(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 612 118**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2007** **E 11001632 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016** **EP 2359834**

(54) Título: **Tratamiento de pacientes de hemoglobinuria nocturna paroxística mediante un inhibidor del complemento**

(30) Prioridad:

15.03.2006 US 783070 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.05.2017

(73) Titular/es:

ALEXION PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
100 College Street
New Haven, CT 06510, US

(72) Inventor/es:

BELL, LEONARD y
ROTHER, RUSSELL P.

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 612 118 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 pacientes de hemoglobinuria nocturna paroxística mediante un inhibidor del complemento

Antecedentes

La hemoglobinuria nocturna paroxística (HNP) es una enfermedad hematológica adquirida que resulta de la expansión clonal de células madre hematopoyéticas con mutaciones somáticas en el gen ligado a X llamado PIG-A[1,2]. Las mutaciones en PIG-A producen un bloqueo temprano en la síntesis de anclajes de glucosilfosfatidilinositol (GPI), que se requieren para anclar muchas proteínas a la superficie celular. Consecuentemente, las células sanguíneas de HNP tienen una deficiencia parcial (tipo II) o completa (tipo III) de proteínas ancladas por GPI.

La hemolisis intravascular es una característica prominente de HNP y un resultado directo de la ausencia de la proteína reguladora del complemento anclada por GPI CD59[3,4]. En circunstancias normales, CD59 bloquea la formación del complejo terminal del complemento (también llamado el complejo de ataque a la membrana) en la superficie celular, previniendo de esta manera la lisis de eritrocitos y la activación de plaquetas[5-8]. La hemolisis intravascular excesiva o persistente en pacientes de HNP no solo produce anemia (los intervalos normales de hemoglobina son 14-18 g/dl para hombres y 12-16 g/dl para mujeres, y las personas con niveles inferiores se considera que son anémicas), sino también hemoglobinuria y secuelas clínicas relacionadas con la liberación de los contenidos de eritrocitos en la circulación: fatiga, trombosis, dolor abdominal, disfagia, disfunción eréctil, e hipertensión pulmonar[9,10,21,22]. En efecto, la calidad de vida disminuida en HNP es desproporcionada respecto al grado de anemia. Muchos pacientes de HNP dependen de transfusiones sanguíneas para mantener niveles de hemoglobina de eritrocitos adecuados. No ha habido terapias que reduzcan eficazmente la hemolisis vascular y mejoren las morbilidades clínicas asociadas en HNP.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína terminal del complemento C5[41]. En un estudio clínico abierto preliminar, de 12 semanas, en 11 pacientes de HNP, se mostró que eculizumab reducía la hemolisis intravascular y las necesidades de transfusiones[12]. Sin embargo, este estudio desenmascarado implicaba un número pequeño de pacientes sin brazo control y sin estándares de transfusión dirigidos por protocolo.

Compendio

La presente invención se caracteriza por la reivindicación.

El presente estudio de fase III, esencial, investigación clínica de eficacia y seguridad de la reducción de transfusiones, aleatorizado, multicentro, con doble enmascaramiento, controlado por placebo, usando eculizumab en hemoglobinuria nocturna paroxística (TRIUMPH), evaluó el efecto de eculizumab en la estabilización de niveles de hemoglobina y necesidades de transfusión durante 6 meses de tratamiento en una cohorte de 87 pacientes de HNP dependientes de transfusiones. También se evaluaron medidas de hemolisis intravascular y calidad de vida. Este es el primer estudio controlado con placebo de una población de pacientes de HNP para controlar la hemolisis y para diferenciar entre los efectos debido a hemolisis y los efectos debido a anemia.

Se ha descubierto sorprendentemente que ciertos aspectos de calidad de vida mejoraron inesperadamente por el tratamiento de pacientes de HNP con eculizumab. Además, estas mejoras en la calidad de vida eran independientes de la transfusión. Los aspectos mejorados incluyen, por ejemplo, estado de salud global, desempeño físico, desempeño emocional, desempeño cognitivo, desempeño de tareas cotidianas, desempeño social, fatiga, dolor, disnea, pérdida de apetito e insomnio. También se vio mejora en nausea y vómitos, diarrea, estreñimiento, y dificultades financieras, pero no alcanzaron el nivel de significación estadística. Debido a que los pacientes tratados permanecieron anémicos a lo largo de su tratamiento, fue inesperado que todas estas mejoras se hubieran visto porque se había pensado previamente como resultado de que el paciente estaba anémico. Aunque sin querer estar unido por ninguna teoría, parece que algunos de los síntomas se deban probablemente, al menos en parte, a hemolisis y liberación de hemoglobina en el torrente sanguíneo y no resultan solamente de que el paciente esté anémico. El tratamiento con eculizumab disminuye la cantidad de lisis, limitando de esta manera la liberación de hemoglobina en el torrente sanguíneo, produciendo de esta manera aparentemente las mejoras vistas en la calidad de vida de los pacientes tratados. Los resultados presentados en el presente documento indican que cualquier tratamiento que disminuye la hemolisis en un paciente producirá una mejora en la calidad de vida de dicho paciente.

Se describe un método para mejorar al menos un aspecto de la calidad de vida de un paciente que padece hemoglobinuria nocturna paroxística, dicho método consiste en administrar a dicho paciente en necesidad de ello un compuesto que inhibe el complemento o inhibe la formación de C5b-9.

Se describe un método para mejorar al menos un aspecto de la calidad de vida de un paciente que padece hemoglobinuria nocturna paroxística, dicho método consiste en administrar a dicho paciente en necesidad de ello un compuesto que inhibe la hemolisis intravascular. Dicho método puede producir una reducción mayor del 30% en LDH en dicho paciente.

