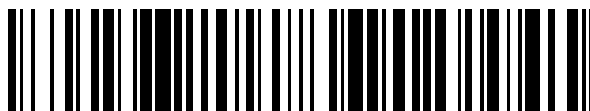


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 661**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2010** **PCT/EP2010/005225**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2011** **WO11032633**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2010** **E 10751563 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016** **EP 2478012**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias con epratuzumab**

30 Prioridad:

18.09.2009 US 243797 P

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

12.04.2017

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)

Allée de la Recherche 60

1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

NOVOTNEY-BARRY, ANNA-MARIE;

HULHOVEN, RÉGINALD;

PARKER, GERALD, L. y

HOSKIN, VIOLET, A.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

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

ES 2 608 661 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 enfermedades autoinmunes e inflamatorias con epratuzumab

Descripción

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, en particular el lupus eritematoso sistémico, con anticuerpos anti-CD22, en particular, epratuzumab.

Antecedentes de la invención

- 10 Las enfermedades autoinmunes comprenden más de 80 enfermedades crónicas que afectan a aproximadamente el 5% y el 8% de la población general. Ha habido un considerable progreso realizado en la comprensión del sistema inmune durante las últimas décadas, lo que ha resultado en una mejor apreciación del papel de las células B en la interacción de la inmunidad innata y adaptativa, la activación de linfocitos y el procesamiento de antígenos, los principios de la tolerancia inmune, la diafonía de las células B y T, la señalización de citoquinas, y en nuevos enfoques de tratamiento de enfermedades autoinmunes mediante la reducción o modulación de las células B, incluyendo el bloqueo de la coestimulación. Las células B se consideran de importancia central en la
- 15 inmunopatogenicidad de enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, las espondiloartropatías seronegativas, el síndrome de Sjögren primario, la vasculitis y el lupus eritematoso sistémico (LES). Las células B representan un objetivo para el tratamiento de trastornos autoinmunes. Hasta la fecha, hay un número de anticuerpos terapéuticos dirigidos contra antígenos específicos de célula B que agotan o modulan las células B, rituximab (anticuerpo quimérico anti-CD20), ocrelizumab (anticuerpo anti-CD20 humanizado), ofatumumab (anticuerpo anti-CD20 humano) y belimumab (anti-BlyS o anticuerpo humano BAFF). Los estudios clínicos con rituximab indicaron que las células B circulantes son indetectables después de un régimen de dosificación breve de
- 20 rituximab. El agotamiento de las células B con anticuerpos anti-CD20 es un nuevo método para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. La inmunosupresión sostenida asociada a la depleción de células B plantea, sin embargo, riesgos en el paciente por lo que respecta al aumento de la incidencia de enfermedades infecciosas y neoplásicas. Hasta la fecha se dispone de pocos datos de seguridad a largo plazo. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de desarrollar un tratamiento para enfermedades autoinmunes que tengan implicación de las células B, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome o vasculitis de Sjögren, que implique la modulación de la actividad de las células B sin una intensa depleción de las células B con el fin de aumentar la seguridad del tratamiento.
- 25 El lupus eritematoso sistémico (LES) ha sido clasificado como una enfermedad autoinmune que puede afectar a muchos sistemas de órganos, como un trastorno multisistémico reumático inflamatorio, o como una enfermedad vascular del colágeno. En Europa y los Estados Unidos de América, las estimaciones del número de personas afectadas van desde los 24 a los 65 casos por cada 100.000 habitantes en algunos estudios. Los factores predisponentes para el lupus incluyen la pertenencia a la raza africana o a la asiática, y el sexo femenino. El 90% de los pacientes con lupus son mujeres y el inicio de los síntomas ocurre generalmente entre las edades de 15 y 50 años. El lupus eritematoso sistémico no parece ser una enfermedad homogénea, sino un grupo de síndromes relacionados, con muy diversas presentaciones, grados de participación de los sistemas de órganos, y el curso clínico. Las características clínicas que se ven comúnmente en el LES son las enfermedades de la sangre y del sistema linfático (linfadenopatía), trastornos cardíacos (por ejemplo, cardiomiopatía, derrame pericárdico, pericarditis), trastornos oculares (por ejemplo, queratoconjuntivitis seca), trastornos gastrointestinales (por ejemplo, ulceración de la boca, la pancreatitis, peritonitis, faringitis), trastornos generales (por ejemplo, malestar general, fatiga, fiebre, pérdida de peso), trastornos del sistema nervioso (por ejemplo, accidente cerebrovascular, trastorno cognitivo, migraña, dolor de cabeza, neuropatía periférica), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (por ejemplo, artralgia, artritis (no erosiva o destructiva), fibromialgia, fracturas, miositis, osteonecrosis, osteoporosis,
- 40 osteopenia), trastornos psiquiátricos (por ejemplo, desorden afectivo, ansiedad, depresión, neurosis, trastorno mental debido a una condición médica general, trastorno psicótico), trastornos renales y urinarios (por ejemplo, nefritis lúpica, síndrome nefrótico), trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (por ejemplo, pleuresía, neumonía, hipertensión pulmonar), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (por ejemplo, areata, lupus eritematoso cutáneo, dermatitis, eritema generalizado, livedo reticularis, paniculitis, erupción maculopapular, erupción sistémica lupus eritematoso sistémico, urticaria) y trastornos vasculares (por ejemplo, hipertensión, fenómeno de Raynaud, telangiectasias, trombocitopenia, tromboflebitis, vasculitis). Además, la mayoría de los pacientes con LES presenta patrones de anticuerpos anormales, incluyendo la presencia de anticuerpos anti-nucleares (ANA) y anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA).
- 45 El curso clínico del LES es episódico, con brotes recurrentes y el aumento de una discapacidad subyacente y daño a los órganos. Los corticosteroides son la piedra angular del tratamiento, pero se asocian con un gran número de efectos secundarios, lo más frecuentemente observados, durante su uso a largo plazo. Otros fármacos utilizados en el ajuste de la actividad por el nivel inferior incluyen analgésicos, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides locales y fármacos antipalúdicos (por ejemplo, cloroquina o hidroxiclороquina), con medicamentos de apoyo comunes, incluyendo vasodilatadores (antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de
- 50
- 55

angiotensina [IECA]) para la hipertensión renal o el síndrome de Raynaud, tratamientos locales para erupciones o síndromes de sequedad, transfusiones, intravenosos (iv) la globulina de citopenias, anticonvulsivos, medicamentos contra la migraña, anticoagulantes para las trombosis recurrentes, y antidepresivos. Los corticosteroides en dosis altas, por ejemplo, de 0,5 a 1,0 mg/kg/día de prednisona oral (o equivalente) o de 500 mg a 1 g i.v. pulso diario de metilprednisolona, se utilizan para controlar los brotes agudos de LES, con inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato mofetil, leflunomida) que se utilizan generalmente en los casos moderados y severos cuando otros tratamientos no son efectivos o para limitar o impedir el daño a largo plazo de los órganos principales de la enfermedad o el uso de corticosteroides (economizador de esteroides'). Este arsenal terapéutico actual es inadecuado debido a una eficacia limitada y/o al perfil de eventos adversos. A pesar de la gran necesidad médica de nuevas terapias eficaces de LES con un buen perfil de seguridad, el desarrollo de este tipo de terapias se ha demostrado que es particularmente difícil y que muchos candidatos terapéuticos han fracasado (Eisenberg, 2009).

La sialoadhesina CD22 es un miembro de un grupo de moléculas de adhesión celular dentro de la superfamilia de las inmunoglobulinas que muestra una unión a los glicanos con residuos terminales de ácido siálico. La CD22 es una proteína de 130 kDa que contiene siete dominios extracelulares de tipo inmunoglobulina, una secuencia transmembrana corta, y una cola citoplasmática de 78-aminoácidos. La CD22 es una glicoproteína de la superficie celular que se encuentra únicamente en las células B y las células tumorales derivadas de células B. Tras la activación de las células B, el nivel de expresión de CD22 de la superficie celular aumenta al principio, pero es posteriormente desregulado bajo la diferenciación en células productoras de anticuerpos. El papel esencial de CD22 en la activación de las células B ofrece una excelente posibilidad para el desarrollo de agentes que interfieren con la respuesta inmune mediada por células beta B.

El anticuerpo monoclonal murino, LL2 (originalmente llamado EPB-2), es un anticuerpo monoclonal IgG2a específico (CD22) de las células B generado frente a células de linfoma de Raji Burkitt, y se ha encontrado que es muy selectivo para las células B normales y los tumores de células B, pero que no es reactivo con la enfermedad de Hodgkin, tumores sólidos, o en los tejidos no linfoides (Pawlak-Byczkowska et al., 1989). Después de la quimerización de LL2 (Leung et al., 1994) una forma de IgG1 humanizada (κ) del LL2 murino fue desarrollada para su uso clínico y se denominó epratuzumab (hLL2) (Leung et al., 1995). La construcción que codifica epratuzumab se creó injertando las regiones determinantes de complementariedad (CDR) del anticuerpo de origen parental murino en una cadena principal genética de IgG1 humana. El epratuzumab resultante contiene la secuencia murina original sólo en los sitios de unión al antígeno, que comprende aproximadamente el 10% de la molécula, siendo el resto las secuencias estructurales humanas.

