

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 819**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2011 PCT/US2011/026891**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011 WO11109536**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2011 E 11751305 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2542080**

54 Título: **Tratamiento de la artritis lúpica usando laquinimod**

30 Prioridad:

03.03.2010 US 339355 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.02.2017

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(100.0%)**

**5 Basel Street P.O. Box 3190
49131 Petach-Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**HAVIV, ASI y
TARCIC, NORA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 601 819 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 la artritis lúpica usando laquinimod

Antecedentes

5 La artritis lúpica, caracterizada por inflamación y dolor de las articulaciones del cuerpo, es una complicación que ocurre en una subpoblación de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y es la causa más común de dolor articular en los que padecen lupus.

10 El LES es una enfermedad autoinmunitaria debilitante de gran diversidad clínica y se puede manifestar de diferentes formas y conducir a una serie de complicaciones, p. ej., artritis, artralgia y mialgia, dependiendo del paciente y de las partes del cuerpo afectadas. La etiología exacta del LES todavía no se ha determinado, pero factores hormonales, genéticos, víricos y ambientales pueden precipitar la enfermedad. La prevalencia del LES varía entre los orígenes étnicos y las regiones geográficas con una tasa de aparición de 15 a 50 casos por 100.000 personas (Bevra, 2001). El LES es más común en mujeres en edad fértil (15-44) con una relación de mujer a hombre que varía de 4,3 a 13,6 (Petri, 2002). Pueden estar implicados prácticamente todos los sistemas del cuerpo, incluyendo los sistemas osteomuscular, mucocutáneo, cardiovascular, neurológico, respiratorio, renal, oftálmico, hematológico y gastrointestinal.

15 Debido a la gran diversidad clínica y naturaleza idiopática del LES, la atención integral del LES depende de sus manifestaciones específicas y gravedad. (The Merck Manual, 1999). Por lo tanto, los medicamentos sugeridos para tratar el LES en general no son necesariamente eficaces para el tratamiento de todas las manifestaciones y complicaciones que resultan del LES, p. ej., la artritis lúpica.

20 Las articulaciones, músculos y sus estructuras de apoyo son el sistema más habitualmente implicado en el LES, afectando a 53-95% de los pacientes (Wallace, 2007). Más de 90% de las personas con LES experimentarán dolor articular y/o muscular en algún momento en el transcurso de su enfermedad, aunque se calcula que la prevalencia de la artritis entre los pacientes con LES está por encima de 50% (Wallace, 2007).

25 El Colegio Americano de Reumatología estableció 11 criterios de 1982, que fueron revisados en 1997, como instrumento clasificador para hacer funcional la definición del LES en ensayos clínicos. Los criterios de clasificación revisados del Colegio Americano de Reumatología para el lupus eritematoso sistémico, definen que la artritis lúpica es "artritis no erosiva de dos o más articulaciones periféricas, con dolor con la palpación, inflamación y derrame".

30 La artritis lúpica causa dolor, rigidez, inflamación, dolor con la palpación y calor en las articulaciones, con un patrón creciente y decreciente. Las articulaciones afectadas con más frecuencia son las más alejadas del medio del cuerpo, tales como dedos, muñecas, codos, rodillas, tobillos y dedos de los pies. La rigidez general al levantarse por la mañana, que va mejorando gradualmente a lo largo del día, es una característica clave de la artritis lúpica. Sin embargo, el dolor articular puede ocurrir más tarde en el día.

35 En la artritis lúpica, normalmente están implicadas varias articulaciones, y la inflamación afectará a articulaciones similares en ambos lados del cuerpo. Pueden estar afectadas todas las articulaciones mayores y menores. Sin embargo, comparado con la artritis reumatoide, la artritis lúpica es menos incapacitante y es menos probable que produzca destrucción de las articulaciones. Menos de 10 por ciento de las personas con artritis lúpica desarrollarán deformidades en sus manos y pies asociadas con debilitamiento del cartílago y hueso.

40 Aunque las articulaciones, músculos y sus estructuras de soporte son el sistema más habitualmente implicado en el LES, muy pocos ensayos clínicos, realizados hasta la fecha, evalúan principalmente la respuesta de este sistema de órganos al tratamiento.

No hay un tratamiento definitivo o cura para la artritis lúpica. Los principales objetivos de la terapia son aliviar los síntomas y mejorar la función. De acuerdo con la Fundación del Lupus de América, el tratamiento actual para la artritis lúpica tiene cinco objetivos básicos: reducir la inflamación, suprimir el sistema inmunitario, prevenir y tratar exacerbaciones de la afección, controlar los síntomas y limitar cualquier daño al cuerpo y órganos.

45 Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, antimaláricos y una variedad de medicamentos inmunosupresores son el tratamiento de referencia para pacientes con artritis lúpica (Grossman, 2009). Para reducir la rigidez y el dolor de las articulaciones, también se ha recomendado el ejercicio de bajo impacto. Además de tratarse la artritis lúpica, deben tratarse todos los signos, síntomas y complicaciones que acompañan al LES.

50 Aunque muchos pacientes no responden o responden solo parcialmente a los medicamentos del tratamiento de referencia citados antes, el uso a largo plazo de dosis altas de corticosteroides y terapias inmunosupresoras puede tener efectos secundarios graves. Las complicaciones infecciosas coincidentes con el LES activo y su tratamiento con medicamentos inmunosupresores son la causa más común de muerte en pacientes con LES.

Por lo tanto, hay una necesidad definida de terapias alternativas con mejores perfiles de riesgo-beneficio para el tratamiento de la artritis lúpica.

Resumen de la invención

Esta invención también proporciona laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de un sujeto que padece artritis lúpica activa.

5 Esta invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad de laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de un sujeto que padece artritis lúpica activa.

Descripción detallada de la invención

10 Esta invención proporciona laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica que lo comprende, para usar en un método de tratamiento de un sujeto que padece artritis lúpica activa, comprendiendo dicho tratamiento la administración periódica al sujeto de una cantidad de laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable eficaz para tratar al sujeto.

En una realización, la cantidad de laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable es eficaz para reducir un signo o síntoma clínico de la artritis lúpica en el sujeto. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod es el laquinimod de sodio.

15 En una realización, la administración periódica de laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable se realiza por vía oral. En otra realización, la cantidad de laquinimod administrada es 0,5-1,0 mg/día. En otra realización, la cantidad de laquinimod administrada es 0,5 mg/día. En otra realización más, la cantidad de laquinimod administrada es 1,0 mg/día.

En una realización, el tratamiento comprende además la administración de corticosteroides, inmunosupresores, fármacos antimaláricos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y/o inhibidores de la COX2.

20 En una realización, la administración periódica continua durante al menos 12 semanas.

En una realización, el laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable se administra como monoterapia para la artritis lúpica. En otra realización, el laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable se administra como terapia adyuvante con otro tratamiento para la artritis lúpica.

25 En una realización, la administración periódica de laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable reduce el recuento de articulaciones inflamadas del sujeto, En otra realización, la administración periódica de laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable reduce el recuento de articulaciones dolorosas con la palpación. En otra realización más, la administración periódica de laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable mejora la respuesta según BILAG MSK del sujeto

30 En una realización, la administración periódica de laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable mejora la puntuación BILAG del sujeto.

35 En una realización, la administración periódica de laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable disminuye el nivel de proteína C reactiva, nivel de citoquinas en el suero, nivel de quimioquinas en el suero y/o nivel de anticuerpos anti-ADNbc del sujeto. En otra realización, la administración periódica de laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable reduce la puntuación de actividad de la enfermedad del sujeto que usa recuentos de 28 articulaciones (DAS28), recuento de 66 articulaciones inflamadas/68 dolorosas con la palpación (JC66/68) y/o reduce la puntuación de evaluación global del médico (PGA) del sujeto.

En una realización, el sujeto es humano.

40 Esta invención también proporciona laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica que lo comprende, para usar en un método de tratamiento de la artritis lúpica activa en un sujeto que la padece, comprendiendo dicho tratamiento la administración periódica a dicho sujeto de una cantidad de laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable eficaz para tratar la artritis lúpica activa en el sujeto.