Se describe un método para mejorar al menos un aspecto de la calidad de vida de un paciente anémico cuya anemia resulta al menos en parte de hemolisis, dicho método comprende en administrar a dicho paciente en necesidad de ello un compuesto que inhibe la hemolisis intravascular, en donde dicho paciente permanece anémico. Dicho método puede producir una reducción mayor del 30% en LDH en dicho paciente.

Se describe un método de prolongar la esperanza de vida ajustada a salud de un paciente que comprende administrar a dicho paciente en necesidad de ello un compuesto que inhibe la formación de C5b-9. Dicho paciente puede ser anémico. Dicho paciente puede permanecer anémico después del tratamiento. Dicho paciente puede tener un nivel de hemoglobina menor de i) 14 g/dl si es un hombre o ii) 12 g/dl si es una mujer. Dicho paciente puede tener un nivel de hemoglobina menor de i) 13 g/dl si es un hombre o ii) 11 g/dl si es una mujer. Dicho paciente puede tener un nivel de hemoglobina menor de i) 12 g/dl si es un hombre o ii) 10 g/dl si es una mujer. Dicho paciente padece hemoglobinuria nocturna paroxística.

La solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a C5 o un fragmento de anticuerpo activo del mismo como se caracteriza en la reivindicación. El anticuerpo que se une a C5 o un fragmento de anticuerpo activo del mismo es eculizumab. Las formulaciones farmacéuticas de la solicitud se pueden administrar a un sujeto que tiene HNP.

Se describen kits que comprenden una composición farmacéutica de la solicitud. El kit puede comprender además al menos un componente de un sistema estéril cerrado. Los componentes del sistema estéril cerrado incluyen, pero no están limitados a, agujas, jeringas, jeringas basadas en catéter, dispositivos de inyección basados en agujas, dispositivos de inyección sin agujas, filtros, tubos, válvulas y cánulas. El kit puede comprender componentes para la eliminación de un conservante de la composición. Tales componentes incluyen filtros, jeringas, viales, envases, tubos, etc.

Dicha calidad de vida se puede medir por una puntuación FACIT-fatiga. La puntuación FACIT-fatiga puede aumentar en al menos 3 puntos. La puntuación FACIT-fatiga puede aumentar en ≥4 puntos.

Dicha calidad de vida se puede medir por una puntuación EORTC QLQ-C30. Dicha puntuación EORTC QLQ-C30 puede aumentar en ≥ 10% de la puntuación pretratamiento. Dicho aspecto de la calidad de vida medido por una puntuación EORTC QLQ-C30 se puede seleccionar del grupo que consiste en a) estado de salud global, b) desempeño físico, c) desempeño emocional, d) desempeño cognitivo, e) desempeño de tereas cotidianas, f) desempeño social, g) fatiga, h) dolor, i) disnea, j) pérdida de apetito y k) insomnio. Dicho aspecto de calidad de vida puede ser fatiga.

Dicho anticuerpo se une a C5 y es eculizumab. Dicho anticuerpo se puede administrar durante al menos 6 meses. Dicho paciente puede tener anemia aplásica o síndrome mielodisplásico.

Dicho anticuerpo se une a C5 y se administra en una forma farmacéutica unidosis. La forma farmacéutica unidosis es una forma farmacéutica unitaria de 300 mg. La forma farmacéutica unidosis es una solución estéril. La forma farmacéutica unidosis es una formulación sin conservante. La forma farmacéutica de uso único de 300 mg comprende 30 ml de una solución de 10 mg/ml, estéril, sin conservantes.

En ciertas formas de realización, el anticuerpo que se une a C5 o un fragmento de anticuerpo activo del mismo comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera, en donde la región variable de la cadena pesada comprende una o más regiones CDR que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 o SEQ ID NO: 7, y en donde la región variable de la cadena ligera comprende una o más regiones CDR que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 o SEQ ID NO: 10. En ciertas formas de realización, el anticuerpo que se une a C5 o un fragmento de anticuerpo activo del mismo comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera, en donde la región variable de la cadena pesada consiste en SEQ ID NO: 1 y la región variable de la cadena ligera consiste en SEQ ID NO: 3. La composición farmacéutica comprende eculizumab.

En ciertas formas de realización, el anticuerpo que se une a C5 o un fragmento de anticuerpo activo del mismo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada consiste en SEQ ID NO: 2 y la cadena ligera consiste en SEQ ID NO: 4.

Dicho paciente puede ser anémico. Dicho paciente puede permanecer anémico después del tratamiento. Dicho paciente puede tener un nivel de hemoglobina menor de i) 14 g/dl si es un hombre o ii) 12 g/dl si es una mujer. Dicho paciente puede tener un nivel de hemoglobina menor de i) 13 g/dl si es un hombre o ii) 11 g/dl si es una mujer. Dicho paciente puede tener un nivel de hemoglobina menor de i) 12 g/dl si es un hombre o ii) 10 g/dl si es una mujer.

Dicha esperanza de vida ajustada a salud se puede medir según una unidad seleccionada del grupo que consiste en años de potencial vida perdida, esperanza de vida sin discapacidad, año de vida ajustado a salud, año de vida

ajustado a calidad, equivalentes de años sanos, días sanos ganados, días sin episodios, Q-TWiST, índice de utilidades de salud, o años de vida sana.

La esperanza de vida ajustada a salud de un sujeto se puede prolongar en al menos un día. La esperanza de vida ajustada a salud de un sujeto se puede prolongar en al menos una semana. La esperanza de vida ajustada a salud de un sujeto se puede prolongar en al menos un mes. La esperanza de vida ajustada a salud de un sujeto se puede prolongar en al menos un año.

