de la frecuencia de infecciones oportunistas y/o
- Reducción de las anomalías tiroideas (incl. enfermedad de Graves) y/o
- Reducción de las complicaciones hematológicas autoinmunes (por ejemplo trombocitopenia) y/o
- Reducción de otros eventos adversos (graves) y/o
- Minimización de la formación de anticuerpos contra Campath-1 H.

45 En ciertos casos de la presente descripción, dos ciclos de tratamiento iniciales fijos separados por 1 - 24 meses son seguidos por un tercer ciclo o por subsiguientes ciclos de tratamiento únicamente ante la evidencia de actividad de MS renovada (es decir, "retratamiento según necesidad"). De esta manera, el tercer ciclo de tratamiento y los subsiguientes se pueden iniciar inmediatamente antes o después del cese de cualquier tratamiento sintomático (por ejemplo esteroides) que se pudiera haber administrado para la recidiva aguda (es decir, sin intervalo (período de tiempo) fijo entre los ciclos de tratamiento subsiguientes). Como alternativa, el retratamiento ante la actividad de MS

50

renovada se realiza únicamente si transcurrieron al menos 3 - 24 meses desde el segundo (previo) ciclo de tratamiento.

5 En un caso de la presente descripción, Campath-1H se administra inicialmente, o se usa para la producción de un medicamento para ser administrado inicialmente (Mes 0), en dosis de 10 mg/día durante dos días consecutivos, seguido de un segundo ciclo de tratamiento fijo de 10 mg/día durante dos días consecutivos en el Mes 12. El posterior retratamiento solamente se lleva a cabo entonces con un criterio de retratamiento según necesidad con uno o más ciclos adicionales de 10 mg/día durante dos días.

10 En otro caso de la presente descripción, Campath-1H se administra inicialmente, o se usa para la producción de un medicamento para ser administrado inicialmente (Mes 0), en dosis de 12 mg/día durante cinco días consecutivos, seguido de un segundo ciclo de tratamiento fijo de 12 mg/día durante tres días consecutivos en el Mes 12. El posterior retratamiento solamente se lleva a cabo entonces con un criterio de retratamiento según necesidad, con uno o más ciclos adicionales de 12 mg/día durante tres días.

15 Se anticipa que estos regímenes de tratamiento y de uso darán como resultado un agotamiento sostenido de linfocitos y un grado proporcional de beneficio clínico, confiriendo a la vez ventajas de seguridad en comparación con regímenes usados previamente en esta población de pacientes.

20 Sin estar atados por la teoría, estos regímenes de tratamiento y de uso se han desarrollado parcialmente sobre la base de un análisis de la farmacocinética y la farmacodinamia de Campath-1 H en pacientes enrolados en el ensayo clínico CAMMS223. Para los fines de este análisis, se desarrollaron varios modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos. La selección del modelo se basó en fundamentos fisiológicos y farmacológicos y en el principio de parsimonia: cuando estuvo estadísticamente justificado, se eligieron modelos más simples con respecto a otros modelos más complejos. Primero, se llevó a cabo un análisis exploratorio de los datos para examinar la estructura básica de los datos de concentración-tiempo e identificar posibles valores extremos. Segundo, se desarrollaron diversos modelos estructurales, como el modelo de 2 compartimientos, sin covariables. Una vez identificado el modelo estructural básico, se incluyeron en el modelo covariables para ver si su inclusión mejoraba la bondad del ajuste. Una vez identificado el modelo farmacocinético final, se fijaron estos parámetros y se desarrolló el modelo farmacodinámico. Solamente se examinó un tipo de modelo, un modelo de respuesta indirecta, que ha demostrado resultar un buen modelo para biomarcadores tales como los índices hematológicos. Una vez identificado el modelo farmacocinético-farmacodinámico final, se fijaron los parámetros y se hicieron simulaciones determinísticas para examinar el efecto sobre los recuentos linfocitarios de estrategias alternativas de dosificación.