Esta invención también proporciona laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de un sujeto que padece artritis lúpica activa.

45 Esta invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad de laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de un sujeto que padece artritis lúpica activa.

Para las realizaciones anteriores, cada realización descrita en la presente memoria está contemplada como si se aplicara a cada una de las otras realizaciones descritas.

50 Se entiende que donde se proporciona un intervalo de un parámetro, la invención también proporciona todos los números enteros dentro de ese intervalo y décimos del mismo. Por ejemplo "0,5-1 mg/día" incluyen 0,5 mg/día, 0,6 mg/día, etc. hasta 1,0 mg/día.

- Se describe un método para tratar a un sujeto que padece lupus, específicamente artritis lúpica, usando laquinimod. Laquinimod es un nuevo compuesto sintético con alta biodisponibilidad oral que se ha sugerido como formulación oral para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), (Polman, 2005; Sandberg-Wollheim, 2005). Laquinimod y su sal de sodio se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 6.077.851. No se han descrito los efectos de laquinimod en la artritis lúpica. Como se describe en la presente memoria, la administración de laquinimod es eficaz para tratar al sujeto que padece artritis lúpica.
- La administración de laquinimod es ventajosa frente al tratamiento existente para la artritis lúpica porque el laquinimod se puede administrar por vía oral y no es un inmunosupresor. Además, laquinimod tiene un mecanismo de acción único que contribuye al efecto aditivo potencial usado en combinación con el tratamiento de referencia.
- 10 Términos
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se exponga otra cosa, cada uno de los siguientes términos tendrá la definición expuesta a continuación.
- Como se usa en la presente memoria, una "cantidad" o "dosis" de laquinimod medida en miligramos, se refiere a los miligramos de ácido laquinimod presente en una preparación, independientemente de la forma de preparación. Por lo tanto, una "dosis de 0,5 mg de laquinimod" significa que la cantidad de ácido laquinimod en una preparación es 0,5 mg, independientemente de la forma de preparación. De forma similar, una "dosis de 1 mg de laquinimod" significa que la cantidad de ácido laquinimod en una preparación es 1 mg, independientemente de la forma de preparación. Por lo tanto, cuando está en forma de una sal, p. ej., una sal de sodio de laquinimod, el peso de la forma de sal necesaria para proporcionar una dosis de 0,5 mg de laquinimod sería mayor de 0,5 mg debido a la presencia de el ion de sal adicional.
- Como se usa en la presente memoria, "laquinimod" significa ácido laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Como se usa en la presente memoria, "un sujeto que padece artritis lúpica activa" significa un sujeto al que se le ha diagnosticado afirmativamente que tiene artritis lúpica activa.
- 25 Como se usa en la presente memoria, el "dolor con la palpación de las articulaciones" se define como la presencia de dolor con la palpación y/o dolor en una articulación en reposo con presión o un movimiento pasivo de la articulación/manipulación de la articulación.
- Como se usa en la presente memoria, "inflamación de la articulación" es inflamación de tejido blando que es detectable a lo largo de los márgenes de la articulación.
- 30 Como se usa en la presente memoria, "eficaz" cuando se refiere a una cantidad de laquinimod, se refiere a la cantidad de laquinimod que es suficiente para dar una respuesta terapéutica deseada sin efectos secundarios adversos indeseados (tales como toxicidad, irritación o respuestas alérgicas) acorde con una relación beneficio/riesgo razonable cuando se usa de la forma de esta invención.
- Como se usa en la presente memoria, "tratar" abarca, p. ej., inducir inhibición, retroceso, o estabilidad de un trastorno, o disminuir, suprimir, inhibir, reducir la gravedad de, eliminar, o mejorar un síntoma del trastorno.
- Como se usa en la presente memoria, "inhibición" del avance de la enfermedad o complicación de la enfermedad en un sujeto significa prevenir o reducir el avance de la enfermedad y/o complicación de la enfermedad en el sujeto.
- Como se usa en la presente memoria, un "síntoma" asociado con la artritis lúpica incluye cualquier manifestación clínica o de laboratorio asociada con la artritis lúpica y no se limita a lo que el sujeto puede sentir u observar.
- 40 Como se usa en la presente memoria, "el índice del Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas" o el índice "BILAG" es un índice computarizado integral validado para medir la actividad de la enfermedad clínica en el lupus eritematoso sistémico (LES), que se desarrolló de acuerdo con el principio de la intención de tratar por el médico.
- Una evaluación BILAG consiste en 97 variables, algunas basadas en el historial del paciente, algunas en datos de la exploración física y otras en resultados de laboratorio/imágenes. Las preguntas se agrupan en nueve sistemas: constitucional, mucocutáneo, neuropsiquiátrico, osteomuscular, cardiorrespiratorio, gastrointestinal, oftálmico, renal y hematológico.
- El índice intenta capturar solo la actividad de la enfermedad relacionada con el LES en las 4 semanas previas antes de cada evaluación. Cada una de las variables clínicas se puede registrar como:
0. Ausente
- 50 1. Mejora. Suficiente para considerar reducción de la terapia y [mejora presente en la evaluación y durante al menos 2 semanas o completamente resuelto la última semana entera].

2. Igual. No hay mejora ni deterioro en las últimas 4 semanas comparado con las 4 semanas previas o la mejora no cumple los criterios de mejora.

3. Peor. Deteriorado durante las últimas 4 semanas comparado con las 4 semanas previas

5 4. Nuevo. Episodio nuevo o recurrente durante las últimas 4 semanas (comparado con las 4 semanas previas), que no está mejorando.

Basándose en la puntuación de 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:

10 Grado "A" = actividad de la enfermedad grave que requiere tratamiento con dosis alta de esteroides (>20 mg/día de prednisolona oral o equivalente, o pulso IV >500 mg de MP), inmunomoduladores sistémicos o dosis alta de anticoagulación

Grado "B" = actividad de la enfermedad moderada que requiere tratamiento con dosis baja de esteroides orales esteroides (<20 mg/día de prednisolona o equivalente), esteroides IM o IA (equivalente a MP<500 mg), esteroides tópicos o inmunomoduladores, antimaláricos o terapia sintomática (p. ej. AINE).

Grado "C" = enfermedad leve.

15 Grado "D" = indica previamente afectado pero actualmente inactiva.

Grado "E" = este sistema no ha estado nunca implicado.

20 Como se usa en la presente memoria, el índice de actividad de la enfermedad del LES "SLEDAI 2K" es una herramienta validada desarrollada como una evaluación global de la actividad de la enfermedad en pacientes con LES. Representa el consenso de un grupo de expertos en el campo de la investigación del lupus. El SLEDAI 2K evalúa 24 descriptores (16 manifestaciones clínicas y 8 mediciones de laboratorio) en 9 sistemas de órganos. Se da diferente peso a los descriptores basándose en la importancia clínica, con puntuación dicotómica (presente/no presente en los 30 días previos). Se debe atribuir un descriptor al LES activo o de lo contrario no debe puntuarse. El SLEDAI 2K está previsto para evaluar la actividad de lupus actual y no el daño crónico.

25 Como se usa en la presente memoria, la "evaluación global del evaluador/médico (EGA)" es una escala analógica visual. Mide la actividad de la enfermedad basado en la evaluación subjetiva del médico desde no activa a actividad de la enfermedad peor. La EGA se realiza en cada visita (excepto para la selección).

30 Como se usa en la presente memoria, la "evaluación global por el paciente (PGA)" es una escala analógica visual. Mide la percepción del sujeto de su estado de salud general, desde muy bueno hasta muy malo. Como se usa en la presente memoria, un "acontecimiento adverso" o "AA" significa cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un sujeto en ensayo clínico al que se le administra un producto farmacéutico, y que no tiene una relación causal con el tratamiento. Por lo tanto, un acontecimiento adverso puede ser, cualquier signo desfavorable e inesperado, incluyendo un resultado de laboratorio anormal, síntoma, o enfermedades temporalmente asociadas con el uso de un producto farmacéutico en investigación, se considere o no relacionado con el producto farmacéutico.