La composición farmacéutica es una forma farmacéutica unidosis. La forma farmacéutica unidosis es una forma farmacéutica unitaria de 300 mg. La composición farmacéutica es una solución estéril.

La figura 2 muestra el efecto del tratamiento con eculizumab en necesidades de transfusiones en pacientes de HNP. Este es un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo a la primera transfusión para pacientes tratados con eculizumab y placebo desde el valor inicial hasta la semana 26. El valor p es del análisis de orden logarítmico.

La figura 3 muestra el efecto de eculizumab sobre fatiga evaluada por el instrumento FACIT-fatiga. Las puntuaciones de la calidad de vida se evaluaron usando el instrumento Funcional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatiga (FACIT-fatiga). Los valores para cambio del valor inicial a 26 semanas representan medias de mínimos cuadrados. Un cambio positivo indica una mejora y un cambio negativo indica deterioro en las medidas FACIT-fatiga de la calidad de vida.

Descripción detallada

I. Definiciones

El término “derivado de” significa “obtenido de” o “producido por” o “descendiente de”.

El término “anticuerpos genéticamente alterados” significa anticuerpos en donde la secuencia de aminoácidos se ha variado de la de un anticuerpo nativo. Debido a la relevancia de las técnicas de ADN recombinante para esta solicitud, no necesita limitarse a las secuencias de aminoácidos encontradas en anticuerpos naturales; se pueden diseñar anticuerpos para obtener características deseadas. Las posibles variaciones son muchas y varían desde el cambio de solo uno o unos pocos aminoácidos al rediseño completo de, por ejemplo, la región variable o constante. En general, se harán cambios en la región constante para mejorar o alterar características, tal como fijación del complemento, interacción con membranas y otras funciones efectoras. Se harán cambios en la región variable para mejorar las características de unión al antígeno.

El término “un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo” se refiere a cualquier parte de un anticuerpo que retiene la utilidad de unión al antígeno. Un fragmento de unión a antígeno ejemplar de un anticuerpo es la CDR de la cadena pesada y/o cadena ligera, o la región variable de la cadena pesada y/o ligera.

El término “homólogo”, en el contexto de dos ácidos nucleicos o polipéptidos se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que tienen al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95%, o mayor identidad de nucleótidos o residuos de aminoácidos, cuando se comparan y alinean para la máxima correspondencia, medido usando el siguiente método de comparación de secuencias y/o por inspección visual. En ciertas formas de realización, el “homólogo” existe a lo largo de una región de las secuencias que tiene aproximadamente 50 residuos de longitud, al menos aproximadamente 100 residuos, al menos aproximadamente 150 residuos, o a lo largo de la longitud entera de las dos secuencias que se van a comparar.

Los métodos de determinar el porcentaje de identidad se conocen en la técnica. “Porcentaje (%) de identidad de secuencia” con respecto a una secuencia objeto especificada, o una parte especificada de la misma, se puede definir como el porcentaje de nucleótidos o aminoácidos en la secuencia derivada candidata idénticos con los nucleótidos o aminoácidos en la secuencia objeto (o parte especificada de la misma), después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario para alcanzar el máximo porcentaje de identidad de secuencia, generado por el programa WU-BLAST-2.0a19 (Altschul et al., J. Mol . Biol. 215:403-410 (1997); http://blast.wustl.edu/blast/README.htm-1) con parámetros de búsqueda ajustados a los valores por defecto. Los parámetros HSP S y HSP S2 son valores dinámicos y los establece el programa mismo dependiendo de la composición de la secuencia particular y composición de la base de datos particular frente a la que se hace una búsqueda con la secuencia de interés. Se determina un “valor de % de identidad” por el número de nucleótidos o aminoácidos idénticos coincidentes dividido por la longitud de la secuencia para la que se describe el porcentaje de identidad.

II. Visión general

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica como se caracteriza en la reivindicación. Es para tratar hemoglobinuria nocturna paroxística (“HNP”), más específicamente para mejorar ciertos aspectos de la calidad de vida que están deteriorados en pacientes de HNP. Específicamente, la composición farmacéutica para tratar

HNP, que se describe en el presente documento, implica usar eculizumab que se une a o de otra forma bloquea la generación y/o actividad de C5. Se ha encontrado que la presente invención proporciona resultados sorprendentes. Por ejemplo, la hemolisis cesa rápidamente tras la administración del compuesto que se une a o de otra manera bloquea la generación y/o actividad de dicho componente del complemento, estando la hemoglobinuria significativamente reducida después del tratamiento. Además, los pacientes hemolíticos también pueden llegar a ser menos dependientes de transfusiones o independiente de transfusiones durante periodos extendidos (doce meses o más), más allá del ciclo de vida de 120 días de los glóbulos rojos. Además, el recuento de glóbulos rojos de tipo III puede aumentar drásticamente en medio de otros mecanismos de lisis de glóbulos rojos (no mediada por complemento y/o mediada por componentes del complemento más tempranos, por ejemplo, Cb3). Otro ejemplo de un resultado sorprendente es que los síntomas resueltos, indican que los niveles en suero de NO estaban suficientemente aumentados incluso en presencia de otros mecanismos de lisis de glóbulos rojos. Estos y otros resultados descritos en el presente documento son inesperados y no se podrían haber predicho de tratamientos anteriores de enfermedades hemolíticas.

III. El sistema del complemento

El sistema del complemento, inhibidores del complemento útiles, y el uso de estos inhibidores para tratar pacientes de HNP y otros se describen más completamente en la solicitud de patente PCT PCT/US2005/003225 presentada el 3 de febrero, 2005 y publicada como Publicación Internacional Número WO 2005/074607 A2 el 18 de agosto, 2005.