30 Se examinaron los siguientes regímenes/ usos de dosificación:

- 1.5 días con 24 mg seguido de retratamiento/uso anual de 3 días con 24 mg;
- 2.5 días con 12 mg seguido de retratamiento/uso anual de 3 días con 12 mg;
- 3.2 días con 10 mg seguido de retratamiento/uso anual de 2 días con 10 mg;
- 4.2 días con 10 mg seguido de retratamiento/uso anual de 1 día con 10 mg;
- 35 5.5 días con 4 mg seguido de retratamiento/uso anual de 3 días con 4 mg;
- 6.1 día con 10 mg seguido de retratamiento/uso anual de 1 día con 6 mg;
- 7.1 día con 5 mg seguido de retratamiento/uso anual de 1 día con 3 mg; y
- 8.1 día con 1 mg seguido de retratamiento/uso anual de 1 día con 1 mg.

40 Por simplicidad, estos regímenes se codificaron como día x dosis. Así, por ejemplo, 5 dosis diarias de 12 mg estaría codificado como 5 x 12 mg, una dosis única de 10 mg estaría codificado como 1 x 10 mg, etc.

45 El modelo farmacocinético y farmacodinámico demostró que Campath-1 H tiene un potente efecto agotador de linfocitos. Una dosis única de 5 mg puede disminuir los linfocitos en ~50%, con un nadir que aparece alrededor de 10 semanas después de la dosis. Además, el modelo demostró que el aumento de la dosis dio como resultado mayor agotamiento de linfocitos, observándose agotamiento casi completo de linfocitos con el grupo de tratamiento de 5 x 12 mg. Un resultado específico de este análisis es que se puede predecir que el tratamiento con Campath-1H administrado en un ciclo de 10 mg/día durante dos días con retratamiento a los 12 meses con 10 mg/día durante 2 días (es decir, el régimen 20/20 mg) conduce a un agotamiento de linfocitos sostenido que es apenas inferior al que producen dosis más altas. Dado que se supone que el mecanismo de acción de Campath-1 H es debido a supresión inmune, se anticipa que una modesta reducción de la linfopenia sólo estará asociada con una reducción también modesta de la eficacia. Por lo tanto, se espera que el régimen 20/20 mg dé como resultado un grado moderadamente menor de agotamiento de linfocitos en comparación con los regímenes estudiados previamente.

50 Se espera que una dosificación más baja de Campath-1 H administrada con menos infusiones desencadene menos reacciones agudas a la infusión y limite el potencial de eventos adversos asociados a las inyecciones intravenosas

(IV) en general. En vista de los conocidos efectos inmunosupresores de Campath-1 H, la reducción de la dosis administrada también puede dar como resultado un menor riesgo de complicaciones infecciosas. También se predice que será más bajo el riesgo relativo de complicaciones autoinmunes.

5 Los siguientes ejemplos demuestran la factibilidad de la presente descripción, sin limitar la presente descripción solo a estos ejemplos.

Ejemplo 1

10 Se realiza un ensayo clínico multicéntrico abierto, enmascarado para el evaluador, aleatorizado, en el tratamiento de pacientes sin tratamiento previo con esclerosis múltiple en brotes y remitente de comienzo temprano. El primer ciclo de tratamiento de Campath-1 H consiste en 5 dosis diarias de 12 mg en el Mes 0. El segundo ciclo de tratamiento (fijo) consiste en 3 dosis diarias de 12 mg en el Mes 12. Posteriormente, el retratamiento de pacientes con 3 dosis diarias de 12 mg de Campath-1 H solamente se hace una vez que se observa evidencia de actividad de MS renovada en el paciente respectivo. De este modo, el tercer ciclo y los subsiguientes se administran únicamente si los pacientes presentan evidencia de actividad de MS renovada, definida en este ejemplo como al menos 1 recidiva clínica documentada o la presentación de al menos 3 nuevas lesiones de MRI (total) en comparación con la MRI que siguió al tratamiento previo con Campath-1 H (es decir, régimen con “retratamiento según necesidad”). Cuando estos criterios se cumplen, el paciente puede volver a ser tratado de inmediato.

20 Si un paciente con Campath-1 H recibió esteroides para el tratamiento sintomático de una recidiva dentro de las 2-8 semanas previas a la infusión programada/planificada de alemtuzumab, la infusión y la premedicación con esteroides se puede postergar hasta 2-8 semanas después de la dosificación de esteroides para el tratamiento de la recidiva. El pretratamiento con esteroides se administra típicamente en los primeros tres días de la infusión de Campath-1 H para evitar/minimizar los efectos secundarios relacionados con la infusión. Los ciclos de tratamiento consecutivos seguirán las mismas reglas de “retratamiento según necesidad” descritas anteriormente.