Estudios clínicos de fase I limitados y abiertos con epratuzumab se han realizado en el síndrome de Sjögren primario (Steinfeld et al., 2006) y con el lupus eritematoso sistémico (Steinfeld and Youinou, 2006). En ambos estudios se aplicó un régimen de dosificación con 4 administraciones consecutivas una vez cada dos semanas de dosis de 360 mg/m² de epratuzumab por superficie del cuerpo. Los resultados sugieren un efecto clínico de epratuzumab en el tratamiento de los trastornos autoinmunes anteriores como se ha determinado por los diversos parámetros que incluyen la puntuación del Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas (BILAG) para el LES. Debido al número limitado de pacientes involucrados y al hecho de que estos estudios piloto carecían de un control de placebo o grupo de control activo, otros estudios se justificaron para confirmar la eficacia de epratuzumab y, en particular, para determinar una dosis preferida y un régimen de dosificación para el uso de epratuzumab en el tratamiento de una enfermedad autoinmune e inflamatoria, en particular, el LES. Un estudio unicéntrico abierto de 14 pacientes con lupus eritematoso sistémico moderadamente activo con epratuzumab se ha realizado (Dörner et al., 2006). Los pacientes recibieron 360 mg/m² de epratuzumab intravenosa por superficie de cuerpo cada 2 semanas para 4 dosis (también revisado en Anolik et al., 2005 y Dörner and Goldenberg, 2007).

Sumario de la invención

Se ha realizado un estudio con intervalo de régimen de dosis y dosis en fase clínica IIb aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de epratuzumab en pacientes serológicamente positivos con LES con enfermedad activa. Este estudio se identifica como estudio UCB SL0007.

Curiosamente, el ensayo indicó que con el tratamiento de la enfermedad inflamatoria o autoinmune, tal como el lupus eritematoso sistémico con epratuzumab, no existe una relación lineal entre la dosis administrada y la eficacia observada y que, por lo tanto, el nivel de dosis más alta administrada no era el más eficaz. De hecho, la relación entre la dosis y la eficacia está mejor caracterizada como una distribución en forma de campana. Sorprendentemente, en las dosis más altas dadas, la eficacia fue menor que la observada a dosis intermedias y en general la respuesta de los pacientes a esta elevada dosis estuvo sólo ligeramente por encima de la observada para el placebo. Además mirando las puntuaciones de la mejora de BILAG a las 8 y 12 semanas de la dosis más alta, fueron más pobres que el placebo.

Como resultado del estudio, se ha encontrado ahora un nuevo régimen de dosificación para epratuzumab en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, en particular, SLE. Sorprendentemente, el nuevo régimen de dosificación, dados los mejores resultados, no requiere administrar la dosis más alta, sino una dosis intermedia a un paciente en necesidad de tratamiento.

La invención se refiere a epratuzumab para uso en un tratamiento de acuerdo a las reivindicaciones.

Además, el estudio estableció la dosis más efectiva para uso en un régimen de tratamiento una vez cada dos semanas. Curiosamente, incluso cuando se administra una vez cada dos semanas (como 1200 mg por administración) esta dosis mostró una eficacia estadísticamente significativa respecto al placebo.

5 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el diseño del estudio. Los pacientes con actividad de enfermedad de alta moderada a grave según lo confirmado por el instrumento BILAG 2004 fueron tratados en un diseño de tratamiento complementario doble ciego controlado con placebo, aleatorizado, con dosificación una vez por semana durante 4 infusiones ciegas
10 totales, 2 semanas o menos período de selección. Los pacientes debían tener un diagnóstico confirmado de LES tanto por los criterios del American College of Rheumatology como por los marcadores de laboratorio del LES (por ejemplo, positivos para los anticuerpos anti-nucleares). Las evaluaciones de seguimiento de seguridad y eficacia se realizaron cada 4 semanas. El criterio de valoración principal (Respuesta del Índice Combinado) se midió en la semana 12. No se requiere la disminución de corticosteroides. El estudio no fue diseñado para las comparaciones estadísticas individuales entre los grupos de tratamiento. El objetivo del estudio fue buscar una respuesta global de la dosis mediante la recopilación de datos de muchos diferentes niveles de dosificación y, por lo tanto, permitir la
15 identificación de la mejor dosis de epratuzumab y el régimen de dosificación.

La Figura 2 muestra la respuesta del índice combinado en la semana 12 en la población de intención de tratamiento (ITT) basado en el punto final de eficacia principal. Dos de los 37 pacientes en el grupo que recibieron 1200 mg de epratuzumab una vez cada dos semanas (EOW) fueron asignados al azar, pero nunca dosificados. En el análisis
20 primario, los sujetos que terminan prematuramente el período de tratamiento se clasifican como no respondedores. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% (IC).

La Figura 3 muestra el porcentaje de respondedores en la población ITT según lo determinado por la Tasa de Respuesta del Índice Combinado en la semana 12 (variable principal de eficacia). Dos de los 37 pacientes en el grupo que recibieron 1200 mg de epratuzumab (EMAB) una vez cada dos semanas (EOW) fueron asignados al azar, pero nunca dosificados. En el análisis primario, los sujetos que terminan prematuramente el período de tratamiento
25 se clasifican como no respondedores. El valor P para los 6 grupos de tratamiento para el efecto global del tratamiento evaluado en el análisis primario es $P = 0,148$. P-valores no ajustados para comparaciones múltiples.

La figura 4 muestra la Respuesta de Índice Combinado en la semana 12 en el grupo de intención de tratamiento (ITT) analizado por regresión logística. Los sujetos que terminaron prematuramente el período de tratamiento se clasificaron como no respondedores. Se aplicó un modelo logístico con los factores para el grupo de tratamiento, gravedad de la enfermedad al inicio del estudio y el uso de inmunosupresor concomitante al inicio del estudio. Epratuzumab 600 mg una vez cada semana se analizó como una dosis de 1200 mg para el propósito de la determinación de la razón de momios para el efecto de la dosis. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% (IC).
30

La Figura 5 muestra el porcentaje de respondedores según lo determinado por las Tasas de Respuesta del Índice Combinado en las semanas 8 y 12. Ya en la semana 8 la respuesta en los grupos de tratamiento con 600 mg de Emab una vez cada semana (QW) y 1200 mg de Emab una vez cada dos semanas (EOW) es mejor que en los otros grupos de tratamiento.
35

La Figura 6 muestra la Respuesta del Índice Combinado en la semana 12 analizada por regresión logística en el grupo ITT. Los sujetos con los datos que faltan en la semana 12 se imputan a través de la última observación realizada (LOCF). Se aplicó un modelo logístico con los factores para el grupo de tratamiento, gravedad de la enfermedad al inicio del estudio y el uso de inmunosupresor concomitante al inicio del estudio. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% (IC).
40

La Figura 7 muestra la mejora BILAG por visita. La mejora BILAG definida como la puntuación A de BILAG al inicio del estudio mejoró para puntuar "B", "C", "D" y las puntuaciones "B" de BILAG al inicio del estudio mejoraron para puntuar "C" o "D". Además, los pacientes no tenían que tener 'ningún empeoramiento BILAG' en otros sistemas de órganos BILAG de tal manera que no hay nueva puntuación "A" de BILAG o dos nuevas puntuaciones "B" de BILAG.
45

La Figura 8 muestra la puntuación total de BILAG-Cambio medio de mínimos cuadrados desde la línea de base-Semana 12. Además se muestra el modelo ANCOVA con efectos para el grupo de tratamiento, la línea de base puntuación total BILAG, y la gravedad de la enfermedad en la línea de base y el uso del inmunosupresor concomitante en la línea de base.
50

La figura 9 muestra la puntuación total de BILAG-media de la puntuación en el tiempo en el grupo ITT.

La figura 10 muestra la razón de momios entre los 6 grupos de tratamiento y el placebo y el intervalo de confianza al 95% (IC). La razón de momios, así como el 95% de IC es significativamente mayor para los grupos de tratamiento con 600 mg de emaB una vez cada semana (QW) y 1200 mg de emaB una vez cada dos semanas (EOW) en comparación con los otros grupos de tratamiento.
55

La Figura 11 muestra el BILAG y la mejora del BILAG mejorado en la semana 12 en los grupos de tratamiento. La mejora de BILAG se define como A de BILAG en el comienzo del estudio mejorado a B/C/D y B de BILAG en el comienzo del estudio mejorado a C/D. Además, los pacientes no tenían que tener 'empeoramiento de BILAG' en otros sistemas de órganos BILAG de tal manera que no hay nuevas A de BILAG o dos nuevas B de BILAG. La respuesta BILAG mejorada se define como A de BILAG al comienzo del estudio mejorado para C/D y B de BILAG al comienzo del estudio mejorado para C/D. Además, para los pacientes con respuesta BILAG mejorada no tenían que tener 'empeoramiento BILAG' en otros sistemas de órganos BILAG de tal manera que no hay nuevas A de BILAG o dos nuevas B de BILAG. Los grupos de tratamiento con 600 mg de Emab una vez cada semana (QW) y 1200 mg de Emab una vez cada dos semanas (EOW) mostraron una respuesta BILAG notable, así como una respuesta BILAG mejorada en la semana 12.

La Figura 12 muestra la secuencia de aminoácidos de las cadenas ligeras de epratuzumab (SEQ ID NO:1).

La Figura 13 muestra la secuencia de aminoácidos de las cadenas pesadas de epratuzumab (SEQ ID NO:2).

Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a métodos de tratamiento de enfermedades autoinmunes o inflamatorias en las que la administración de epratuzumab es beneficiosa. Las realizaciones de la invención se refieren al tratamiento de enfermedades autoinmunes o inflamatorias con epratuzumab.