El sistema del complemento actúa junto con otros sistemas inmunológicos del cuerpo para defenderse contra la intrusión de patógenos celulares y víricos. Hay al menos 25 proteínas del complemento, que se encuentran como una colección compleja de proteínas de plasma y cofactores de membrana. Las proteínas del plasma representan aproximadamente el 10% de las globulinas en el suero de vertebrados. Los componentes del complemento alcanzan sus funciones defensivas inmunitarias interaccionando en una serie de cortes enzimáticos complejos pero precisos y sucesos de unión a membrana. La cascada del complemento resultante conduce a la producción de productos con funciones opsónicas, inmunorreguladoras y líticas.

La cascada del complemento progresa a través de la ruta clásica o la ruta alternativa. Estas rutas comparten muchos componentes y, mientras que se diferencian en sus pasos iniciales, convergen y comparten los mismos componentes “terminales del complemento” (C5 a C9) responsables para la activación y destrucción de células diana.

La ruta del complemento clásica típicamente se inicia por el reconocimiento de anticuerpo de y unión a un sitio antigénico en una célula diana. La ruta alternativa habitualmente es independiente de anticuerpos y la pueden iniciar ciertas moléculas en superficies de patógenos. Ambas rutas convergen en el punto donde el componente del complemento C3 es cortado por una proteasa activa (que es diferente en cada ruta) para dar C3a y C3b. Otras rutas que activan el ataque del complemento pueden actuar después en la secuencia de sucesos que producen varios aspectos de la función del complemento.

C3a es una anafilotoxina. C3b se une a células bacterianas y otras, así como a ciertos virus y complejos inmunitarios, y los etiqueta para eliminación de la circulación. C3b en este papel se conoce como opsonina. La función opsónica de C3b se considera que es la acción antiinfecciosa más importante del sistema del complemento. Los pacientes con lesiones genéticas que bloquean la función de C3b son propensos a infección por una amplia variedad de organismos patógenos, mientras que se encuentra que los pacientes con lesiones posteriores en la secuencia de la cascada del complemento, es decir, pacientes con lesiones que bloquean las funciones de C5, son más propensos solo a infección por Neisseria, y entonces solo algo más propensos (Fearon, 1983).

C3b también forma un complejo con otros componentes únicos a cada ruta para formar la convertasa de C5 clásica o alternativa, que corta C5 en C5a y C5b. Por tanto, C3 se considera como la proteína central en la secuencia de reacción del complemento ya que es esencial para las rutas tanto clásica como alternativa (Wurzner et al., 1991). Esta propiedad de C3b está regulada por la proteasa de suero Factor I, que actúa sobre C3b para producir iC3b. Mientras que todavía es funcional como opsonina, iC3b no puede formar una convertasa de C5 activa.

C5 es una beta globulina de 190 kDa encontrada en suero normal a aproximadamente 75 µg/ml (0,4 µM). C5 está glucosilada, con aproximadamente el 1,5-3 por ciento de su masa atribuida a hidrato de carbono. C5 maduro es un heterodímero de una cadena alfa de 999 aminoácidos 115 kDa que está unida por enlaces disulfuro a una cadena beta de 656 aminoácidos 75 kDa. C5 se sintetiza como un producto proteico precursor de cadena única de un gen de copia única (Haviland et al., 1991). La secuencia de ADNc del transcrito de este gen predice un precursor pro-C5 secretado de 1659 aminoácidos junto con una secuencia líder de 18 aminoácidos.

El precursor pro-C5 se corta después del aminoácido 655 y 659, para dar la cadena beta como un fragmento amino terminal (resididos de aminoácidos +1 a 655) y la cadena alfa como un fragmento carboxilo terminal (residuos de aminoácidos de 660 a 1658), con cuatro aminoácidos delecionados entre las dos.

C5a se corta de la cadena alfa de C5 por la convertasa de C5 sea alternativa o clásica como un fragmento amino terminal que comprende los primeros 74 aminoácidos de la cadena alfa (es decir, residuos de aminoácidos 660-733). Aproximadamente el 20 por ciento de la masa de 11 kDa de C5a se atribuye a hidrato de carbono. El sitio de corte para la acción de la convertasa está en o inmediatamente adyacente al residuo de aminoácido 733. Un compuesto que se uniera en o adyacente a este sitio de corte tendría el potencial de bloquear el acceso de las enzimas convertasas de C5 al sitio de corte y por tanto actuar como un inhibidor del complemento.

C5 también se puede activar por medios diferentes de la actividad convertasa de C5. La digestión con tripsina limitada (Minta y Man, 1977; Wetsel y Kolb, 1982) y el tratamiento ácido (Yamamoto y Gewurz, 1978; Vogt et al., 1989) también pueden cortar C5 y producir C5b activo.

C5a es otra anafilotoxina. C5b se combina con C6, C7 y C8 para formar el complejo C5b-8 en la superficie de la célula diana. Tras la unión de varias moléculas de C9, se forma el complejo de ataque de membrana (MAC, C5b-9, complejo terminal del complemento TCC). Cuando suficientes números de MAC se insertan en las membranas de las células diana las aberturas que crean (poros MAC) median la lisis osmótica rápida de las células diana. Concentraciones menores, no líticas de MAC pueden producir otros efectos. En particular, la inserción en la membrana de números pequeños de complejos C5b-9 en células endoteliales y plaquetas pueden producir activación celular perjudicial. En algunos casos la activación puede preceder a la lisis celular.