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

40 Cuando se hace referencia a la administración "BID" indica que la dosis se administra dos veces al día. La designación "QD" indica que la dosis se administra una vez al día.

Se llevaron a cabo una serie de experimentos para ensayar los efectos de laquinimod en manifestaciones del lupus usando modelos murinos (véase los ejemplos 1.1-1.4). Sin embargo, los efectos de laquinimod en la artritis lúpica en seres humanos no se han descrito. Por lo tanto, basándose en los resultados alentadores de estos experimentos, se inicia un ensayo clínico (véase el ejemplo 2).

45 El uso de laquinimod para el LES se ha sugerido previamente, p. ej., en la patente de EE.UU. n° 6.077.851. Sin embargo, sin pruebas empíricas no se puede establecer afirmativamente que laquinimod será eficaz para tratar todas las complicaciones que surgen del LES, basándose solo en esta descripción. La patente 6.077.851 no describe el uso de laquinimod para la subpoblación particular de LES relevante para la presente invención. Es decir, la patente 6.077.851 no describe el uso de laquinimod para la artritis lúpica. Por otra parte, los autores de la
50 invención han encontrado sorprendentemente que laquinimod es particularmente eficaz para el tratamiento de la artritis lúpica.

Una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod como se usa en esta solicitud, incluye de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, manganeso, cobre, cinc, aluminio y hierro. Las formulaciones de sales de laquinimod y el

procedimiento para prepararlas, se describe, p. ej., en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n° 2005/0192315 y publicación de solicitud internacional PCT n° WO 2005/074899, que se incorporan en la presente memoria por referencia en esta solicitud.

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

Laquinimod se puede administrar mezclado con diluyentes, aditivos, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables (denominados colectivamente en la presente memoria como un vehículo farmacéuticamente aceptable) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista y acorde con las prácticas farmacéuticas convencionales. La unidad preferiblemente está en una forma adecuada para la administración oral. Laquinimod se puede administrar solo, pero en general se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y se coadministra en forma de un comprimido o cápsula, liposoma o como un polvo aglomerado. Los ejemplos de vehículos sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. Las cápsulas o comprimidos se pueden formular fácilmente y se pueden hacer fáciles para tragar o masticar; otras formas sólidas incluyen gránulos, y polvos a granel. Los comprimidos pueden contener aglutinante, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes de sabor, agentes inductores de deslizamiento y agentes de fusión adecuados. Por ejemplo, para la administración oral en la forma farmacéutica unitaria de un comprimido o cápsula, el componente activo se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, inerte, tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, 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, tragacanto, o alginato sódico, povidona, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, ácido esteárico, fumarato de estearilo y sodio, talco y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, y similares.

Los ejemplos específicos de las técnicas, vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas farmacéuticas orales de la presente invención, se describen, p. ej., en la publicación de solicitud internacional PCT n° 2005/0192315, publicación de solicitud internacional PCT n° WO 2005/074899, WO 2007/047863 y WO 2007/146248.

30 Las técnicas generales y composiciones para hacer las formas farmacéuticas 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 36 (James McGinity, Ed., 1989); *Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); *Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract* (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); *Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). Estas referencias en su totalidad se incorporan en la presente memoria por referencia en esta solicitud.

Esta invención se entenderá mejor por referencia a los siguientes detalles experimentales, pero los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son solo ilustrativos de la invención, como se describe de forma más completa en las reivindicaciones que siguen a continuación.

45 Detalles experimentales

Ejemplo 1: Evaluación del efecto de laquinimod para el 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 contra antígenos propios o propios alterados. El LES se caracteriza principalmente por la presencia de anticuerpos anti-ADN. Algunos de estos auto-anticuerpos se combinan con los correspondientes auto-antígenos, formando inmunocomplejos, en la sangre que circula o directamente en tejidos, produciendo daño grave. 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 al LES espontáneamente que incluye anticuerpos (Ac) anti-ADNbc, proteinuria y depósitos de inmunocomplejos (ICD). El modelo murino (NZBxNZW)F1 (NZB/W) es el modelo característico del LES espontáneo.

En una serie de estudios, se evaluó el efecto de diferentes dosis de laquinimod en el modelo de (NZBxNZW) F1 para el LES. Los estudios también incluían una referencia negativa (agua) y referencias positivas que incluían ciclofosfamida (CTX) y metotrexato (MTX).

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

Este estudio investiga el efecto de laquinimod, un inmunomodulador del LES en un modelo murino de LES y compara 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 integral de la enfermedad de las formas más graves del lupus. El MTX es un fármaco antimetabolito usado en el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunitarias. Actúa inhibiendo el metabolismo del ácido fólico por inhibición de la dihidrofolato reductasa y bloquea la síntesis de ADN en células que proliferan rápidamente. Estas acciones incluyen inmunosupresión. Tanto el CTX como el MTX han mostrado eficacia en estudios previos.

El laquinimod y los compuestos de referencia CTX y MTX se aplicaron en modo terapéutico, empezando el tratamiento en el momento en el que el cambio característico del modelo murino de LES, la proteinuria (PU) estaba presente en >80% de los animales, y el periodo de observación y tratamiento después de esto fue de 12 semanas. El laquinimod se aplicó v.o. diariamente, con una dosis de 25 mg/kg. El CTX se aplicó una vez por semana con una dosis de 25 mg/ig i.p. El MTX se aplicó 3 veces por semana v.o. con 35 µg/ratón.

También se registraron los cambios de peso corporal semanalmente y al final del experimento se conservaron ambos riñones, uno para la posible histología convencional y otro para la detección de inmunocomplejos (*ICD) en glomérulos. La evaluación de los ICD se llevó a cabo mediante puntuación y por análisis de imágenes.

Estaban implicados 80 animales 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 por la medición de PU mostró el aumento gradual en el grupo de referencia (tratado con agua, vehículo), pero la diferencia sustancial entre los grupos tratado y con vehículo se desarrolló alrededor de la semana 8-12 de observación. En la semana 12 de observación, el tratamiento con laquinimod y CTX disminuyeron significativamente la proteinuria ($p < 0,01$ y $P < 0.05$ por la prueba U de MW, respectivamente).

Al final del experimento se evaluaron los ICD mediante dos métodos, y los resultados de los dos métodos mostraron una buena correlación (coeficiente de correlación: 0,993). La deposición de inmunocomplejos era significativamente inhibida por laquinimod y CTX ($p < 0,001$ y $p < 0,05$, respectivamente) - los resultados se correlacionan bien con los datos de PU la última semana (coeficiente de correlación de las medias del grupo de ICD y PU: 0,8199).

Por lo tanto, laquinimod y el fármaco de referencia CTX disminuían significativamente la proteinuria y la deposición de inmunocomplejos en el riñón del modelo murino de LES. El MTX no inhibía los síntomas.

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

Este era un estudio de supervivencia de dosis-respuesta para determinar si laquinimod es eficaz para suprimir los síntomas en ratones (NZBxNZW) F1. La referencia positiva usada era citoxano.

Se dividieron 71 ratones que habían desarrollado enfermedad espontánea a la edad de 7 meses (medido por la proteinuria) 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 sus puntuaciones de PU.

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

El estudio puso de manifiesto que el tratamiento con laquinimod inhibía los síntomas clínicos de la enfermedad en ratones NZB/W, específicamente los niveles de proteinuria y de anti-ADNbc, dando como resultado la supervivencia prolongada. El tratamiento con todas las dosis de laquinimod anuló el avance de la proteinuria en comparación con el tratamiento con vehículo, mientras que las dosis específicas de 1, 5 y 25 mg/kg eran tan eficaces como la referencia positiva ciclofosfamida (CTX). La dosis de 0,2 mg/ml anulaba la proteinuria pero no en la misma medida comparado con las dosis más altas. En términos de niveles de anti-ADNbc, había una reducción dependiente de la dosis de los niveles de anticuerpos a lo largo del tiempo. Finalmente, todas las dosis produjeron una prolongación significativa de la supervivencia.