Se ha realizado un estudio con intervalo de régimen de dosis y dosis en fase clínica IIb aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para detectar la seguridad y la eficacia de epratuzumab en pacientes serológicamente positivos con LES con enfermedad activa.

Todos los grupos de tratamiento con epratuzumab tienen tasas de respuesta superiores en comparación con el placebo en el punto final primario medido después de un ciclo de tratamiento en la semana 12. Sorprendentemente, la mejor respuesta al tratamiento con epratuzumab se consiguió con una dosis y un régimen de dosificación particulares. La dosis y el régimen de dosificación más eficaz no requirieron la dosis acumulada más alta ensayada de 3600 mg, sino sólo la dosis acumulada de 2400 mg. Ambos regímenes de dosificación, 4 veces 600 mg una vez cada semana y 2 veces 1200 mg una vez cada dos semanas, mostraron significativamente mayor eficacia en comparación con los otros grupos del estudio. Sin embargo, dosis acumuladas tan bajas como 200 mg mostraron eficacia en el ensayo.

El mejor efecto en términos de respuesta en pacientes con SLE activo se logró con 4 veces 600 mg de epratuzumab una vez cada semana de dosificación en un ciclo de tratamiento de 12 semanas.

A fin de que la presente invención pueda entenderse más fácilmente, ciertos términos se van a definir primero.

El término "dosificación", como se usa en este documento, se refiere a la administración de una sustancia (por ejemplo, epratuzumab), o una composición farmacéutica que comprende la misma, para lograr un objetivo terapéutico (por ejemplo, el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria).

La expresión "dosis acumulativa", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad total de epratuzumab administrada durante un período definido, tal como durante un ciclo de tratamiento de 12 semanas.

La expresión "una vez cada semana", como se usa en el presente documento, en relación con el tratamiento, la administración o la dosificación de epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, se refiere a la administración de epratuzumab o dicha composición cada 5, 6 o preferiblemente 7 días.

La expresión "una vez cada dos semanas", como se usa en el presente documento, en relación con el tratamiento, la administración o la dosificación de epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, se refiere a la administración de epratuzumab o dicha composición cada 9-19 días, más preferiblemente, cada 11-17 días, incluso más preferiblemente, cada 13-15 días, y más preferiblemente, cada 14 días. El régimen de dosificación de la administración una vez cada dos semanas no se pretende que incluya el régimen de dosificación de la administración una vez cada semana.

La expresión "ciclo de tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al período en el que epratuzumab se administra seguido por un período sin administración de epratuzumab. Típicamente, en un ciclo de tratamiento de 12 semanas epratuzumab se administra a un sujeto humano en necesidad de tratamiento en las primeras 4 semanas del ciclo de tratamiento de 12 semanas [por ejemplo, una vez por semana durante 4 veces (es decir, 4 administraciones con una administración una vez una vez a la semana durante las primeras 4 semanas) o una vez cada dos semanas (es decir, 2 administraciones con una administración una vez cada dos semanas durante las primeras 4 semanas)] seguido de las últimas 8 semanas del ciclo de tratamiento sin ninguna administración de epratuzumab.

El término "epratuzumab", como se usa en el presente documento, se refiere al anticuerpo humanizado conocido en la técnica bajo el nombre común internacional (INN) epratuzumab y descrito en la Patente de Estados Unidos N°

5.789.554 como LL2 humanizado. Epratuzumab tiene cadenas ligeras que tienen la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 1 y cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO:2.

La expresión "puntuación BILAG" o "índice BILAG" hace referencia a la puntuación y al índice del Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas, respectivamente. El índice BILAG se utilizó para evaluar la eficacia del tratamiento en pacientes con SLE en el estudio SL0007. Es un índice exhaustivo para medir la actividad del LES. La versión 2004 del índice BILAG se utilizó para los estudios (Eisenberg, 2009; Isenberg et al., 2005). Esta versión consta de 86 preguntas en 8 sistemas de órganos (general, mucocutáneo, neurológico, musculoesquelético, cardiovascular y respiratorio, vasculitis, renal y hematológico). Algunas de las preguntas se basaron en la historia del paciente, algunas en los hallazgos del examen, y otras en los resultados de laboratorio. Cada puntuación del sistema de órganos varía de E a A, siendo A la actividad de la enfermedad más grave. Las interpretaciones de las puntuaciones del sistema de órganos son las siguientes: A ("Activo") = enfermedad severamente activa (suficiente como para requerir tratamiento modificador de la enfermedad, por ejemplo, mayor que 20 mg/día de prednisona, inmunosupresores, citotóxicos); B ("Cuidados") = enfermedad moderadamente activa (sólo requiere tratamiento sintomático, por ejemplo, menor o igual a 20 mg/día de prednisona o fármacos contra la malaria); C ("Satisfecho") = enfermedad estable leve (sin indicación para cambios en el tratamiento); D = enfermedad activa anterior - pero nada actualmente; E = sin actividad de enfermedad previa. Cuando las puntuaciones alfabéticas del sistema de órganos BILAG se convierten en valores numéricos y se suman (utilizando la regla de que cada BILAG A = 9, cada BILAG B = 3, cada BILAG C = 1, y cada BILAG D o E vale 0), esto se conoce como puntuación total BILAG.

La expresión "puntuación SLEDAI" o "índice SLEDAI se refiere a la puntuación/índice de la actividad de la enfermedad del lupus sistémico eritematoso, respectivamente (Hawker et al., 1993).

La expresión "enfermedad(es) autoinmune(s)" o "enfermedad(es) inflamatoria(s)", como se usan en este documento, se refiere a enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias en las que están implicadas células B en la fisiopatología y/o los síntomas de la enfermedad. Tales enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias también pueden ser denominadas enfermedades autoinmunes mediadas por células B o enfermedades inflamatorias: se ha implicado a las células B en el desempeño de un papel en la fisiopatología de una variedad de enfermedades autoinmunes o inflamatorias (Browning, 2006; Browning, 2006). Por ejemplo, las enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias incluyen, pero no se limitan a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis asociada a ANCA, síndrome antifosfolípido, trombocitopenia idiopática, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía inmune crónica, tiroiditis autoinmune, diabetes tipo I, enfermedad de Addison, glomerulonefropatía membranosa, enfermedad de Goodpasture, gastritis autoinmune, anemia perniciosa, pemphigus vulgaris, cirrosis biliar primaria, dermatomiositis y polimiositis, miastenia gravis, enfermedad celíaca, nefropatía de inmunoglobulina A, la púrpura de Henoch-Schönlein, rechazo crónico del injerto, dermatitis atópica, asma, alergia, esclerosis sistémica, la esclerosis múltiple, neuroborreliosis Lyme, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar intersticial.

En la primera realización, la invención se refiere a epratuzumab para su uso en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (SLE) en el que epratuzumab se administra intravenosamente en una dosis particular fijada de 600 mg una vez cada semana por 4 veces en un ciclo de tratamiento de 12 semanas, y en el que epratuzumab se administra en más de un ciclo de tratamiento de 12 semanas.

En otra realización, la invención se refiere a epratuzumab para su uso en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (SLE) de acuerdo con la primera realización, en la que epratuzumab es para una administración a una concentración de 10 mg/ml de epratuzumab.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria en el que epratuzumab es para la administración en una cantidad de 400 a 800 mg una vez a la semana por 4 veces en un ciclo de tratamiento de 4 a 20 semanas, preferiblemente de 8 a 16 semanas, por ejemplo 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 semanas, y más preferiblemente 12 semanas.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración en una cantidad de 500 a 700 mg.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración en una cantidad de 550 a 650 mg.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración en una cantidad de 1000 a 1400 mg una vez cada dos semanas por

2 veces en un ciclo de tratamiento de 4 a 20 semanas, preferiblemente de 8 a 16 semanas, por ejemplo de 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 semanas, y más preferiblemente 12 semanas.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración en una cantidad de 1100 a 1300 mg.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración en una cantidad de 1150 a 1250 mg.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración en una cantidad de 1200 mg.

El tratamiento de los trastornos crónicos, tales como enfermedades inflamatorias y autoinmunes, incluyendo lupus eritematoso sistémico, puede implicar la repetición de ciclos de tratamiento. Los ciclos de tratamiento pueden repetirse, por ejemplo, durante varios años; p.ej. ciclos de tratamiento de 12 semanas como los descritos en este documento pueden repetirse tal como el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y autoinmune.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración en más de un ciclo de tratamiento de 4 a 20 semanas, preferiblemente de 8 a 16 semanas, y más preferiblemente de 12 semanas.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración intravenosa.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración a una concentración de 8 a 12 mg/ml, preferiblemente de 9 a 11 mg/ml y preferiblemente 10 mg/ml de epratuzumab.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración subcutánea.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración intramuscular.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que la enfermedad es artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren o vasculitis.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración en al menos 2 ciclos de tratamiento de 10 a 14 semanas, preferiblemente de 12 semanas. Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para la administración en 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 20, 30, 40, 50 o más ciclos de tratamiento, incluyendo una repetición permanente de los ciclos de tratamiento como se describe en este documento.

Además se describe en este documento una invención que se refiere a epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria que comprende administrar epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración una vez a la semana o una vez cada dos semanas a una dosis acumulativa de 2400 mg de epratuzumab en un ciclo de tratamiento de 4 a 20 semanas, preferiblemente de 8 a 16 semanas, por ejemplo de 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 semanas, y más preferiblemente de 12 semanas.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración una vez a la semana a una dosis de 600 mg de epratuzumab o una vez cada dos semanas a una dosis de 1200 mg de epratuzumab.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que la enfermedad autoinmune o inflamatoria es artritis reumatoide, SLE, síndrome de Sjögren o vasculitis.