Como se ha mencionado anteriormente, C3a y C5a son anafilotoxinas. Estos componentes del complemento activados pueden desencadenar la desgranulación de células cebadas, liberando histamina y otros mediadores de inflamación, produciendo contracción del músculo liso, permeabilidad vascular aumentada, activación de leucocitos, y otros fenómenos inflamatorios incluyendo proliferación celular que produce hipercelularidad. C5a también funciona como un péptido quimiotáctico que sirve para atraer granulocitos proinflamatorios al sitio de activación del complemento.

El efecto beneficioso de mAc anti-C5 se ha descrito previamente en varios modelos experimentales incluyendo reperfusión miocárdica (Vakeva et al., 1998), lupus eritematoso sistémico (Wang et al., 1996) y artritis reumatoide (Wang et al., 1995); así como en ensayos clínicos en seres humanos (Kirschfink, 2001) de enfermedad autoinmunitaria, derivación cardiopulmonar e infarto de miocardio agudo.

IV. Medidas de la calidad de vida

Existen varias medidas para evaluar la calidad de vida y el efecto de intervenciones médicas en la calidad de vida, por ejemplo, el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC), la Prueba Corta de Estado Mental, el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC), cuestionarios y subescalas de FACIT incluyendo fatiga y anemia, la escala de Likert y la escala de Borg (Tombaugh, et al., J. Am. Geriatr. Soc. 40:922, 1992; Cummings, JAMA. 269(18):2420, 1993; Crum, et al., JAMA. 269(18):2386, 1993; Folstein, et. al., J. Psychiat. Res. 12:189,1975; Kokmen, et al., Mayo Clin. Proc. 62:281, 1987; Tang-Wai, et al., Arch. Neurol. 60:1777, 2003; Tamburini, Ann. Oncol. 12(Supl. 3):S7, 2001; Webster et al., Health and Quality of Life Outcomes. 1:79, 2003, www.hqlo.com/content/l/l/79; Grant, et al., Chest. 116:1208, 1999; y www.qolid.org). Cualquiera de estas medidas se puede usar para evaluar el cambio en la calidad de vida debido a la administración de un compuesto que inhibe el complemento o inhibe la formación de C5b-9.

La mejora en la calidad de vida debido a la administración de un compuesto que inhibe el complemento o inhibe la formación de C5b-9 se puede medir por el sistema de medida de la Funtional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). La mejora en la calidad de vida se puede medir por: a) escalas completas; b) subescalas autónomas; y c) índices de síntomas.

La mejora en la calidad de vida debido a la administración de un compuesto que inhibe el complemento o inhibe la formación de C5b-9 se puede medir por un Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC). En ciertas formas de realización, el cuestionario EORTC es el QLQ-C30.

La mejora en la calidad de vida se puede medir por el índice de esperanza de vida ajustada a la salud (EVAS) como se describe en Wilkins, R. y Adams, OB., Am J Public Health, 73:1073-1080 (1983). La esperanza de vida ajustada a la salud es una media de los años de vida ajustados por calidad (QALY) para una población determinada y se puede usar para evaluar el valor terapéutico de una intervención médica. Los años de vida ajustados por calidad es un índice de salud que pondera cada año de vida en una escala de 1 a 0 (Weinstein MC y Stason WB, N Eng J Med, 296:716-721 (1977)). La salud perfecta se valora como 1, la muerte se valora como 0, y la discapacidad y dolor se valoran basados en la gravedad. QALY se determina multiplicando el número de años en cada estado de salud.

La mejora en la calidad de vida se puede medir por los siguientes instrumentos; años de potencial vida perdidos, esperanza de vida sin discapacidad, año de vida ajustado a salud, año de vida ajustado a calidad, equivalentes de años saludables, días saludables ganados, día sin episodios, Q-TWiST, Índice de Utilidades de Salud, y años de vida sana. Estas medidas explican tanto cambios en mortalidad, así como cambios en la morbilidad y discapacidad.

Cualquiera de estas medidas se puede usar para evaluar el cambio en la calidad de vida debido a la administración de un compuesto que inhibe el complemento o inhibe la formación de C5b-9.

Los métodos divulgados pueden mejorar la calidad de vida de un paciente durante al menos un día, al menos una semana, al menos dos semanas, al menos tres semanas, al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos 6 meses, al menos un año, al menos 18 meses, al menos dos años, al menos 30 meses, o al menos tres años, o la duración del tratamiento.

Los síntomas usados para medir la calidad de vida se pueden ajustar para intensidad. Los síntomas se pueden ajustar para frecuencia. Los síntomas usados para medir la calidad de vida se pueden ajustar para intensidad y frecuencia.

Se describe un método para prolongar la esperanza de vida ajustada a salud de un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto que inhibe el complemento o inhibe la formación de C5b-9. Las medidas anteriores explican tanto cambios en mortalidad, así como cambios en la morbilidad y discapacidad. Cualquiera de estas medidas se puede usar para evaluar el cambio en la esperanza de vida ajustada a calidad debido a la administración de un compuesto que inhibe el complemento o inhibe la formación de C5b-9.

Los métodos divulgados pueden mejorar la esperanza de vida ajustada a salud en un sujeto en al menos un día, al menos una semana, al menos dos semanas, al menos tres semanas, al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos 6 meses, al menos un año, al menos 18 meses, al menos dos años, al menos 30 meses, o al menos tres años, medido por el índice de esperanza de vida ajustada a salud (EVAS) como se describe en Wilkins et al., Am J Public Health, 73:1073-1080 (1983). La esperanza de vida ajustada a la salud es una media de los años de vida ajustados por calidad (QALY) para una población determinada y se puede usar para evaluar el valor terapéutico de una intervención médica. Los años de vida ajustados por calidad es un índice de salud que pondera cada año de vida en una escala de 1 a 0 (Weinstein et al., N Eng J Med, 296:716-721 (1977)). La salud perfecta se valora como 1, la muerte se valora como 0, y la discapacidad y dolor se valoran basados en la gravedad. QALY se determina multiplicando el número de años en cada estado de salud.