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

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

Se dividieron 70 ratones que habían desarrollado enfermedad espontánea a la edad de 7 meses (medido por la proteinuria) en 4 grupos experimentales (agua, CTX, laquinimod 0,2 mg/kg, laquinimod 5,0 mg/kg) de acuerdo con sus puntuaciones de PU.

El agua y laquinimod se administraron por vía oral (200 µl/ratón) 5 días por semana. CTX se administró por vía intraperitoneal una vez por semana (200 µl/ratón). Se recogieron muestras de sangre las semanas 1, 5 y 11. Las muestras de suero se prepararon 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.

5 Este estudio confirma que laquinimod anula el avance de la enfermedad en ratones NZB/W medido por la proteinuria. Cuando se miraban otros criterios de valoración, específicamente los niveles de anticuerpos anti-ADNbc y los depósitos de inmunocomplejos, el tratamiento con 5 mg/kg se comportaba de forma similar a la referencia positiva CTX. El tratamiento con dosis baja (0,2 mg/kg) prevenía la mayor proteinuria pero no inhibía los títulos de Ac anti-ADNbc y los ICD.

10 Ejemplo 1.4 - Evaluación in vivo no según BPL, de laquinimod en el modelo de ratón de lupus MRL/lpr

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

Los animales se vigilaron hasta que su nivel de proteinuria en la orina alcanzó >200 mg/dl momento en el que se reclutaron en el estudio. Se administró a los animales 1 o 5 mg/kg de laquinimod v.o., 100 mg/kg de micofenolato de mofetilo (MMF, CellCept®) v.o., o vehículo (agua bidestilada), v.o., diariamente excepto los fines de semana.

15 Se vigilaron la proteinuria, diámetros del tobillo y pata, niveles de anticuerpos contra ADNbc y supervivencia durante la parte del estudio de los animales vivos. Al terminar, se recogieron muestras de sangre para la determinación de los niveles de anticuerpos contra ADNbc, se recogieron y pesaron los bazos y después se procesaron para aislar los esplenocitos, los cuales se contaron. Se recogieron riñones, pulmones, piel, ganglios linfáticos, glándulas salivales y articulaciones, se procesaron para el examen histológico y un histopatólogo que desconocía los tratamientos realizó la puntuación.

20 En general parecía que había una tendencia hacia la eficacia dependiente de la dosis en los animales tratados con laquinimod en las mediciones durante la fase de los animales vivos del experimento. La alta variabilidad de los datos dio como resultado que estas tendencias no fueran significativas salvo para algunos tiempos de medición esporádicos. El análisis histopatológico del riñón puso de manifiesto reducciones significativas de la glomerulonefritis renal con el tratamiento con MMF y laquinimod con 5 mg/kg comparado con el tratamiento con vehículo. Se detectó una diferencia importante entre el grupo de tratamiento con MMF y el grupo de tratamiento con vehículo para la hiperplasia de BALT pulmonar. No había efecto de ninguno de los tratamientos del artículo de ensayo en la histopatología de la piel o ganglios linfáticos. Cuando se evaluó la inflamación de glándulas salivales por puntuación histopatológica, se observó una reducción significativa tanto con el tratamiento con MMF como con laquinimod 5 mg/kg comparado con el tratamiento con vehículo. Se vieron reducciones significativas de la resorción ósea con ambas dosis de laquinimod comparado con la referencia con vehículo. Se detectó una reducción significativa del daño del cartílago con el tratamiento con laquinimod con 5 mg/kg comparado con el tratamiento con vehículo. Se observó una reducción significativa de la inflamación de las articulaciones comparado con la referencia con vehículo. No se detectó una diferencia significativa en paño entre ninguno de los grupos de tratamiento. Se observaron diferencias significativas entre el tratamiento con MMF y laquinimod con 5 mg/kg, indicando que la dosis más alta del artículo de ensayo y el tratamiento con MMF eran similares. Había una reducción significativa en la inflamación de las glándulas salivales, ya que la dosis más alta de laquinimod dio una puntuación significativamente menor que la de la dosis más baja. La inflamación de articulaciones se redujo significativamente con el tratamiento con laquinimod con 5 mg/kg comparado con el vehículo. Había una tendencia a la reducción del paño articular, sin embargo, no había otras diferencias significativas en los parámetros de articulaciones entre los grupos de tratamiento. Esta falta de significancia puede deberse al alto grado de variabilidad en los datos. Los bazos se pesaron y después se aislaron y contaron los esplenocitos. Después los esplenocitos se expresaron como un porcentaje de las células totales del bazo. Los pesos de los bazos mostraron una tendencia a la reducción con todos los tratamientos con artículo de ensayo; sin embargo, esta reducción no alcanzaba significancia estadística. Por lo tanto, reducciones significativas de los recuentos de esplenocitos con todos los tratamientos comparados con el vehículo. Cuando los esplenocitos se expresaron como un porcentaje de las células del bazo totales, se detectó una reducción significativa del porcentaje de esplenocitos con el tratamiento con laquinimod con 5 mg/kg comparado con el vehículo.

Ejemplo 2: Ensayo clínico (fase IIa) - Evaluación de laquinimod para el tratamiento de la artritis lúpica

50 Se lleva a cabo un ensayo clínico controlado con placebo, con doble ocultación, aleatorizado, multicéntrico, para evaluar la seguridad, tolerabilidad, biomarcadores y efecto clínico de laquinimod (0,5 mg/día y 1 mg/día) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con artritis lúpica activa.

55 Aunque las articulaciones, músculos y sus estructuras de soporte comprenden el sistema más habitualmente implicado en el LES, muy pocos ensayos clínicos realizados hasta la fecha se centran en la evaluación de la respuesta de este sistema de órganos al tratamiento. Las variables de valoración validadas usadas con frecuencia en ensayos clínicos en el LES (p. ej., SLEDAI 2K o BILAG) no son específicas o pueden no ser suficientemente sensibles para evaluar la actividad de la artritis lúpica y su respuesta al tratamiento. Este estudio evalúa la actividad de la artritis lúpica usando una variable de valoración específica de órgano, el número de articulaciones inflamadas.

Como sugiere la guía de la FDA (FDA, 2005), estas manifestaciones específicas del órgano osteomuscular se evalúan junto con las manifestaciones generales del LES, como se refleja mediante la puntuación BILAG y SLEDAI 2K.

Población del estudio y número de sujetos

- 5 Se reclutan aproximadamente 90 pacientes con lupus eritematoso sistémico con artritis lúpica activa. (Aproximadamente 30 sujetos por grupo de tratamiento). Los que abandonan no se reemplazan.

Duración del estudio

La duración total del estudio es de hasta 20 semanas, siendo el periodo de selección de hasta 2 semanas, siendo el periodo de tratamiento de 12 semanas y siendo el periodo de seguimiento de 4 semanas.

- 10 Producto farmacéutico de investigación y posología

Laquinimod/placebo de emparejamiento

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

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

Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión

Todos los sujetos deben cumplir todos los siguientes criterios de inclusión para ser aptos:

- 20 1. Sujetos a los que se les ha diagnosticado LES, que cumplen al menos 4 criterios de clasificación (revisión de 1997) del Colegio Americano de Reumatología para el LES en el momento de la visita de selección. Todos los sujetos deben tener títulos anómalos de anticuerpos antinucleares. [Según el caso, se puede volver a evaluar los anticuerpos anti-nucleares o anti-ADNbc entre la visita de selección y la inicial].
2. Sujetos con artritis lúpica activa puesta de manifiesto por todo lo siguiente:
 - 25 a. Al menos 4 articulaciones dolorosas con la palpación y 4 inflamadas en las visitas de selección e inicial [de las 28 articulaciones evaluadas].
 - b. Artritis moderada o grave puesta de manifiesto por sinovitis activa en ≥ 1 articulación con algo de pérdida de rango de movilidad funcional, presente en las visitas de selección e inicial.
3. Los sujetos deben tener una edad entre 18 y 75 años (inclusive).
- 30 4. El sujeto está dispuesto y es capaz de proporcionar un consentimiento informado escrito.