- 5 Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria como se describe en este documento, en el que epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, es para la administración en más de un ciclo de tratamiento de 4 a 20 semanas, preferiblemente de 8 a 16 semanas, por ejemplo de 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 semanas, y más preferiblemente de 12 semanas.

- 10 Además se describe en este documento un kit que comprende epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, en una cantidad como la descrita en este documento, e instrucciones para dosificar epratuzumab como se describe en este documento, respectivamente.

Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria, en particular artritis reumatoide, SLE, síndrome de Sjögren, vasculitis en combinación con otros compuestos activos.

- 15 Además se describe en este documento la incorporación de compuestos activos adicionales en la composición que comprende epratuzumab de acuerdo con la invención. Además se describe en este documento la coformulación y/o la coadministración de epratuzumab con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, epratuzumab puede coformularse y/o coadministrarse con un corticosteroide, un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE), cloroquina, hidroxiclороquina, metotrexato, leflunomida, azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, clorambucil, y ciclosporina, micofenolato mofetil, un antagonista de CD20, tal como rituximab, ocrelizumab, veltuzumab o ofatumumab, abatacept, un antagonista de TNF, tales como etanercept, tacrolimus, dehidroepiandrosterona, lenalidomida, un antagonista de CD40, tales como anticuerpos anti-CD40L, abetimus de sodio y/o belimumab.

- 25 Además se describe en este documento epratuzumab, o una composición que comprende el mismo, para uso como se describe en este documento en combinación con uno o más de los agentes terapéuticos anteriores. Tales terapias de combinación pueden utilizar ventajosamente dosis más bajas de los agentes terapéuticos administrados, evitando así posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias.

- 30 Epratuzumab para su uso como se describe en este documento se puede derivatizar o unir a otra molécula funcional (por ejemplo, una toxina o radionúclido). Por consiguiente, los anticuerpos y porciones de anticuerpo de la invención pretenden incluir formas derivatizadas y modificadas de otra forma de epratuzumab descritas en este documento. Por ejemplo, el epratuzumab puede unirse funcionalmente (mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra manera) a una o más entidades moleculares, tal como un agente detectable, un agente citotóxico, un agente farmacéutico, y/o una proteína o péptido que pueda mediar la asociación de epratuzumab con otra molécula (tal como una región núcleo de estreptavidina o un marcador de polihistidina).

- 35 El epratuzumab para su uso como se describe en este documento se conjuga opcionalmente a otro agente, tal como un agente citotóxico (por ejemplo, una toxina tal como toxina de la difteria, maitansina, maitansinoide, doxorubicina, caliqueamicina, ozogamicina, auristatina, un derivado de auristatina (por ejemplo, monometil auristatina), exotoxina de Pseudomonas, ricina, cadena A de ricina, brin, abrina, lectina de muérdago, modicina, proteína antiviral de fitolaca, PAP, saporina, la briodina 1, bouganina, gelonina, o alfa-sarcina), un radionúclido (por ejemplo, escandio-47, cobre-64, cobre-67, galio-67, itrio-90, itrio-91, paladio-103, rodio-105, indio-111, estaño 117, yodo-125, yodo-131, samario-153, disprosio-166, holmio-166, yterbio-175, renio-186, renio-188, lutecio-177, iridio-192, osmio-194, oro-198 o bismuto 213) o una citoquina (por ejemplo IL-2 o TNF). El epratuzumab para uso como se describe en este documento también se puede conjugar con un agente terapéutico tal como un agente quimioterapéutico, polipéptido terapéutico, nanopartículas, liposomas o ácido nucleico terapéutico, o con un agente de visualización tal como una enzima, fluoróforo o radionúclido.

- 45 El epratuzumab se puede preparar mediante expresión recombinante de genes de cadena ligera y pesada de inmunoglobulina y en una célula huésped. Para expresar un anticuerpo de forma recombinante, una célula huésped se transfecta con uno o más vectores de expresión recombinantes que llevan fragmentos de ADN que codifican las cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulina del anticuerpo de tal forma que las cadenas ligeras y pesadas se expresan en la célula huésped y, preferiblemente, se secretan en el medio en el que las células huésped se cultivan, de cuyo medio se pueden recuperar los anticuerpos. Metodologías de ADN recombinante estándar se utilizan para obtener genes de cadena pesada y ligera de anticuerpos, incorporar estos genes en vectores de expresión recombinantes e introducir los vectores en células huésped, tales como los descritos en Sambrook, Fritsch y Maniatis (eds), Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor, N.Y., (1989), Ausubel, F. M. et al. (eds.) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates, (1989) y en la Patente de EE.UU. No. 4.816.397.

Para expresar epratuzumab, los ADN que codifican las cadenas ligeras y pesadas, obtenidos por técnicas de ADN recombinante conocidas en la técnica, se insertan en vectores de expresión tales que los genes están unidos

operativamente a las secuencias de control de transcripción y traducción. En este contexto, la expresión "unido operativamente" pretende significar que un gen de anticuerpo se une en un vector tal que las secuencias de control de la transcripción y de la traducción dentro del vector sirven su función pretendida de regular la transcripción y la traducción de los genes de epratuzumab. El vector de expresión y las secuencias de control de la expresión se eligen para ser compatibles con la célula huésped de expresión utilizada. El gen de cadena ligera epratuzumab y el gen de cadena pesada epratuzumab se pueden insertar en vectores separados o, más típicamente, ambos genes se insertan en el mismo vector de expresión. Los genes de anticuerpos se insertan en el vector de expresión por métodos convencionales (por ejemplo, la ligación de sitios de restricción complementarios en el fragmento del gen de epratuzumab y el vector, o la ligación de extremos romos si no hay sitios de restricción presentes). El vector de expresión recombinante puede codificar un péptido señal que facilite la secreción de la cadena de anticuerpo a partir de una célula huésped. El gen de la cadena del anticuerpo puede clonarse en el vector de modo que el péptido señal se una en fase al extremo amino del gen de la cadena de epratuzumab. El péptido señal puede ser un péptido señal de inmunoglobulina o un péptido señal heterólogo (es decir, un péptido señal de una proteína no inmunoglobulina).

Además de los genes de la cadena del anticuerpo de epratuzumab, los vectores de expresión recombinantes de la invención llevan secuencias reguladoras que controlan la expresión de los genes de cadena de anticuerpo en una célula huésped. La expresión "secuencia reguladora" pretende incluir promotores, potenciadores y otros elementos de control de la expresión (por ejemplo, señales de poliadenilación) que controlan la transcripción o la traducción de los genes de cadena de anticuerpo. Tales secuencias reguladoras se describen, por ejemplo, en Goeddel; Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990). Se apreciará por los expertos en la técnica que el diseño del vector de expresión, incluyendo la selección de las secuencias reguladoras puede depender de factores tales como la elección de la célula huésped a transformar, el nivel de expresión de la proteína deseada, etc. Las secuencias reguladoras preferidas para la expresión en células huésped de mamífero incluyen elementos virales que dirigen altos niveles de expresión de proteínas en células de mamíferos, tales como promotores y/o potenciadores derivados de citomegalovirus (CMV) (tales como el promotor/potenciador CMV), virus de simio 40 (SV40) (tal como el promotor/potenciador SV40), adenovirus, [por ejemplo, el promotor tardío principal de adenovirus (AdMLP)] y polioma.

Además de los genes de cadena de anticuerpo y de las secuencias reguladoras, los vectores de expresión recombinantes pueden llevar secuencias adicionales, tales como secuencias que regulen la replicación del vector en las células huésped (por ejemplo, orígenes de replicación) y genes marcadores seleccionables. El gen marcador seleccionable facilita la selección de células huésped en las que se ha introducido el vector (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 5,179,017).

Para la expresión de las cadenas ligeras y pesadas, el vector(es) de expresión que codifica las cadenas pesadas y ligeras se transfecta en una célula huésped mediante técnicas estándar. Las diversas formas del término "transfección" pretenden incluir una amplia variedad de técnicas comúnmente usadas para la introducción de ADN exógeno en una célula huésped procariota o eucariota, por ejemplo, electroporación, precipitación con fosfato de calcio, transfección DEAE-dextrano y similares. Aunque es teóricamente posible expresar los anticuerpos de la invención en cualquiera de las células huésped procarióticas o eucarióticas, la expresión de anticuerpos en células eucariotas, y más preferiblemente las células huésped de mamífero, es lo más preferido debido a que tales células eucariotas y, en particular las células de mamíferos, son más probable que se ensamblen y secreten que las células procariotas en un anticuerpo correctamente plegado e inmunológicamente activo.

Las células huésped de mamífero preferidas para expresar el epratuzumab recombinante para uso de acuerdo con los métodos de la invención incluyen ovario de hámster chino (células CHO), células de mieloma NSO, células COS y células SP2. Cuando los vectores de expresión recombinantes que codifican genes de anticuerpos se introducen en células huésped de mamífero, los anticuerpos se producen cultivando las células huésped durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células huésped o, más preferiblemente, la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo en el que se cultiva las células huésped. Los anticuerpos se pueden recuperar del medio de cultivo utilizando métodos de purificación de proteínas convencionales.