V Inhibidores de la cascada del complemento

Se puede medir la concentración y/o actividad fisiológica de C5a y C5b en un líquido corporal por métodos bien conocidos en la técnica. Para C5a tales métodos incluyen ensayos de quimiotaxia, RIA o ELISA (véase, por ejemplo, Ward y Zvaifler, J Clin Invest Mar 1971;50(3):606-16; Wurzner, et al., Complement Inflamm. 8:328-340, 1991). Para C5b, se pueden usar ensayos hemolíticos o ensayos para detectar C5b-9 soluble como se discute en el presente documento. También se pueden usar otros ensayos conocidos en la técnica.

El método descrito para inhibir la actividad del complemento es usar un anticuerpo monoclonal que se une a C5 del complemento e inhibe su corte. Esto disminuye la formación tanto de C5a como de C5b mientras que al mismo tiempo permite la formación de C3a y C3b que son beneficiosos para el receptor. El anticuerpo se divulga en la patente en EE UU 6.355.245 y se llama eculizumab. Un anticuerpo similar contra C5 de ratón se llama BB5.1 (Frei et al., Mol. Cell. Probes. 1:141-149 (1987)).

Se sabe bien que la unión a una molécula (o un patógeno) de anticuerpos con una región Fc ayuda en el procesamiento y depuración de la molécula (o patógeno). Las partes Fc de anticuerpos son reconocidas por receptores especializados expresados por células efectoras inmunitarias. Las partes Fc de anticuerpos IgG1 e IgG3 son reconocidos por receptores de Fc presentes en la superficie de células fagocíticas tales como macrófagos y neutrófilos, que por tanto se pueden unir y engullir las moléculas de patógenos recubiertas con anticuerpos de estos isotipos (C. A. Janeway et al., Immunobiology 5ª edición, página 147, Garland Publishing (Nueva York, 2001)).

VI Métodos de tratamiento

Los métodos descritos en la solicitud se usan para tratar síntomas asociados a hemoglobinuria nocturna paroxística. Los tratamientos de la solicitud se pueden usar en combinación con tratamientos conocidos para hemoglobinuria nocturna paroxística. Los tratamientos de la solicitud se pueden coadministrar con otros tratamientos para tratar síntomas de hemoglobinuria nocturna paroxística.

VII Formulaciones farmacéuticas y usos

La composición farmacéutica es una forma farmacéutica unidosis, es decir, una forma farmacéutica unitaria de 300 mg. La composición farmacéutica es una solución estéril. La composición farmacéutica es una formulación sin conservantes. La composición farmacéutica comprende una formulación de uso único de 300 mg de 30 ml de solución sin conservante estéril de 10 mg/ml. El anticuerpo se puede administrar según el siguiente protocolo:

600 mg a través de infusión IV de 25 a 45 minutos cada 7 ± 2 días durante las primeras 4 semanas, seguido por 900 mg para la quinta dosis 7 ± 2 días después, después 900 mg cada 14 ± 2 días después de ello. El anticuerpo se administra a través de infusión IV durante 25 a 45 minutos.

La administración de los anticuerpos anti-C5 generalmente se realizará por una vía intravascular, por ejemplo, a través de infusión intravenosa por inyección. Se pueden usar otras rutas de administración si se desea, pero una ruta intravenosa será la más preferible. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera, tal como, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes humectantes, agentes bactericidas, conservantes, estabilizadores, y similares. Eculizumab se puede administrar a través de

Un tratamiento terapéutico típico incluye una serie de dosis, que habitualmente se administrarán al mismo tiempo con el seguimiento de criterios de valoración clínicos con los niveles de dosis ajustados según se necesite para alcanzar el desenlace clínico deseado. El tratamiento se puede administrar en dosis múltiples durante al menos una semana. El tratamiento se puede administrar en dosis múltiples durante al menos un mes. El tratamiento se puede administrar en dosis múltiples durante al menos un año. El tratamiento se puede administrar en dosis múltiples durante el resto de la vida del paciente.

La frecuencia de administración también se puede ajustar según varios parámetros. Estos incluyen la respuesta clínica, y los niveles del anticuerpo en un líquido corporal, tal como, sangre, plasma, suero, o líquido sinovial. Para guiar el ajuste de la frecuencia de administración, los niveles del agente terapéutico de la divulgación en el líquido corporal se pueden seguir durante el curso de tratamiento.

La frecuencia de administración se puede ajustar según un ensayo que mide la capacidad de lisar células del complemento presente en uno o más de los líquidos corporales del paciente. La capacidad de lisar células se puede medir como porcentaje de hemolisis en ensayos hemolíticos de los tipos descritos en el presente documento. Una reducción del 10% o el 25% o el 50% en la capacidad de lisar células del complemento presente en un líquido corporal después del tratamiento con el anticuerpo capaz de inhibir el complemento usado en la práctica de la solicitud significa que el porcentaje de hemolisis después del tratamiento es el 90, 75 o 50 por ciento, respectivamente, del porcentaje de hemolisis antes del tratamiento.