Los pacientes pueden recibir pretratamiento con 1 g i.v. de metilprednisolona a lo largo de 1 hora en los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con el fin de aliviar cualquier síndrome de liberación de citocinas.

Ejemplo 2

25 Pacientes con MS son tratados en la forma descrita anteriormente, con la diferencia de que el primer ciclo de tratamiento de Campath-1 H consiste en 2 dosis diarias de 10 mg en el Mes 0 y el segundo ciclo de tratamiento consiste en dos dosis diarias de 10 mg en el Mes 12. Posteriormente, el retratamiento de los pacientes con 2 dosis diarias de 10 mg de Campath-1 H solamente se hace una vez que se observa evidencia de actividad de MS renovada como se describe en el Ejemplo 1 (“retratamiento según necesidad”).

Ejemplo 3

35 Pacientes con MS se tratan usando los mismos regímenes de tratamiento descritos en los Ejemplos 1 o 2, con la diferencia de que el segundo retratamiento y los subsiguientes se hacen con el criterio de retratamiento según necesidad siempre y cuando hayan transcurrido al menos 6 meses desde el ciclo anterior de tratamiento con Campath-1 H (período de dosificación).

Ejemplo 4

40 Pacientes con MS se tratan usando el mismo régimen de tratamiento descrito en el Ejemplo 3, pero los pacientes se vuelven a tratar en cualquier momento posterior al ciclo de tratamiento inicial (previo) con Campath-1 H (período de dosificación) si se ha observado evidencia de actividad de MS renovada y si el paciente respectivo no ha recibido esteroides para el tratamiento sintomático de una recidiva dentro de las 2-8 semanas previas al ciclo planificado de Campath-1 H. Si un paciente ha recibido esteroides dentro de las 2-8 semanas previas a un ciclo planificado de Campath-1 H, entonces el retratamiento se inicia 2-8 semanas después de completado el tratamiento con esteroides.

Ejemplo 5

45 Pacientes con MS son tratados con dos ciclos de tratamiento de Campath-1 H usando regímenes de dosificación como los descritos en los Ejemplos 1 o 2. Sin embargo, con posterioridad al segundo ciclo en el Mes 12, el retratamiento se realiza a intervalos de 18 meses, independientemente de la actividad de la enfermedad renovada (retratamiento fijo).

REIVINDICACIONES

1. Uso de Campath-1 H para la producción de un medicamento para reducir el riesgo de recidiva en un paciente que tiene una forma recidivante de esclerosis múltiple (MS) que ha recibido terapia previa para MS, en el que el tratamiento con Campath-1 H comprende un primer ciclo de tratamiento de Campath-1 H seguido de al menos un ciclo de tratamiento adicional de Campath-1 H, en el que cada ciclo de tratamiento comprende 1-5 dosis diarias que se aplican en días consecutivos, en el que la dosis diaria es >0 y ≤ 12 mg, y en el que cada ciclo de tratamiento está separado del siguiente ciclo de tratamiento en al menos 1-24 meses, en el que dicho primer ciclo de tratamiento de Campath-1 H se administra a una dosis de 12 mg/día durante cinco días, y en el que dicho paciente se vuelve a tratar a los 12 meses después de dicho primer ciclo de tratamiento con un ciclo de tratamiento adicional de Campath-1 H a una dosis de 12 mg/día durante tres días.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que el tratamiento con Campath-1 H comprende un primer ciclo de tratamiento de Campath-1 H de 12 mg/día durante cinco días y un segundo ciclo de tratamiento de Campath-1 H, 12 meses después de dicho primer ciclo de tratamiento, de 12 mg/día durante tres días, en el que dichos ciclos de tratamiento primero y segundo están seguidos de un tercer o subsiguiente ciclo de tratamiento solamente con evidencia de actividad de MS renovada.
3. El uso de la reivindicación 2, en el que el tercer o subsiguiente ciclo de tratamiento de Campath-1 H es de 12 mg/día durante tres días.
4. Campath-1 H, para uso para reducir el riesgo de recidiva en un paciente que tiene una forma recidivante de esclerosis múltiple (MS) que ha recibido terapia previa para MS, en el que el tratamiento con Campath-1 H comprende un primer ciclo de tratamiento de Campath-1 H seguido de al menos un ciclo de tratamiento adicional de Campath-1 H, en el que cada ciclo de tratamiento comprende 1-5 dosis diarias que se aplican en días consecutivos, en el que la dosis diaria es >0 y ≤ 12 mg, y en el que cada ciclo de tratamiento está separado del siguiente ciclo de tratamiento en al menos 1-24 meses, en el que dicho primer ciclo de tratamiento de Campath-1 H se administra a una dosis de 12 mg/día durante cinco días, y en el que dicho paciente se vuelve a tratar a los 12 meses después de dicho primer ciclo de tratamiento con un ciclo de tratamiento adicional de Campath-1 H a una dosis de 12 mg/día durante tres días.
5. Campath-1 H para uso según la reivindicación 4, en el que el tratamiento con Campath-1 H comprende un primer ciclo de tratamiento de Campath-1 H de 12 mg/día durante cinco días y un segundo ciclo de tratamiento de Campath-1 H, 12 meses después de dicho primer ciclo de tratamiento, de 12 mg/día durante tres días, en el que dichos ciclos de tratamiento primero y segundo están seguidos de un tercer o subsiguiente ciclo de tratamiento solamente con evidencia de actividad de MS renovada.
6. Campath-1 H para uso según la reivindicación 5, en el que el tercer o subsiguiente ciclo de tratamiento de Campath-1 H es de 12 mg/día durante tres días.