En un sistema preferido para la expresión recombinante de epratuzumab, un vector de expresión recombinante que codifica tanto la cadena pesada del anticuerpo como la cadena ligera del anticuerpo se introduce en células dhfr-CHO por la transfección mediada por fosfato de calcio. Dentro del vector de expresión recombinante, los genes de las cadenas pesada y ligera de anticuerpos son cada uno unido operativamente a elementos reguladores del promotor CMV/potenciador AdMLP para conducir a altos niveles de la transcripción de los genes. El vector de expresión recombinante también lleva un gen DHFR, que permite la selección de células CHO que han sido transfectadas con el vector usando selección/amplificación de metotrexato. Las células huésped transformantes seleccionadas son cultivadas para permitir la expresión de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo y el anticuerpo intacto se recupera del medio de cultivo. Se utilizan técnicas de biología molecular estándar para preparar el vector de expresión recombinante, transfectar las células huésped, seleccionar los transformantes, cultivar las células hospedadoras y recuperar el anticuerpo del medio de cultivo.

Las composiciones preferidas adecuadas para la administración a un sujeto humano para los usos descritos en este documento comprenden epratuzumab y un vehículo, excipiente, o estabilizador farmacéuticamente aceptable. Como

se usa en este documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares que son fisiológicamente compatibles y son adecuados para la administración a un sujeto para los usos descritos en este documento. Los vehículos, excipientes o estabilizantes no son tóxicos para los receptores a las dosis y las concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato, y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo el ácido ascórbico y la metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol de butilo o bencilo; alquil-parabenos tales como metil- o propil-parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); péptidos de bajo peso molecular (no más de aproximadamente 10 residuos de aminoácidos; proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como el sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN, PLURONICS o polietilenglicol.

Las composiciones terapéuticas típicamente deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse en forma de solución o liofilizado.

El epratuzumab se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades autoinmunes o inflamatorias con la dosis y de acuerdo con el régimen de dosificación descrito en este documento, en particular la artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas, psoriasis, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis, alergia, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, uveítis autoinmune y síndrome nefrótico.

Se pretende que "lo que comprende" en el contexto de la presente memoria descriptiva represente lo que incluya.

La invención se describirá mediante la referencia a los siguientes ejemplos, que son meramente ilustrativos y no se deben considerar limitantes del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

Tratamiento de pacientes con LES con enfermedad activa en un estudio con intervalo de régimen de dosis y dosis en fase clínica IIb aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de la seguridad y eficacia de epratuzumab.

En este estudio, 189 pacientes con SLE activo fueron tratados con epratuzumab de acuerdo con el siguiente esquema. 38 pacientes fueron tratados con placebo.

Número de pacientes	
38	Placebo (PBS) por vía i.v. en las semanas 0, 1, 2 & 3
39	dosis acumulativa de epratuzumab de 200 mg (i.v. 100 mg en las semanas 0 y 2; placebo en las semanas 1 y 3)
38	dosis acumulativa de epratuzumab 800 mg (400 mg i.v. en las semanas 0 y 2, el placebo en la semana 1 y 3)
37	dosis acumulativa de epratuzumab 2400 mg (i.v. 1200 mg en las semanas 0 y 2, el placebo en la semana 1 y 3)
37	dosis acumulativa de epratuzumab 2400 mg (600 mg* por vía intravenosa en las semanas 0, 1, 2, y 3)
38	dosis acumulativa de epratuzumab 3600 mg (i.v. 1800 mg en las semanas 0 y 2, el placebo en la semana 1 y 3)

Epratuzumab fue producido en una línea celular de mamífero (células SP2/0 de mieloma) transfectada con un vector que contenía la secuencia del anticuerpo humanizado. Las células productoras del anticuerpo se cultivaron en suspensión en un biorreactor controlado. Se recogieron las células y el anticuerpo se purificó usando una serie de etapas de cromatografía. El proceso de purificación incluye múltiples etapas de inactivación y eliminación para asegurar la ausencia de contaminación viral, retroviral, y bacteriana. El epratuzumab fue formulado en fosfato de sodio 0,04 M- cloruro de sodio 0,15 M, pH 7,4, tampón con 0,075% de polisorbato 80. El epratuzumab se utilizó

como una formulación líquida estéril, transparente, incolora sin conservantes en viales a una concentración de proteína de 9 a 11 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato (PBS) con 0,075% de polisorbato 80 en forma de dosis de un solo uso.

- 5 El epratuzumab se administró por vía intravenosa (i.v.) como una infusión lenta (≤ 1 hora). El epratuzumab no debe ser administrado como un bolo. La velocidad de infusión puede ser ralentizada, interrumpida, o terminada, si se observan reacciones adversas durante la infusión, según se considere apropiado por el médico tratante.

Los pacientes que participaron en este estudio tenían una puntuación media de actividad de la enfermedad (puntuación total BILAG [donde A = 9] de 15,2 y una media de puntuación de SLEDAI de 14,8. 70% de los pacientes tenían enfermedad SLE activa grave y el 30% tenían enfermedad LES activa moderada en la línea de base.

- 10 El criterio de valoración clínica del estudio SL0007 fue la respuesta determinada por el índice de respuesta combinada en la semana 12 del estudio. Todos los siguientes criterios necesarios deben cumplirse para respondedores de acuerdo con el índice de respuesta combinada:

- Mejora BILAG: Todas las puntuaciones BILAG "A" (sistemas de órganos graves) al inicio del estudio necesitadas de mejorar para puntuar "B", "C", o "D" y todas las puntuaciones BILAG "B" (sistemas de órganos moderados) al inicio del estudio necesitadas de mejorar para puntuar "C" o "D".

- Sin empeoramiento BILAG: Ninguna puntuación BILAG debe empeorar en otros sistemas de órganos de tal manera que no haya nuevas puntuaciones BILAG "A" o dos nuevas puntuaciones BILAG "B".

- Ningún empeoramiento de la puntuación total SLEDAI es permitido en comparación con el inicio del estudio.

- 20 • Ningún empeoramiento en la evaluación de la actividad de la enfermedad global del médico se permitió definirse en menos de 10% de empeoramiento en 100 mm VAS comparado con el ingreso al estudio.

No puede haber fracasos de tratamiento que incluyan pacientes que añadan o aumenten la dosis de inmunosupresores o antipalúdicos, o aumenten los corticosteroides sobre el nivel del tratamiento básico o el nivel de reducción.

- 25 Todos los grupos de tratamiento con epratuzumab tienen tasas de respuesta superiores en comparación con el placebo en el punto final primario medido en la semana 12. Clínicamente se logró una diferencia de tratamiento significativo frente al placebo, para ambos grupos de dosis acumulativa de epratuzumab 2400 mg (600 mg una vez cada semana y 1200 mg una vez cada dos semanas). 2400 mg administrado como 4 dosis una vez cada semana aparece generalmente superior a 2400 mg administrados en 2 dosis divididas una vez cada dos semanas. Los dos
- 30 grupos de dosis baja de epratuzumab de 200 mg, 800 mg, y la más alta dosis de 3600 mg no mostraron una diferencia clínicamente significativa de la tasa de respuesta frente al placebo, epratuzumab fue bien tolerado y no fueron identificadas nuevas señales de seguridad significativas entre los datos de los eventos adversos. El tratamiento con epratuzumab dio lugar a una incidencia similar de eventos adversos, reacciones a la infusión, y efectos adversos graves e infecciones en comparación con el placebo. Además, se detectó una baja incidencia de anticuerpos humanos contra epratuzumab (3 de cada 187 pacientes expuestos mostraron un anticuerpo anti-
- 35 humano humano frente a epratuzumab durante la fase de tratamiento del estudio).

Referencias

- Anolik JH, Aringer M. (2005). New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies, *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Oct;19(5):859-78.
- 40 Browning, J.L. (2006). B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov* 5, 564-576.
- Dörner T, Goldenberg DM (2007). Targeting CD22 as a strategy for treating systemic autoimmune diseases, *Ther Clin Risk Manag*. Oct;3(5):953-9
- Dörner T, Kaufmann J, Wegener WA, Teoh N, Goldenberg DM, Burmester GR. (2006) Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy or systemic lupus erythematosus, *Arthritis Res Ther*.8(3):R74
- 45 Eisenberg, R. (2009). Why can't we find a new treatment for SLE? *J Autoimmun*. 32, 223-230.
- Hawker, G., Gabriel, S., Bombardier, C., Goldsmith, C., Caron, D., and Gladman, D. (1993). A reliability study of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 20, 657-660.
- 50 Isenberg, D.A., Rahman, A., Allen, E., Farewell, V., Akil, M., Bruce, I.N., D'Cruz, D., Griffiths, B., Khamashta, M., Maddison, P., McHugh, N., Snaith, M., Teh, L.S., Yee, C.S., Zoma, A., and Gordon, C. (2005). BILAG 2004. Development

and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 44, 902-906.

5 Leung,S.O., Goldenberg,D.M., Dion,A.S., Pellegrini,M.C., Shevitz,J., Shih,L.B., and Hansen,H.J. (1995). Construction and characterization of a humanized, internalizing, B-cell (CD22)-specific, leukemia/lymphoma antibody, LL2. *Mol Immunol* 32, 1413-1427.

Leung,S.O., Shevitz,J., Pellegrini,M.C., Dion,A.S., Shih,L.B., Goldenberg,D.M., and Hansen,H.J. (1994). Chimerization of LL2, a rapidly internalizing antibody specific for B cell lymphoma. *Hybridoma* 13, 469-476.