Para el tratamiento de HNP por administración sistémica de eculizumab (en oposición a la administración local), la administración de una gran dosis inicial es específica, es decir, una única dosis inicial suficiente para alcanzar una reducción sustancial, y más preferiblemente una reducción de al menos aproximadamente el 50%, en la actividad hemolítica del suero del paciente. Tal dosis inicial grande preferiblemente va seguida por la administración regularmente repetida de dosis graduadas según se necesite para mantener reducciones sustanciales del título hemolítico en suero. La dosis inicial se puede dar por rutas tanto locales como sistémicas, seguido por administración sistémica repetida de dosis graduadas como se ha descrito anteriormente.

También se describen formulaciones particularmente útiles para agentes terapéuticos basados en anticuerpos en las publicaciones de solicitud de patente en EE UU No. 20030202972, 20040091490 y 20050158316. Las formulaciones líquidas de la solicitud pueden estar sustancialmente libres de tensioactivo y/o sales inorgánicas. Las formulaciones líquidas pueden tener un pH que varía desde aproximadamente 5,0 hasta aproximadamente 7,0. Las formulaciones líquidas pueden comprender histidina a una concentración que varía desde aproximadamente 1 mM hasta aproximadamente 100 mM. Las formulaciones líquidas pueden comprender histidina a una concentración que varía desde aproximadamente 1 mM hasta aproximadamente 100 mM. También se contempla que las formulaciones líquidas puedan comprender además uno o más excipientes tal como un sacárido, un aminoácido (por ejemplo, arginina, lisina y metionina) y un poliol. Se pueden encontrar descripciones y métodos adicionales de preparar y analizar formulaciones líquidas, por ejemplo, en las publicaciones PCT WO 03/106644, WO 04/066957 y WO 04/091658.

También pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas de la solicitud agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tal como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

En ciertas formas de realización, las formulaciones de los anticuerpos objeto son formulaciones sin pirógenos que están sustancialmente libres de endotoxinas y/o sustancias pirógenas relacionadas. Las endotoxinas incluyen toxinas que están confinadas dentro de microorganismos y se liberan cuando los microorganismos se rompen o mueren. Las sustancias pirógenas también incluyen sustancias termoestables que inducen fiebre (glucoproteínas) de la membrana externa de bacterias y otros microorganismos. Ambas de estas sustancias pueden producir fiebre, hipotensión y choque si se administran a seres humanos. Debido a los potenciales efectos dañinos, es ventajoso eliminar incluso bajas cantidades de endotoxinas de las soluciones de fármacos administradas por vía intravenosa. La Administración de Alimentos y Fármacos (“FDA”) ha fijado un límite superior de 5 unidades de endotoxina (UE) por dosis por kilogramo de peso corporal en un único periodo de una hora para aplicaciones de fármacos intravenosas (The United States Pharmacopeial Convention, Pharmacopeial Forum 26 (1):223 (2000)). Cuando se administran proteínas terapéuticas en cantidades de varios cientos de miles de miligramos por kilo de peso corporal,

como puede ser el caso con anticuerpos monoclonales, es ventajoso eliminar incluso cantidades vestigiales de endotoxina.

Las dosis de agentes terapéuticos de la divulgación también variarán dependiendo de la manera de administración, los síntomas particulares del paciente que se trata, la salud global, estado, tamaño y edad del paciente, y el juicio del médico que receta.

Las formulaciones de la solicitud se pueden distribuir como artículos de manufactura que comprenden material de embalaje y un agente farmacéutico que comprende el anticuerpo capaz de inhibir el complemento y un soporte farmacéuticamente aceptable según sea apropiado al modo de administración. El material de embalaje puede incluir una ficha técnica que indique que la formulación es para uso en el tratamiento de HNP.

Las formulaciones farmacéuticas y usos de la divulgación se pueden combinar con cualquier inhibidor del complemento conocido o tratamientos de enfermedades hemolíticas conocidos en la técnica.

La solicitud describe kits que comprenden una composición farmacéutica de la solicitud. El kit puede comprender además al menos un componente de un sistema estéril cerrado. Los componentes del sistema estéril cerrado incluyen, pero no están limitados a, agujas, jeringas, jeringas basadas en catéter, dispositivos de inyección basados en agujas, dispositivos de inyección sin aguja, filtros, tubos, válvulas y cánulas. El kit puede comprender componentes para la eliminación de un conservante de la composición. Tales componentes incluyen filtros, jeringas, viales, envases, tubos, etc.

Ejemplificación

Métodos

Selección de pacientes

El ensayo TRIUMPH consistía en un periodo de cribado de 2 semanas, un periodo de observación de hasta 3 meses de duración y un periodo de tratamiento de 26 semanas.

Durante el periodo de cribado, los pacientes se evaluaron con respecto a criterios de inclusión y exclusión. Hombres y mujeres, de 18 años o mayores, diagnosticados con HNP con una población de eritrocitos de tipo III de ≥ 10%, y que habían recibido al menos 4 transfusiones en los 12 meses previos eran elegibles. La administración concomitante de eritropoyetina, inmunosupresores, corticoesteroides, cumadina, heparina de bajo peso molecular, suplementos de hierro y ácido fólico no eran razones para la exclusión, siempre que las dosis fueran estables antes de la primera visita y a lo largo de la duración del estudio. Debido a la frecuencia aumentada de infecciones por Neisseria en individuos genéticamente deficientes en proteínas terminales del complemento, todos los pacientes se vacunaron contra *Neisseria meningitides*. Las pacientes debían evitar la concepción. El protocolo fue aprobado por un Comité de Revisión de Investigación en cada sitio clínico y se obtuvo consentimiento informado escrito de todos los pacientes inscritos.