Criterios de exclusión

Cualquiera de lo siguiente excluye al sujeto para entrar en el estudio:

1. $GFR \leq 30$ ml/min/1,73 m² calculado por la fórmula de MDRD en la visita de selección.
2. Sujetos con hemoglobina $< 8,5$ g/dl o neutrófilos < 1000 /mm³ o plaquetas < 50.000 /mm³, en la visita de selección.
- 35 3. Cualquier diagnóstico previo de lupus inducido por fármaco.
4. Sujetos con lupus en el SNC grave, inestable y/o progresivo y/o asociado con deterioro cognitivo importante.
5. Los sujetos con una afección quirúrgica o médica clínicamente importante o inestable, en opinión del investigador, impedirían la participación segura y completa en el estudio, determinado por antecedentes médicos, exploraciones físicas, electrocardiograma (ECG), pruebas de laboratorio o generación de imágenes. Dichas afecciones pueden incluir:
 - 40 a. Un trastorno cardiovascular o pulmonar que no se puede controlar bien mediante el tratamiento convencional permitido por el protocolo del estudio.
 - b. Enfermedades metabólicas o hematológicas.

- c. Cualquier forma de enfermedad hepática aguda o crónica incluyendo sujetos seropositivos para el antígeno de la hepatitis B (HBsAg) o anticuerpos anti-virus de la hepatitis C (anti-HCV).
 - d. Estado positivo conocido para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
 - e. Sujetos con tuberculosis activa conocida.
 - 5 f. Infección sistémica en la visita de selección.
 - g. Antecedentes de drogadicción y/o alcoholismo.
 - h. Un trastorno psiquiátrico mayor actual.
6. Sujetos con elevación en el suero $\geq 2,5x$ el límite superior de la normalidad (LSN) de ALT o AST en la selección.
7. Sujetos con $\geq 2x$ el límite superior de la normalidad (LSN) de bilirrubina directa o normal en la selección.
- 10 8. Afección médica, distinta del LES que requiere tratamiento crónico con fármacos inmunosupresores o corticosteroides sistémicos (no se incluyen esteroides inhalados).
9. Sujetos con un antecedente de tumor maligno en el espacio de 5 años desde la selección con excepción de carcinoma de células basales (completamente extirpado).
- 15 10. Mujeres que están embarazadas o lactantes en el momento de la selección, o que pretenden estarlo durante el periodo del estudio.
11. Mujeres en edad de procrear que no practican un método aceptable de control de la natalidad [métodos aceptables de control de la natalidad en este estudio son: esterilización quirúrgica, dispositivos intrauterinos, anticonceptivos orales, partes anticonceptivos, anticonceptivos inyectables de acción prolongada, vasectomía de la pareja, un método de protección doble (condón o diafragma con espermicida)].
- 20 12. Sujetos tratados con corticosteroides orales (p. ej. prednisolona), que han iniciado este tratamiento en menos de 4 semanas anteriores a la selección.
13. Sujetos tratados con más de 10 mg/día de prednisolona (o equivalente) al inicio del estudio, o cuya pauta posológica de corticosteroides no es estable durante al menos 2 semanas anteriores al inicio del estudio. [Dosis estable definida como aumento o disminución de ≤ 5 mg de prednisolona (o equivalente), y sin administración IV o IA de esteroides en las últimas 2 semanas anteriores al inicio del estudio].
- 25 14. Sujetos tratados con MTX, que han iniciado este tratamiento en las 12 semanas anteriores a la selección.
15. Sujetos tratados con MTX con dosis > 20 mg/semana, o que no han estado recibiendo una dosis estable durante al menos 6 semanas anteriores a la selección.
- 30 16. Sujetos tratados con 6-MP, AZA o MMF, que han iniciado este tratamiento en las 12 semanas anteriores a la selección o que no han estado recibiendo una dosis estable durante el menos 6 semanas anteriores a la selección.
17. Sujetos tratados con fármacos antimaláricos, que no están recibiendo una dosis estable en la selección.
18. Tratamiento continuo nuevo (>3 días) o cambio de dosis de tratamiento continuo con AINE o inhibidores de COX2 en las 2 semanas anteriores al inicio del estudio.
- 35 19. Sujetos tratados con ciclosporina, Ig IV, abatacept, leflunomida, plasmaféresis o cualquier agente biológico en las 12 semanas anteriores a la selección.
20. Sujetos tratados con ciclofosfamida o rituximab en las 24 semanas anteriores a la selección.
21. Sujetos que recibieron cualquier medicamento en investigación en las 24 semanas anteriores a la selección.
22. Uso de inhibidores de CYP3A4 en las 2 semanas anteriores a la visita inicial (1 mes para la fluoxetina).
23. Uso de amiodarona en los 2 años anteriores a la visita de selección.
- 40 24. Una hipersensibilidad a fármaco conocida que impediría la administración de los medicamentos del estudio, tal como hipersensibilidad conocida al manitol, meglumina o fumarato de estearilo y sodio.
25. Sujetos que no son capaces de cumplir el programa previsto de visitas del estudio y procedimientos del estudio.

Diseño del estudio

Este es un estudio de fase IIa, aleatorizado, con doble ocultación, controlado con placebo, para evaluar la seguridad,

- 5 tolerabilidad, farmacocinética, biomarcadores y efecto clínico de dos dosis de laquinimod en pacientes con lupus eritematoso sistémico con artritis lúpica activa. Este estudio evalúa la seguridad, tolerabilidad de dos dosis de laquinimod (0,5 mg/día y 1 mg/día) en pacientes con lupus eritematoso sistémico con artritis lúpica activa. Este estudio también evalúa biomarcadores y el efecto clínico de laquinimod (0,5 mg/día y 1 mg/día) en pacientes con lupus eritematoso sistémico con artritis lúpica activa.
- Se evalúa a los sujetos para la admisión en el estudio hasta 2 semanas antes del inicio del estudio.
- Los sujetos se asignan inicialmente de forma aleatoria en una relación 1:1 en uno de los dos siguientes grupos de tratamiento:
1. Laquinimod 0,5 mg.
 - 10 2. Placebo de emparejamiento.
- El reclutamiento para el grupo de dosis de 1 mg de laquinimod se inicia después de la aprobación del comité de seguridad del estudio, basándose en los datos de al menos 10 sujetos que han completado al menos 4 semanas de tratamiento. Tras la aprobación, se realiza la asignación aleatoria en uno de los siguientes tres grupos de tratamiento, en una relación que permite alcanzar un reclutamiento objetivo total de aproximadamente 30 sujetos por grupo de tratamiento.
- 15 1. Laquinimod 0,5 mg.
 2. Laquinimod 1 mg.
 3. Placebo de emparejamiento.
- Se deja que los pacientes sigan recibiendo sus medicamentos base de tratamiento de referencia, de acuerdo con el protocolo del estudio, a lo largo de todo el ensayo.
- Las visitas previstas en el centro médico se llevan a cabo en la selección, inicio del estudio y en las semanas 2, 4, 8, 12 y 16.
- El tratamiento con laquinimod/placebo se interrumpe en la visita de la semana 12 y se lleva a cabo una visita de seguimiento/finalización del estudio en la semana 16. Los sujetos que interrumpieron el estudio pronto antes de la visita de la semana 12, preferiblemente asisten a una visita de finalización del estudio de seguimiento en 4 semanas (28 días) de la visita de terminación del tratamiento.
- Se pueden llevar a cabo visitas no previstas por razones de seguridad o por cualquier otra razón en cualquier momento durante el estudio.
- 30 Durante el periodo del estudio se evalúan la puntuación del grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas (BILAG), índice de actividad de la enfermedad de LES (SLEDAI 2K), recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas con la palpación, puntuación de evaluación global del paciente (PGA), puntuación de evaluación global del evaluador (EGA) y evaluación del dolor en el paciente (PtP), además de las pruebas de laboratorio y físicas de seguridad rutinarias, análisis PK y ensayos/biomarcadores inmunológicos relacionados con la enfermedad.
- Medicamentos concomitantes permitidos durante el estudio
- 35 La dosis de los medicamentos concomitantes permitidos se mantiene estable durante todo el estudio (desde la selección hasta completar el periodo de seguimiento, como se define en el protocolo del estudio). Cualquier medicamento/tratamiento nuevo para el LES o aumento de dosis no permitido por el protocolo del estudio, a lo largo del periodo de tratamiento del estudio, lleva a una violación del protocolo importante y se considera como un fallo del tratamiento. La disminución de dosis o pauta posológica, no permitida por el protocolo del estudio, a lo largo del periodo de tratamiento del estudio, también lleva a una violación importante del protocolo. Además, cualquier tratamiento biológico nuevo, nuevo fármaco inmunosupresor o fármaco citotóxico, plasmaféresis o Ig IV administrado a los sujetos en cualquier momento a lo largo del periodo de tratamiento del estudio, se considera fallo del tratamiento y conduce a la interrupción temprana del tratamiento.
 - 40
- Corticosteroides
- 45 La dosis base permitida de corticosteroides orales (hasta 10 mg de prednisona/prednisolona o equivalente) permanece estable a lo largo del estudio. La dosis estable se define como cambio <5 mg de prednisona/prednisolona (o equivalente) comparado con la inicial. No están permitidas las dosis IV, IM o intraarticular (IA).
- Inmunosupresores
- 50 1. El tratamiento con inmunosupresores permitidos por el protocolo del estudio (AZA, 6MP, MTX, MMF) se mantiene