Pawlak-Byczkowska,E.J., Hansen,H.J., Dion,A.S., and Goldenberg,D.M. (1989). Two new monoclonal antibodies, EPB-1 y EPB-2, reactive with human lymphoma. *Cancer Res* 49, 4568-4577.

10 Steinfeld,S.D., Tant,L., Burmester,G.R., Teoh,N.K., Wegener,W.A., Goldenberg,D.M., and Pradier,O. (2006). Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 8, R129.

Steinfeld,S.D. and Youinou,P. (2006). Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in autoimmune diseases. *Expert Opin Biol Ther* 6, 943-949.

15

Lista de secuencias

<110> UCB PHARMA SA

5 <120> TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES E INFLAMATORIAS

<130> B0069 WO

<150> US 61/243.797

10 <151> 2009-09-18

<160> 2

<170> Patent In version 3.5

15 <210> 1

<211> 219

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Cadena ligera de epratuzumab

<400> 1

25 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ala Asn His Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Gln Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

ES 2 608 661 T3

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 2

<211> 446

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de epratuzumab

10

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Phe Cys
85 90 95

ES 2 608 661 T3

Ala	Arg	Arg	Asp	Ile	Thr	Thr	Phe	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val			
			100					105					110					
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala			
		115					120					125						
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu			
	130					135					140							
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly			
145					150					155					160			
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser			
				165					170					175				
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu			
			180					185					190					
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr			
		195					200					205						
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr			
	210					215					220							
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe			
225					230					235					240			
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro			
				245					250					255				
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val			
			260					265					270					
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr			
		275					280					285						
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val			
	290					295					300							
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys			
305					310					315					320			

ES 2 608 661 T3

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Epratuzumab para uso en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (SLE) en el que epratuzumab se administra intravenosamente en una dosis fijada particular de 600 mg una vez a la semana por 4 veces a una dosis acumulativa de 2400 mg de epratuzumab en un ciclo de tratamiento de 12 semanas, y en el que epratuzumab se administra en más de un ciclo de tratamiento de 12 semanas.
- 2.** Epratuzumab de acuerdo con la reivindicación 1, en el que epratuzumab es para la administración en una composición a una concentración de 10 mg/ml.

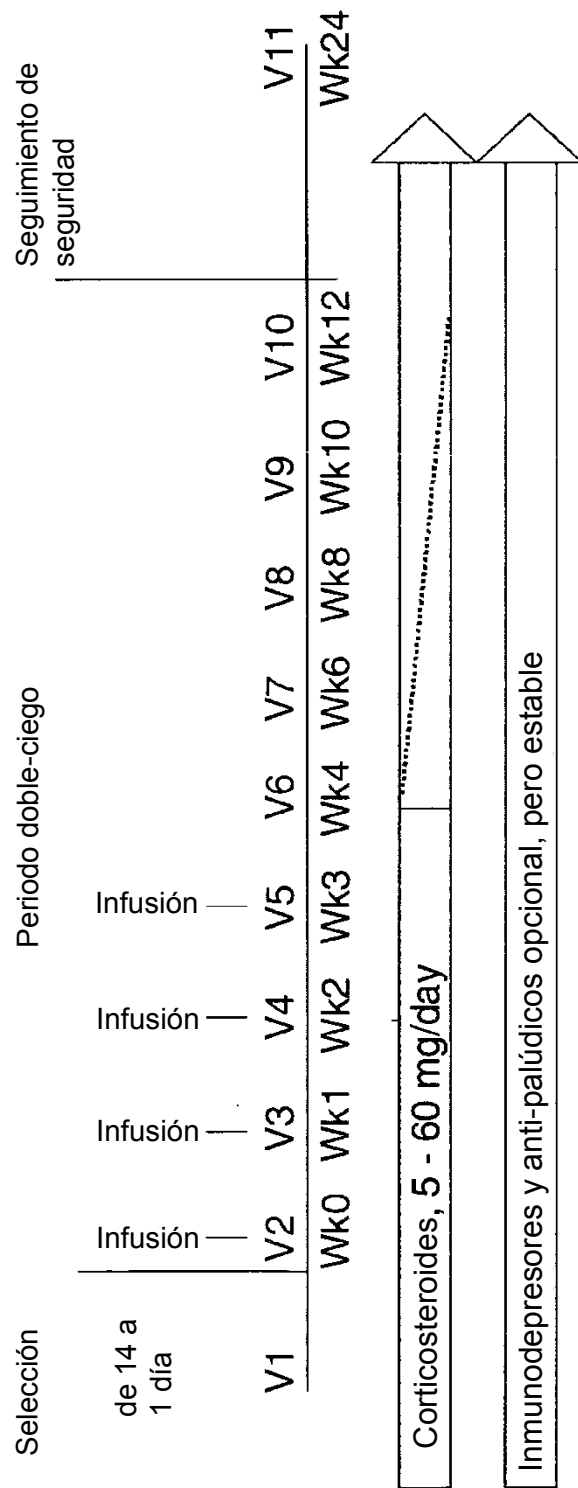
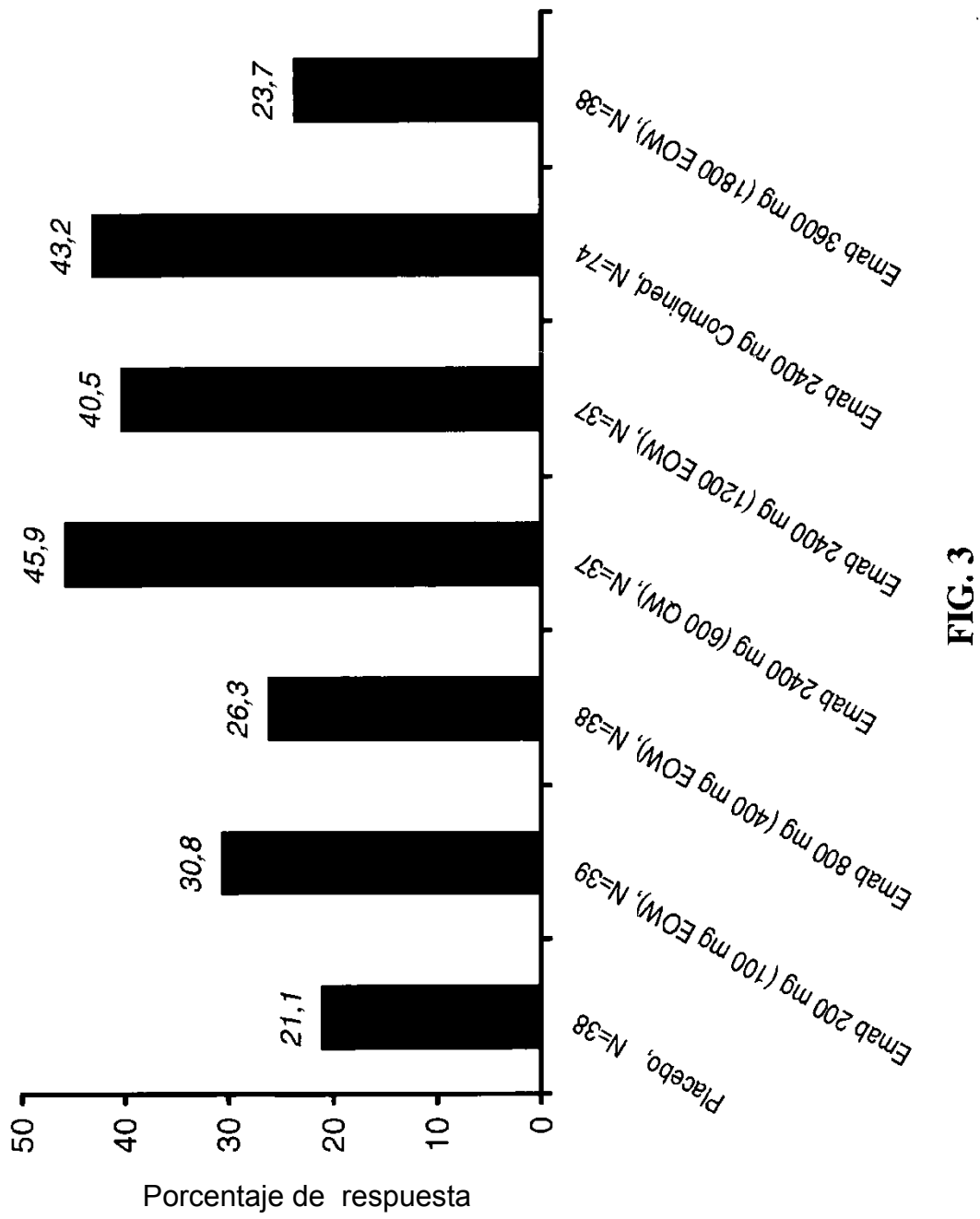


FIG. 1

	Placebo	Epratuzumab 200 mg (100 mg Bi-semanal)	Epratuzumab 800 mg (400 mg Bi-semanal)	Epratuzumab 2400 mg (600 mg semanal)	Epratuzumab 2400mg (1200 mg Bi-semanal)	Epratuzumab 3600 mg (1800 mg Bi-semanal)
Pacientes	38	39	38	37	37	38
Visita 10, Semana 12, Tasa de responder ^b	8 21,1%	12 30,8%	10 26,3%	17 45,9%	15 40,5%	9 23,7%
Diferencia de respuesta Tasa comparada con placebo		9,7	5,3	24,9	19,5	2,6
95% CI		-9,7, 29,2	-13,8, 24,3	4,3, 45,5	-1, 39,9	-16,1, 21,4