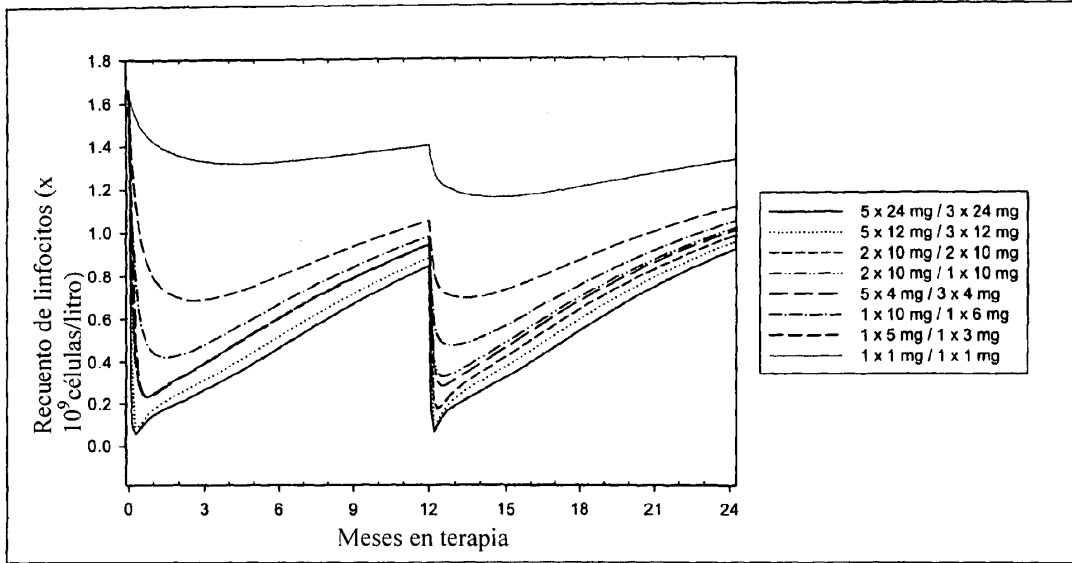


FIGURA 1

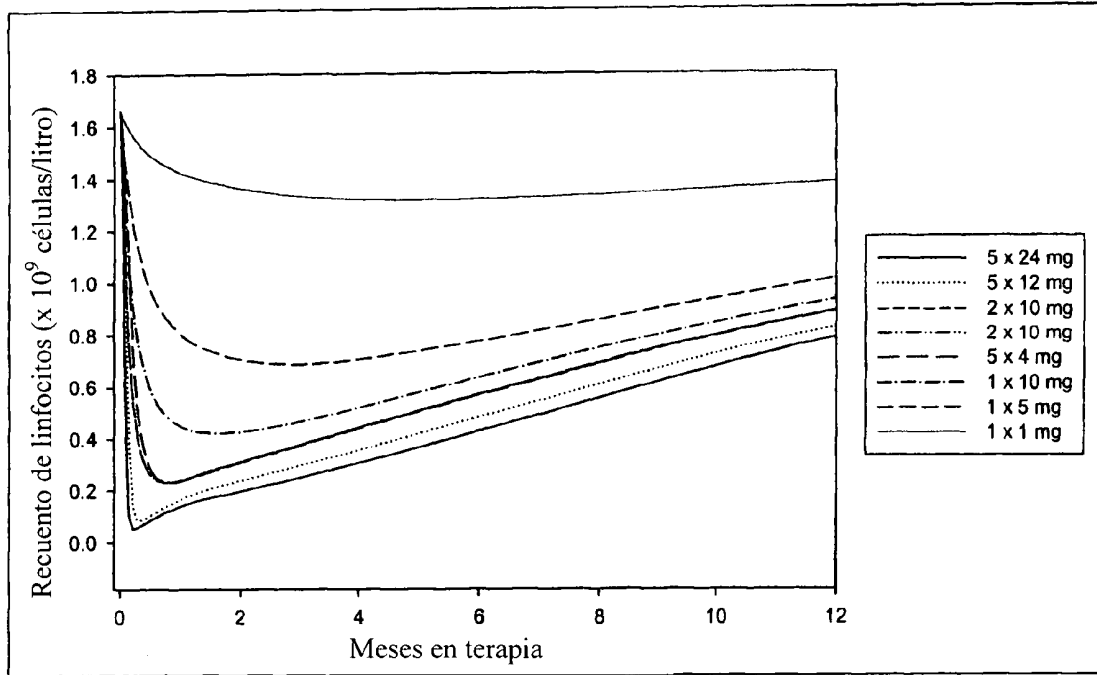