estable a lo largo del estudio. El tratamiento con un nuevo fármaco inmunosupresor o citotóxico durante el periodo de tratamiento lleva a la interrupción temprana del tratamiento y se considera un fallo del tratamiento. El aumento de dosis durante el periodo de tratamiento se considera como un fallo del tratamiento.

- 5 2. El tratamiento con cualquier tratamiento biológico nuevo (p. ej., abatacept, anti-TNF, rituximab, otros), a lo largo del periodo de tratamiento, se considera una violación del protocolo importante y fallo del tratamiento y lleva a la interrupción temprana del tratamiento.

Otros

- 10 1. El tratamiento con fármacos antiinflamatorios (AINE) o inhibidores de la COX2 se mantiene estable durante el ensayo. Un nuevo tratamiento o cambio de la dosis a lo largo del periodo de tratamiento, se considera como un fallo del tratamiento.

2. El tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o inhibidores de la COX2 se mantiene estable durante el ensayo. Un nuevo tratamiento continuo (>3 días) con AINE o inhibidores de COX2, a lo largo del periodo de tratamiento, se considera una violación del protocolo y un fallo del tratamiento. El tratamiento por necesidad (\leq 3 días de tratamiento continuo) está permitido.

- 15 3. La terapia de protección ósea (p. ej., bisfosfonatos) está permitida durante el ensayo.

4. El uso de sustratos CYP1A2 (p. ej., warfarina) durante el periodo de tratamiento está permitido, sin embargo, debe vigilarse en los sujetos tratados con estos medicamentos la posible reducción de su efecto.

Periodo de seguimiento

- 20 Se intenta mantener una dosis estable de los medicamentos base (p. ej., AINE, inhibidores de COX2, antimaláricos, esteroides, inmunosupresores) o cualquier otro fármaco prescrito durante el periodo de tratamiento, a lo largo del periodo de seguimiento.

Medicamentos concomitantes no permitidos durante el estudio

1. No están permitidos fármacos para el tratamiento de la artritis lúpica distintos de los citados antes, durante el transcurso del estudio.

- 25 2. El tratamiento de rescate para el LES (cualquier medicamento/tratamiento nuevo o aumento de dosis, no permitidos por el protocolo), a lo largo del periodo de tratamiento del estudio, lleva a una violación del protocolo importante y se considera como un fallo del tratamiento. Cualquier nuevo tratamiento biológico o nuevo fármaco inmunosupresor o citotóxico, Ig IV o plasmaféresis, a lo largo del periodo de tratamiento del estudio, se considera como un fallo del tratamiento y lleva a la interrupción temprana del tratamiento.

- 30 3. La disminución de la dosis o la pauta posológica, no permitida por el tratamiento, a lo largo del periodo de tratamiento del estudio, lleva a una violación del protocolo importante.

4. El tratamiento continuo nuevo (> 3 días) con AINE o inhibidores de COX2 se considera violación del protocolo y fallo del tratamiento.

- 35 5. Los inhibidores de CYP3A4 no están permitidos a lo largo del estudio (2 semanas antes del inicio hasta el final del periodo de seguimiento). En el caso de interrupción del tratamiento de laquinimod, debe prestarse especial atención para evitar fármacos que son inhibidores de CYP3A4 durante hasta 30 días.

Análisis PK

Farmacocinética (PK) - Estudio PK poblacional (PPK):

- 40 Se recogen muestras de sangre para la evaluación PK de todos los sujetos como sigue: Visita de la semana 4 - perfil PK completo en los siguientes tiempos: antes de la dosis, 15, 30 min y 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, y 24 horas después de la administración de dosis: Visita de las semanas 2 y 12 - antes de la administración de dosis (concentraciones plasmáticas mínimas).

Plan de vigilancia y reglas de detención de seguridad

- 45 En cualquiera de los sucesos citados a continuación, se interrumpe inmediatamente la participación del sujeto en el estudio. Se hace el seguimiento del sujeto hasta resolución o estabilización de los síntomas o anomalías de los análisis:

Pruebas de la función hepática:

1. Cualquier aumento de ALT o AST a \geq 3 veces el LSN, combinado con cualquiera de los siguientes:

- a. elevación $\geq 1,5$ veces el LSN de INR para sujetos no tratados con warfarina.
- b. Elevación significativa de INR (según criterio del investigador, comparado con el INR objetivo habitual) para sujetos tratados con warfarina.
- 5 c. Elevación ≥ 2 veces el LSN de la bilirrubina total (y la falta de pruebas de hemólisis (recuento de reticulocitos elevado o haptoglobinas reducidas).
- d. Cualquier aumento de ALT o AST ≥ 3 veces el LSN, con aparición de empeoramiento de náuseas, vómitos, fiebre, erupción o eosinofilia.
- e. Cualquier aumento de ALT o AST a niveles ≥ 5 pero < 8 veces el LSN, que es persistente durante ≥ 2 semanas de mediciones repetidas.
- 10 f. Cualquier aumento de ALT o AST a niveles ≥ 8 veces el LSN.

Anomalías hematológicas (relacionadas con el LES)

- 1- Neutropenia - recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$.
- 2. Trombocitopenia - PLT $< 50.000/\text{mm}^3$ durante 2 visitas consecutivas (separadas al menos 2 semanas).
- 3. Hgb < 8 g/dl - durante 2 visitas consecutivas (separadas al menos 2 semanas).

15 Criterios de retirada/fallo del tratamiento

- 1. Los sujetos con aumento de 50% de los recuentos de articulaciones inflamadas o dolorosas con la palpación comparada con el inicio del estudio en cualquier momento durante el estudio, se consideran como un fallo del tratamiento y retirada del estudio.

Variables de valoración

20 Definiciones de respuesta

- La respuesta según BILAG MSK se define como cambio osteomuscular de A o B inicial a C o D en el UVO (último valor observado).
- Respondedor sustancial (SR) según BILAG se define como todos los sistemas en el último valor observado (UVO) son C o D/E con la condición de que al menos un sistema sea A o B en el inicio.

25 - Respuesta según SLEDAI 2K - disminución en SLEDAI de al menos 4 puntos comparado con el inicio del estudio.

- Exacerbación por medicamento/intervención definida como cualquiera de los siguientes

- Aumento de esteroides en al menos 5 mg/día comparado con la dosis previa o comparado con el inicio del estudio o cualquier dosis IV, IM o intraarticular.

- Tratamiento continuo nuevo (>3 días) o aumento de la dosis de AINE o inhibidores de COX2.

30 - Nuevo tratamiento o aumento de dosis con un fármaco inmunosupresor comparado con la dosis previa o comparado con el inicio del estudio.

- Tratamiento con agentes biológicos, IG IV o plasmaféresis.