FIG. 2



	Placebo N=38	Epratuzumab 200 mg (100 mg Bi-semanal) N=39	Epratuzumab 800 mg (400 mg Bi-semanal) N=38	Epratuzumab 2400 mg (600 mg semanal) N=37	Epratuzumab 2400mg (1200 mg Bi-semanal) N=37	Epratuzumab 3600 mg (1800 mg Bi-semanal) N=38
Respondedor	8 (21,1%)	12 (30,8%)	10 (26,3%)	17 (45,9%)	15 (40,5%)	9 (23,7%)
Tasa de respondedor						
P-valor (prueba global)	0,148					
Razón de momios vs. placebo		1,65	1,34	3,17	2,57	1,16
95% CI		0,59, 4,66	0,46, 3,87	1,14, 8,79	0,92, 7,12	0,39, 3,42
Efecto dosis OR	1,01					
95%CI	0,97,1,06					

FIG. 4

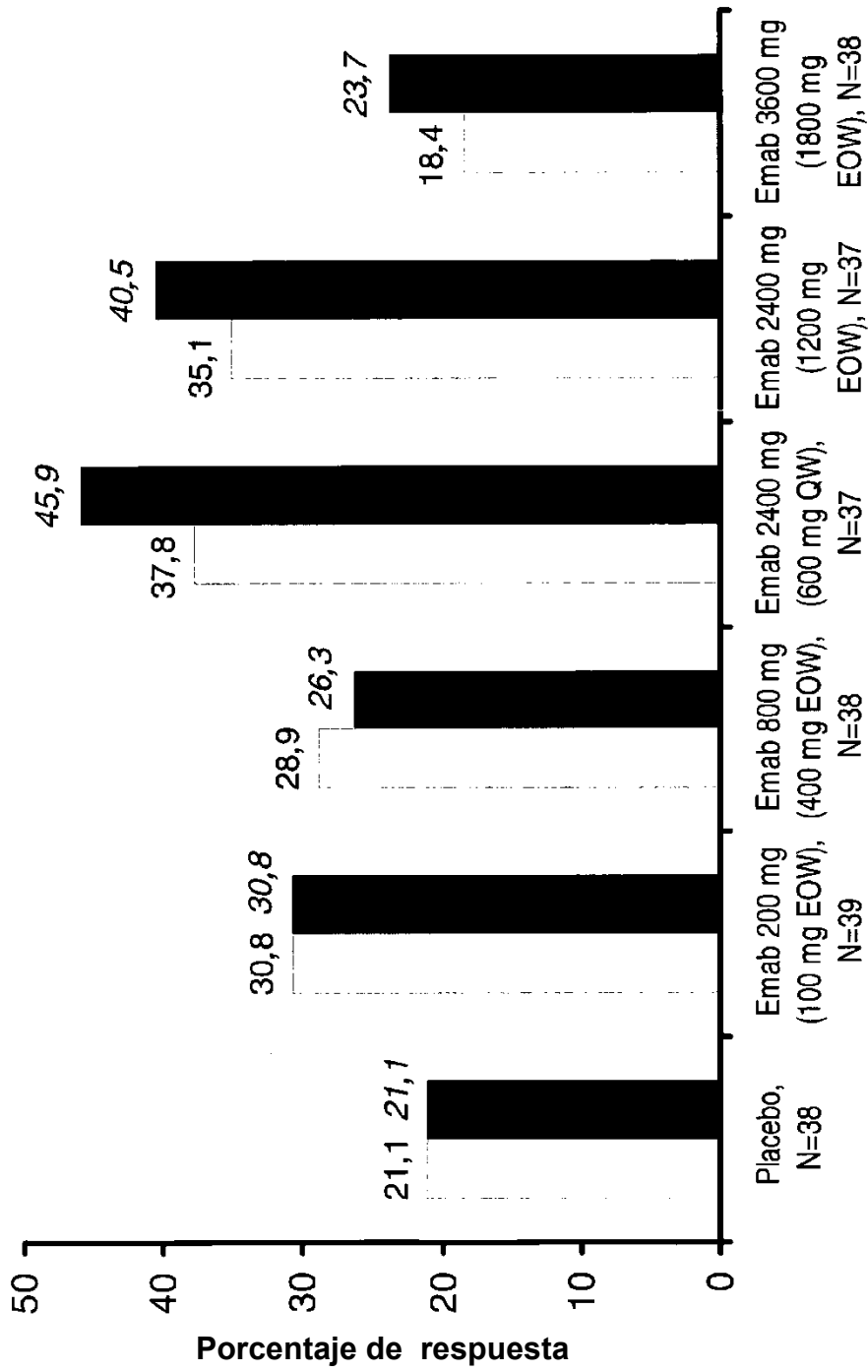


FIG. 5

	Placebo N=38	Epratuzumab 200 mg (100 mg Bi-semanal) N=39	Epratuzumab 800 mg (400 mg Bi-semanal) N=38	Epratuzumab 2400 mg (600 mg semanal) N=37	Epratuzumab 2400mg (1200 mg Bi-semanal) N=37	Epratuzumab 3600 mg (1800 mg Bi-semanal) N=39
Visita, 10 Semana 12	8/38	12/39	12/38	18/37	15/37	9/38
Tasa de respondedor	21,1%	30,8%	31,6%	48,6%	40,5%	23,7%
P-valor (prueba global)	0,125					
Razón de momios vs. placebo		1,67	1,72	3,51	2,54	1,16
95% CI		0,59, 4,69	0,61, 4,87	1,27, 9,72	0,92, 7,05	0,39, 3,42

FIG. 6

	Placebo	Epratuzumab 200 mg (100 mg Bi-semanal)	Epratuzumab 800 mg (400 mg Bi-semanal)	Epratuzumab 2400 mg (600 mg semanal)	Epratuzumab 2400mg (1200 mg Bi-semanal)	Epratuzumab 3600 mg (1800 mg Bi-semanal)
Pacientes	38	39	38	37	37	38
Visita 8 Semana 8 P-valor (prueba global)	9/37 24,3%	12/35 34,3%	12/33 36,4%	15/30 50,0%	14/35 40,0%	8/36 22,2%
Visita 10, Semana 12	11/36 30,6%	12/33 36,4%	11/32 34,4%	18/29 62,1%	15/34 44,1%	10/35 28,6%
Fin del tratamiento LOCF	11/38 28,9%	13/39 33,3%	13/38 34,2%	19/37 51,4%	15/37 40,5%	10/38 26,3%

FIG. 7

	Placebo N=38	Epratuzumab 200 mg (100 mg Bi-semanal) N=39	Epratuzumab 800 mg Bi-semanal (400 mg biweekly) N=38	Epratuzumab 2400 mg semanal (600 mg weekly) N=37	Epratuzumab 2400mg Bi-semanal (1200 mg biweekly) N=37	Epratuzumab 3600 mg Bi-semanal (1800 mg biweekly) N=39
Semana 12 CFB	-5,4	-4,3	-4,8	-9,0	-6,1	-4,9
Diferencia con el placebo		1,1	0,6	-3,6	-0,8	0,5
P-valor		0,401 (-1,4, 3,6)	0,652 (-2,0, 3,1)	0,008 (-6,2, -0,9)	0,554 (-3,3, 1,8)	0,710 (-2,0, 3,0)