FIGURA 2

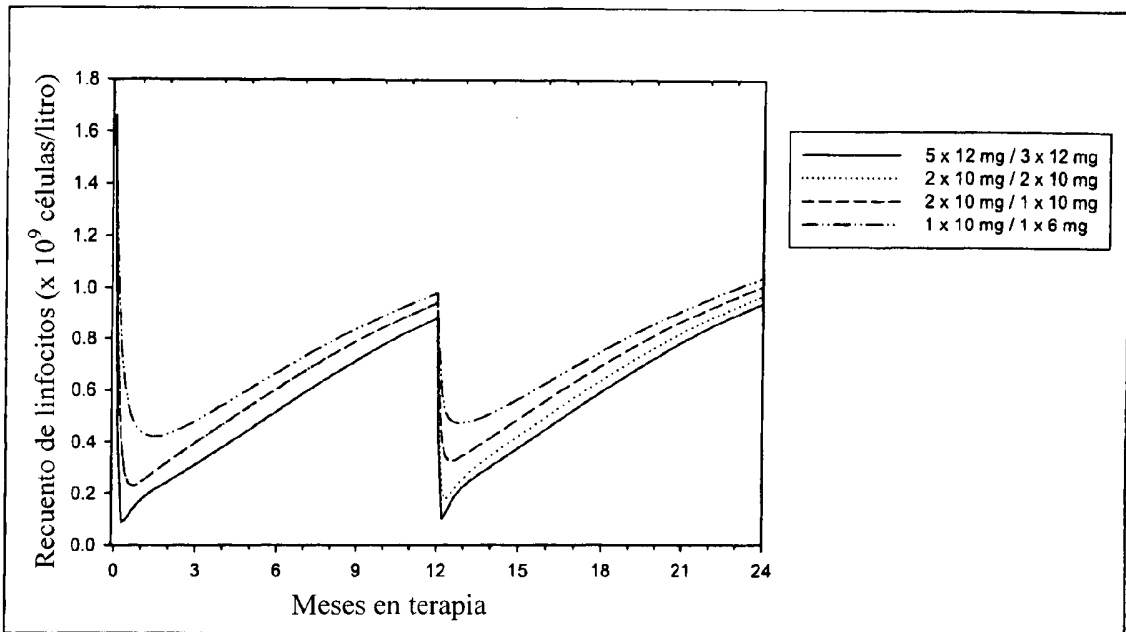


FIGURA 3