- Nuevo tratamiento o aumento de dosis de fármacos antimaláricos comparado con la dosis previa o comparado con el inicio del estudio.

35 Variable de valoración del efecto clínico

Artritis lúpica

- 1. Cambio en los recuentos de articulaciones inflamadas la semana 12

Se presentan los estadísticos descriptivos de los recuentos de articulaciones inflamadas la semana 12, así como cambio desde el inicio del estudio, por grupo de tratamiento, en forma tabular y gráfica.

40 2. Cambio en los recuentos de articulaciones dolorosas con la palpación la semana 12

Se presentan los estadísticos descriptivos de los recuentos de articulaciones dolorosas con la palpación la semana 12, así como cambio desde el inicio del estudio, por grupo de tratamiento, en forma tabular y gráfica.

3. Cambio en los recuentos de articulaciones inflamadas y dolorosas con la palpación la semana 12

Se presentan los estadísticos descriptivos de los recuentos de articulaciones dolorosas con la palpación más articulaciones inflamadas la semana 12, así como cambio desde el inicio del estudio, por grupo de tratamiento, en forma tabular y gráfica.

5 4. Proporción de respuesta osteomuscular (MSK) BILAG la semana 12 y falta de fallo de tratamiento

El número y porcentaje de sujetos, calculados de la población aleatorizada, que tienen respuesta según BILAG MSK la semana 12 y no experimentaron fallo de tratamiento, se presentan tanto en forma tabular como gráfica, por grupo de tratamiento.

10 La artritis lúpica se caracteriza por el dolor con la palpación e inflamación de articulaciones. El número de articulaciones dolorosas con la palpación e inflamadas se usa para evaluar la actividad de la artritis lúpica. El “dolor con la palpación de la articulación” se define como la presencia de dolor con la palpación y/o dolor en una articulación en reposo con presión o un movimiento pasivo de la articulación/manipulación de la articulación. “Inflamación de la articulación” es inflamación de tejido blando que es detectable a lo largo de los márgenes de la articulación.

15 LES general

1. Proporción de respondedores sustanciales según BILAG la semana 12 y falta de fallo de tratamiento

El número y porcentaje de sujetos, calculados de la población aleatorizada, que tienen respuesta sustancial según BILAG la semana 12 y no experimentaron fallo de tratamiento, se presentan tanto en forma tabular como gráfica, por grupo de tratamiento.

20 2. Proporción de respondedores según SLEDAI 2K la semana 12 y falta de fallo de tratamiento

El número y porcentaje de sujetos, calculados de la población aleatorizada, que tienen respuesta según SLEDAI la semana 12 y no experimentaron fallo de tratamiento, se presentan tanto en forma tanto tabular como gráfica, por grupo de tratamiento.

3. Proporción de pacientes con nuevo BILAG A o B en cualquier momento durante el periodo de tratamiento

25 El número y porcentaje de sujetos, calculados de la población aleatorizada, que experimentó un nuevo BILAG A o B en cualquier sistema a lo largo del periodo de tratamiento (12 semanas), se presentan tanto en forma tabular como gráfica, por grupo de tratamiento.

4. Proporción de sujetos con nueva exacerbación por medicamento/intervención a lo largo del periodo de tratamiento

30 El número y porcentaje de sujetos, calculados de la población aleatorizada, que sufren exacerbación por medicamento/intervención en cualquier momento durante el periodo de tratamiento, se presentan tanto en forma tabular como gráfica, por grupo de tratamiento.

5. Cambio desde el inicio del estudio a la semana 12 en la evaluación global del paciente y del evaluador (PGA y EGA)

35 Los estadísticos descriptivos de la PGA y EGA la semana 12, así como el cambio desde el inicio del estudio se presentan por grupo de tratamiento en forma tabular y gráfica.

6. Cambio desde el inicio del estudio en SLEDAI 2K

Los estadísticos descriptivos de SLEDAI 2K, así como el cambio desde el inicio del estudio se presentan por semana en el ensayo y grupo de tratamiento, en forma tabular y gráfica.

7. Cambio en anticuerpos anti-ADNbc, C3, C4 y CH50

40 Los estadísticos descriptivos de anticuerpos anti-ADNbc, C3, C4 y CH50, así como el cambio desde el inicio del estudio se presentan por semana en el ensayo y grupo de tratamiento en forma tabular y gráfica. Igualmente, el número y porcentaje de sujetos que se mueven desde la normalidad al inicio del estudio a la anormalidad, se presentan por semana en el ensayo y grupo de tratamiento en forma tabular.

45 8. Citoquinas y quimioquinas (suero, líquido sobrenadante de PBMC), expresión génica y marcadores de superficie celular (PBMC) la semana 12

Los estadísticos descriptivos de biomarcadores la semana 12, así como el cambio desde el inicio del estudio se presentan por semana en el ensayo y grupo de tratamiento en forma tabular y gráfica.

Tanto el dolor con la palpación como la inflamación de la articulación son medidas dicotómicas (inflamado frente a

no inflamado, dolor con la palpación frente a no dolor con la palpación).

5 Se examina en sesenta y ocho (68) articulaciones la inflamación en todas las visitas del estudio (incluyendo la visita de selección, inicial y las semanas 2, 4, 8, 12 y 16). Estas articulaciones incluyen: Temporomandibular (n=2), esternoclavicular (n=2), acromioclavicular (n=2), hombro (D e I, n=2), codo (D e I, n=2), muñeca (D e I, n=2), metacarpofalángicas (D e I X5, n=10), interfalángica del pulgar (n=2), interfalángica distal (n=2), interfalángica proximal (n=8), cadera (n=2), rodilla (D e I, n=2), mortaja del tobillo (n=2), tarso del tobillo (n=2), metatarsfalángica (n=10), interfalángica del dedo gordo del pie (n=2), e intrafalángica proximal/distal de los dedos de los pies (n=8).

10 Se examina en sesenta y seis (66) articulaciones la inflamación en todas las visitas del estudio. Estas articulaciones incluyen: Temporomandibular (n=2), esternoclavicular (n=2), acromioclavicular (n=2), hombro (D e I, n=2), codo (D e I, n=2), muñeca (D e I, n=2), metacarpofalángicas (D e I X5, n=10), interfalángica del pulgar (n=2), interfalángica distal (n=2), interfalángica proximal (n=8), rodilla (D e I, n=2), mortaja del tobillo (n=2), tarso del tobillo (n=2), metatarsfalángica (n=10), interfalángica del dedo gordo del pie (n=2), e intrafalángica proximal/distal de los dedos de los pies (n=8).

15 Los sujetos con al menos 4 articulaciones dolorosas con la palpación y 4 inflamadas en las visitas de selección e inicial (de las 28 articulaciones evaluadas) son aptos para este estudio.

20 La evaluación global del paciente (PGA) es una escala analógica visual. Mide la percepción del sujeto de su estado de salud general, desde muy bueno hasta muy malo. La PGA se lleva a cabo en cada visita (excepto la de selección). Es importante que la evaluación global del paciente se recoja tan pronto como sea posible en cualquier visita, antes de que se hagan otras actividades/evaluaciones previstas en la visita, con el fin de minimizar la potencial influencia en la perspectiva del paciente.

La evaluación global del evaluador/médico (EGA) es una escala analógica visual. Mide la actividad de la enfermedad basado en la evaluación subjetiva del médico desde no activa a actividad de la enfermedad peor. La EGA se realiza en cada visita (excepto para la selección).

Variables de valoración de seguridad y tolerabilidad

25 Seguridad

1. Incidencia, frecuencia y gravedad de acontecimientos adversos (AA).
2. Cambio en los valores de análisis clínicos.
3. Cambio en signos vitales.
4. Cambio en el ECG.

30 La incidencia y frecuencia de acontecimientos adversos se presenta mediante la Clasificación por grupos y sistemas, Término agrupado de alto nivel, Término de alto nivel y terminología preferida de acuerdo con el diccionario MedDRA.