FIG. 8

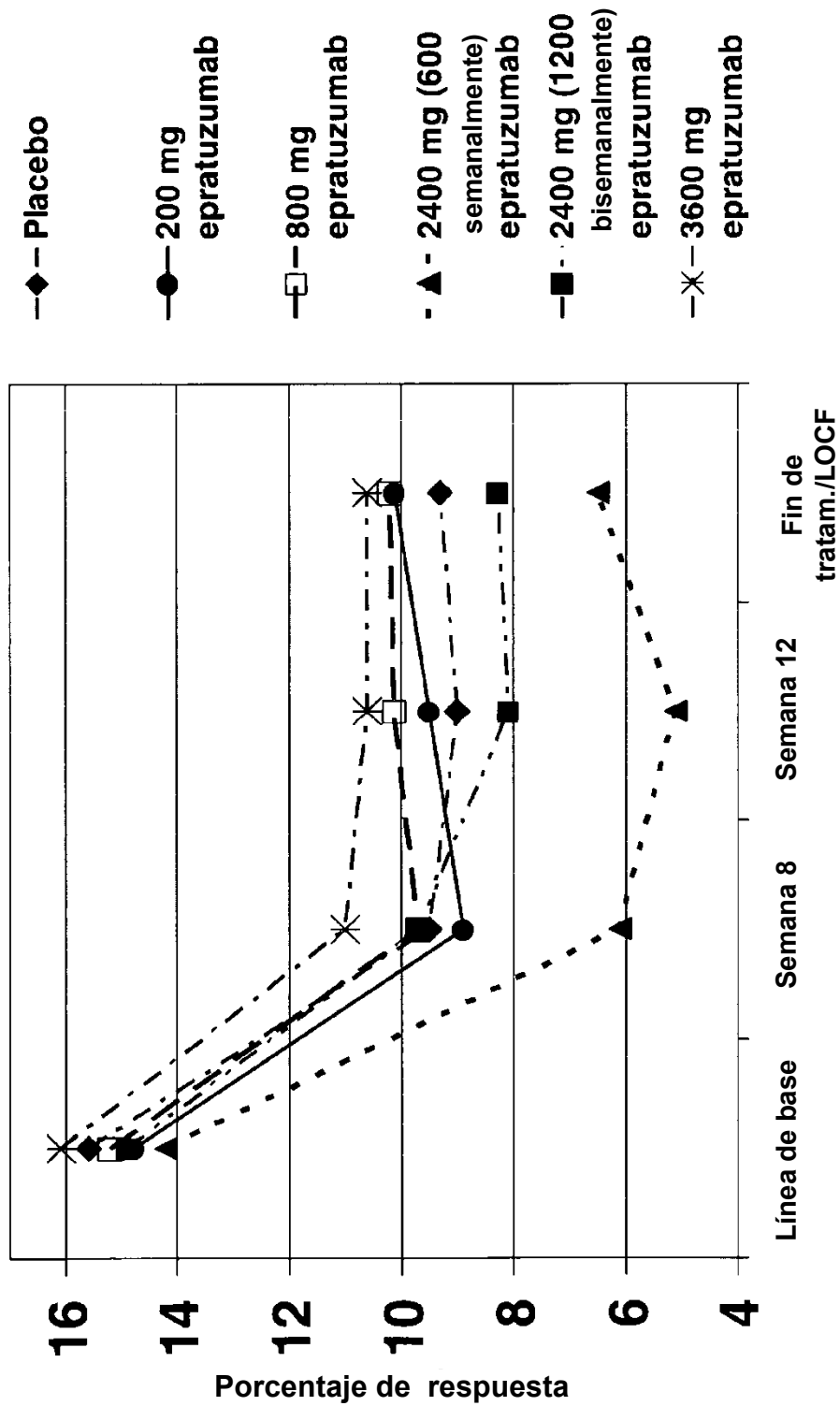


FIG. 9

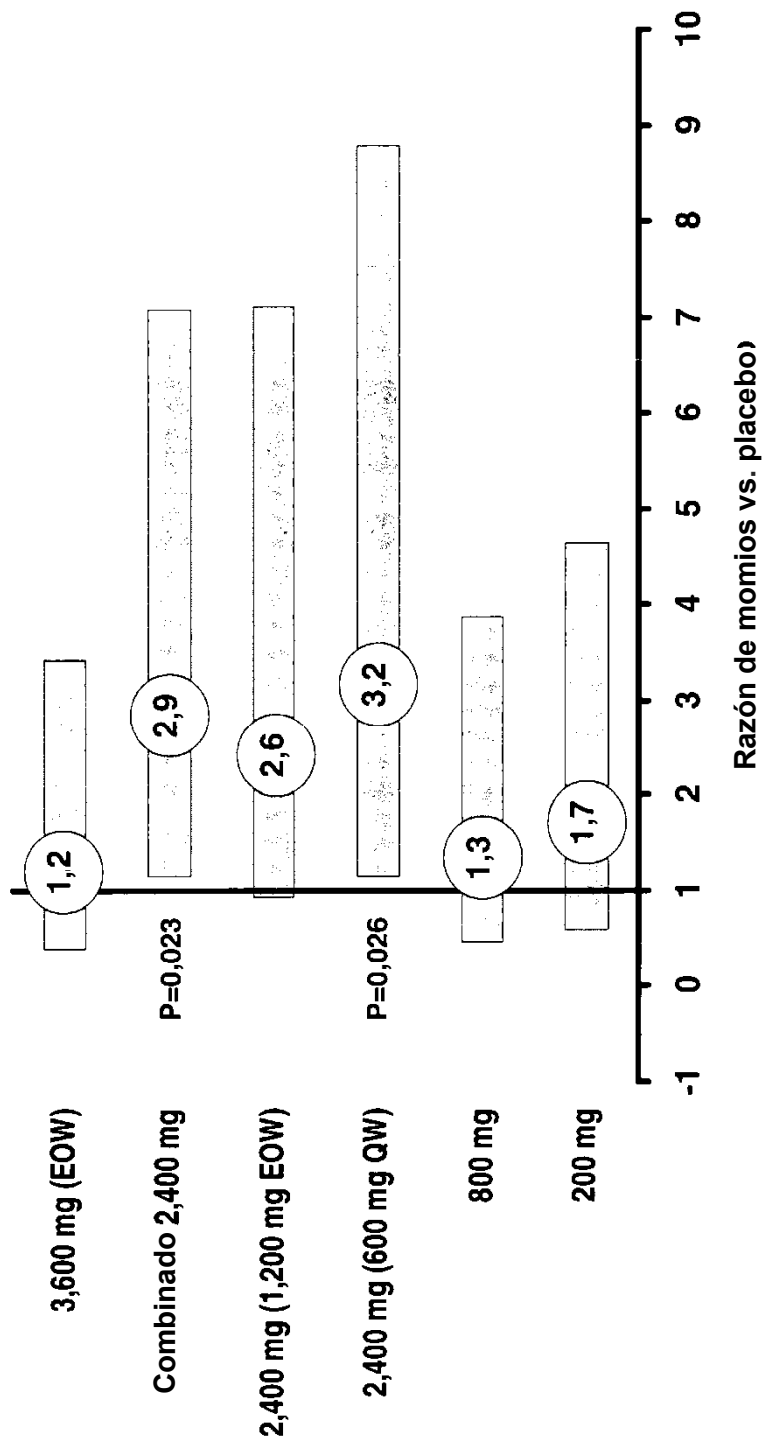


FIG. 10

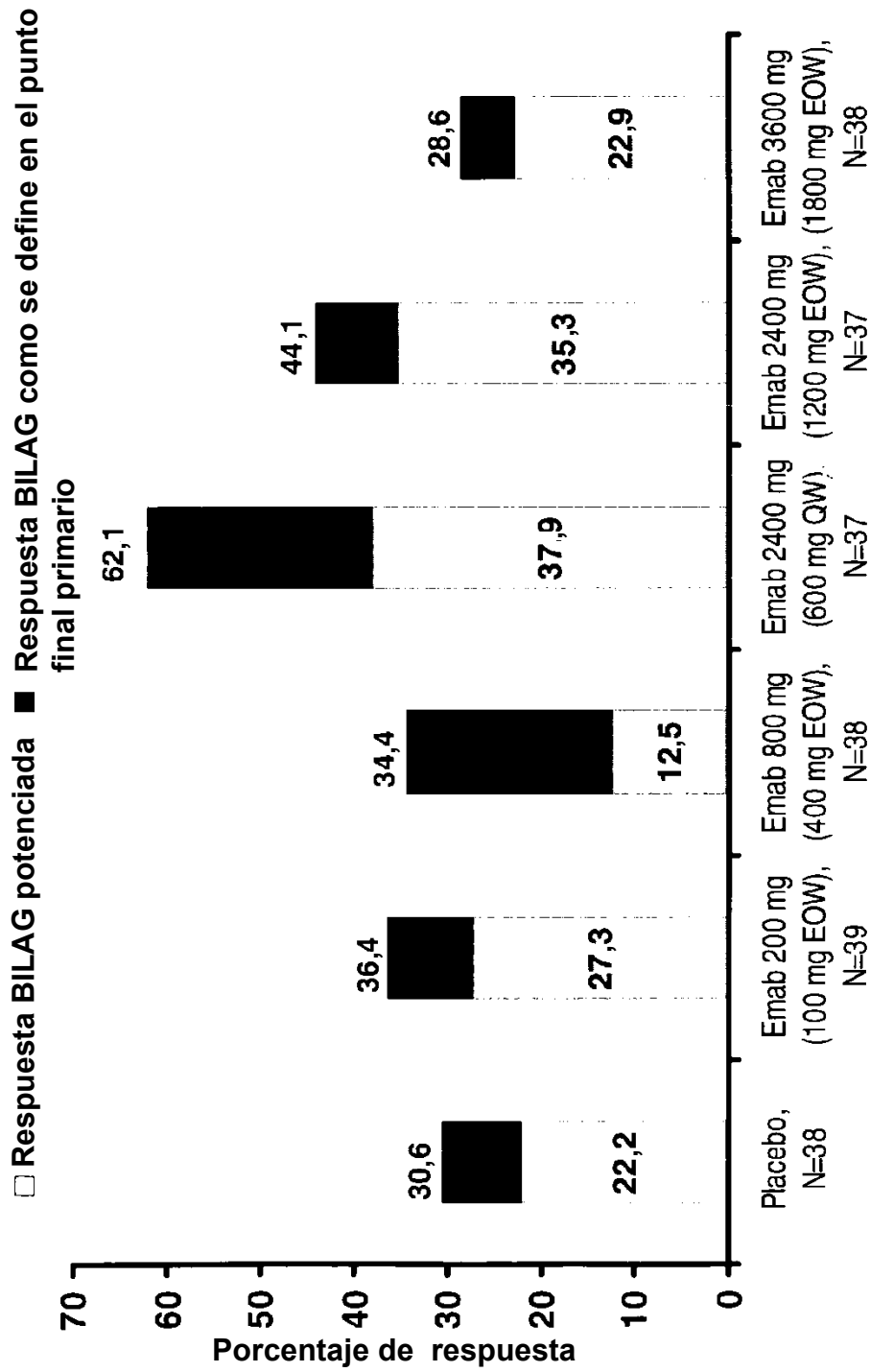


FIG. 11

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMSCKSSQSVLYSANHKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSR
FSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCHQYLSSWTFGGGTKVQIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSPVTKSFNRGEC

FIG. 12

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWLHWVRQAPGQGLEWIGYINPRNDYTEYNQNFKDK
ATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAIFYFCARRDITTFYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
NKKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK

FIG. 13