Tolerabilidad

1. Proporción de sujetos que interrumpen el tratamiento de forma prematura.
- 35 2. Proporción de sujetos que interrumpen el tratamiento de forma prematura debido a AA.
3. Tiempo para la interrupción prematura del tratamiento.
4. Tiempo para la interrupción prematura del tratamiento debido a AA.

40 Los análisis de tolerabilidad se basan en el número (%) de sujetos que no consiguen completar el estudio, el número (%) de sujetos que no consiguen completar el estudio debido a acontecimientos adversos. El tiempo para la retirada se presenta mediante las curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

Este estudio evalúa la eficacia, tolerabilidad y seguridad de dosis diarias de 0,5 mg y 1,0 mg de laquinimod comparado con placebo, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con artritis lúpica activa.

45 La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod reduce el recuento de articulaciones inflamadas del sujeto durante el periodo de estudio comparado con la administración de placebo.

La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod reduce el recuento de articulaciones dolorosas con la palpación del sujeto durante el periodo de estudio comparado con la administración de placebo.

ES 2 601 819 T3

La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod mejora la respuesta según BILAG MSK del sujeto durante el periodo de estudio comparado con la administración de placebo.

La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod mejora la puntuación de BILAG del sujeto durante el periodo de estudio comparado con la administración de placebo.

- 5 La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod disminuye el nivel de proteína C reactiva, nivel de citoquinas en el suero, nivel de quimioquinas en el suero y/o nivel de anticuerpos anti-ADNbc del sujeto durante el periodo de estudio.

- 10 La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod reduce la puntuación de la actividad de la enfermedad el sujeto usando recuentos de 28 articulaciones (DAS28), recuento de 66 articulaciones inflamadas/68 dolorosas con la palpación (JC66/68) y/o reduce la puntuación de la evaluación global del médico (PGA) del sujeto durante el periodo de estudio.

La administración oral diaria de 0,5 mg o 1 mg de laquinimod es bien tolerada y no tiene toxicidad comparado con la administración de placebo.

Referencias

1. "Systemic Lupus Erythematosus" The Merck Manual, 17^a ed. Mark H. Beers, MD, Robert Berkow, MD, eds. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Labs, 1999.
- 5 2. 0130282 99506202. A double blind, randomised, repeat-dose, dose escalation study of ABR-215062 versus placebo in healthy volunteers and patients with multiple sclerosis. Active Biotech Research AB, Suecia. Final Clinical Trial Report, Enero 2002.
3. 03506207. An open safety study on laquinimod (ABR-215062) in patients with multiple sclerosis. Active Biotech Research AB, Suecia. Final Clinical Trial Report, Abril 2007.
- 10 4. 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, EE.UU. Final Report, Febrero 2004.
5. 0430518 275-1081-02. Determination of the effects of ABR-215062 on CYP1A2 and CYP3A4 in cryopreserved human hepatocytes. In Vitro Technologies, EE.UU. Final Report, Agosto 2004.
- 15 6. 9830089. PNU-215045, PNU-215062: Effects on cytochrome P450 enzymes in female Sprague Dawley rats. Lund Research Center AB, Active Biotech Group, Suecia. Final Report, Noviembre 1998.
7. 9830133. PNU-215062: Effects on cytochrome P450 enzymes in female Sprague Dawley rats. Lund Research Center AB, Active Biotech Group, Suecia. Final Report, Noviembre 1998.
8. 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, EE.UU. Final Report, Junio 20 2009.
9. Appel GB Dooley MA Ginzler EM. Mycophenolate mofetil compared with intravenous cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: Aspreva Lupus Management Study (ALMS) results. 47A de JASN, Vol 18 Octubre 2007.
- 25 10. Austin HA, Balow JE. Diffuse proliferative Lupus Nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcomes. *Kidney International* 1984; 25:689-695.
11. Bevara Hahn. Systemic Lupus Erythematosus. In: Braunwald E., Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Nueva York: McGraw-Hill Professional, 2001:1922-28.
12. Boumpas DT. Optimum therapeutic approaches for Lupus Nephritis: What Therapy and for whom. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2005;1: 22-30.
- 30 13. Brent LH. Lupus Nephritis, *Emedicine*, 2008.
14. 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.
- 35 15. FDA 2005. Draft Guidance for Industry - Systemic Lupus Erythematosus - Developing Drugs for Treatment ([http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory Information/Guidances/ucm072063.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072063.pdf)).
16. Ginzler EM Dooley MA Aranow C. Mycophenolate Mofetil or intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Eng J Med*; 2005;353: 2219-2228.
17. Grossman, J.M. et al. (2009) "Lupus Arthritis" *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. Agosto 2009, 23(4):495-506.
- 40 18. Isenberg DA Appel GB Posley MA . Mycophenolate mofetil compared with intravenous cyclophosphamide an induction for lupus nephritis: ALMS results and BILAG responses. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: S: 53-54.
19. 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(1):83-92.
- 45 20. Merrill J et al. Mycophenolate Mofetil (MMF) Is Effective for Systemic Lupus (SLE) Arthritis, Final Results of An Organ-Specific, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum* 2009;60 Suppl 10:264.
21. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(5):847-858.
22. Polman, C. et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", *Neurology*. 64:987-991.

23. Sandberg-Wollheim M, et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", *Mult Scler.* 11:S154 (Resumen).
24. Sharabi A. A. Haviv, H. Zinger, M. Dayan and E. Moses (2006) "Amelioration of murine lupus by a peptid, 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.
25. Sharabi A., H. Zinger, M. Zborowsky, Z.m. Sthoeger 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.
26. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum;* 54(2): 421-432.
27. 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, EE.UU. Final Report, Junio 2009.
28. Patente de EE.UU. No. 6.077.851, expedida el 20 de Junio de 2000 to Bjork, et al.
29. Wallace D.J. in Dubois' *Lupus Erythematosus, the Musculoskeletal System.* Lippincott Williams& Wilkins, 7ª edición; 2007: 647-661.
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.
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.

25

REIVINDICACIONES

- 1.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de un sujeto que padece artritis lúpica activa.
- 5 2.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de un sujeto que padece artritis lúpica activa.
- 3.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 1, en donde el tratamiento comprende administrar periódicamente al sujeto una cantidad de laquinimod o de la sal farmacéuticamente aceptable eficaz para tratar al sujeto.
- 10 4.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 1, en donde la cantidad de laquinimod o de la sal farmacéuticamente aceptable es eficaz para reducir un signo o síntoma clínico de artritis lúpica activa en el sujeto.
- 5.- Una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod para usar según la reivindicación 3 o 4, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es laquinimod de sodio.
- 15 6.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 3 o 5, en donde la administración periódica de laquinimod o de la sal farmacéuticamente aceptable se realiza por vía oral.
- 7.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 6, en donde la cantidad de laquinimod administrada es 0,5-1,0 mg/día, preferiblemente 0,5 mg/día o 1,0 mg/día.
- 20 8.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 3 o 4, en donde el tratamiento comprende además administrar un corticosteroide, un inmunosupresor, un fármaco antimalárico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de COX2, abatacept, rituximab, y/o belimumab.
- 9.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 8, en donde el fármaco inmunosupresor es azatioprina, metotrexato, 6-mercaptopurina, leflunomida, ciclosporina u otros inhibidores de calcineurina.
- 25 10.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 3 o 4, en donde la administración periódica continúa durante al menos 12 semanas.
- 11.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3-7 o 10, en donde el laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable se administra como monoterapia para la artritis lúpica activa.
- 30 12.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3-10, en donde el laquinimod o su sal farmacéuticamente aceptable se administra como terapia adyuvante con otro tratamiento para la artritis lúpica activa.
- 13.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3-12, en donde la administración periódica de laquinimod o de la sal farmacéuticamente aceptable reduce el recuento de articulaciones inflamadas del sujeto.
- 35 14.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3-13, en donde la administración periódica de laquinimod o de la sal farmacéuticamente aceptable reduce el recuento de articulaciones dolorosas con la palpación del sujeto.
- 40 15.- Laquinimod o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3-14, en donde la administración periódica de laquinimod o de la sal farmacéuticamente aceptable mejora la respuesta según BILAG MSK del sujeto.