Los pacientes transfundidos con un nivel de hemoglobina pretransfusión medio >10,5 g/dl durante los 12 meses previos, y los que mostraron evidencia de tener una respuesta inmunitaria suprimida, deficiencia del complemento, o infección bacteriana activa, incluyendo cualquier antecedente de enfermedad meningocócica, se excluyeron del estudio. Los pacientes tampoco eran elegibles si habían recibido previamente un trasplante de médula ósea o si habían participado en otro ensayo o recibido otro fármaco de investigación en los 30 días anteriores a la primera visita. Se calculó un algoritmo de transfusión individualizado para cada paciente basado en sus antecedentes de transfusión de 12 meses anterior; el algoritmo escrito documentaba el número de unidades de concentrado de glóbulos rojos (CGR) para valores de hemoglobina determinados y sirvió como una guía prospectivamente determinada para la transfusión durante los periodos de observación y tratamiento.

Cada paciente considerado elegible entró un periodo de observación de hasta 13 semanas para confirmar su dependencia de transfusión de CGR. Al menos una transfusión – denominada la transfusión “calificante”- durante el periodo de observación de 13 semanas a un valor de hemoglobina de o por debajo de 9 g/dl con síntomas, o a o por debajo de 7 g/dl con o sin síntomas, según el algoritmo de transfusión indicado para cada paciente, era un requisito para seguir a la aleatorización. El valor de hemoglobina al que se administró la transfusión calificante a cada individuo, se definió como el “punto de ajuste” de hemoglobina para ese individuo con el fin de la variable de eficacia primaria. Un recuento de plaquetas ≥100.000/ml y un nivel de LDH≥1,5 veces el límite superior del intervalo normal también se requería bien en el cribado o durante el periodo de observación para elegibilidad.

Diseño del estudio

Los pacientes se asignaron al azar en una base uno a uno para recibir placebo o eculizumab (Soliris™, Alexion Pharmaceuticals, Inc.) a los 10 días de la transfusión calificante. La medicación del estudio se dosificó de forma enmascarada como sigue: 600 mg de eculizumab para pacientes aleatoriamente asignados a fármaco activo, o

placebo para esos pacientes aleatoriamente asignados a placebo, respectivamente a través de infusión IV cada 7±1 días durante 4 dosis; seguido por 900 mg eculizumab, o placebo, respectivamente, a través de infusión IV 7±1 días después; seguido por una dosis de mantenimiento de 900 mg eculizumab, o placebo, respectivamente, a través de infusión IV cada 14±2 días durante un total de 26 semanas de tratamiento.

Medidas de eficacia clínica

Hubo dos criterios de valoración coprincipales en el estudio: (1) estabilización de los niveles de hemoglobina, definido como un valor de hemoglobina mantenido por encima del punto de ajuste de hemoglobina individual en ausencia de transfusiones durante el periodo de tratamiento de 26 semanas entero, y (2) reducción en unidades de CGR transfundidas durante la fase de tratamiento de 26 semanas del estudio. El desencadenante para transfusión durante el periodo de estudio permaneció sin cambiar para cada paciente, comparado con su cuidado antes de entrar en el estudio: los pacientes recibieron transfusiones de sangre cuando tenían síntomas resultantes de anemia y alcanzaron su “punto de ajuste” predeterminado, individualizado. Los criterios de valoración secundarios preespecificados incluían evitación de transfusiones, hemolisis medida por el área bajo la curva de LDH desde el valor inicial a 26 semanas, y cambios en QoL medidos desde el valor inicial a 26 semanas usando el instrumento Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatiga (FACIT-fatiga)[13]. Los análisis exploratorios preespecificados incluían evaluación del instrumento EORTC QLQ-C30[14], el cambio en LDH desde el valor inicial hasta la semana 26, y trombosis. Otras medidas preespecificadas incluían farmacocinética, farmacodinámica e inmunogenicidad de eculizumab. También se evaluaron el tiempo hasta la primera transfusión durante la fase de tratamiento de 26 semanas y la proporción de células sanguíneas de tipo III en HNP.

Evaluaciones de seguridad

Se evaluaron los sucesos adversos emergentes del tratamiento, pruebas de laboratorio clínico (por ejemplo, análisis químicos de suero y recuentos de sangre completos), datos de electrocardiograma, y signos vitales. Los sucesos adversos se definieron usando los términos preferidos de MedDRA y se tabularon como índices de incidencia por grupo de tratamiento.

Análisis estadístico

Para los criterios de valoración coprincipales, se realizaron análisis según la intención de tratar usando los datos de todos los pacientes que se aleatorizaron y recibieron fármaco de estudio; la estabilización de los niveles de hemoglobina se analizó usando la prueba exacta de Fisher y las unidades totales de CGR transfundidas se analizaron con la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Para la comparación del efecto del tratamiento en evitar transfusiones, se usó la prueba exacta de Fisher en la incidencia y la prueba del orden logarítmico se usó para el tiempo a la primera transfusión. Para el área bajo la curva de LDH se usó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

La medida de calidad de vida de fatiga se evaluó usando las directrices de puntuación para el instrumento FACIT-fatiga[15]. La evaluación de las medidas de calidad de vida basadas en el instrumento EORTC QLQ-C30 se realizó según las directrices de puntuación apropiadas[16]. Los cambios en las puntuaciones FACIT-Fatiga y EORTC QLQ-C30 del valor inicial hasta 26 semanas se analizaron usando un modelo mixto, con valor inicial como covariable, tratamiento y tiempo como efectos fijos, y paciente como un efecto aleatorio. Los cambios en los niveles de LDH y eritrocitos de tipo III de HNP del valor inicial hasta 26 semanas se analizaron usando el mismo modelo mixto. Se usaron pruebas bilaterales para todos los análisis. Los sucesos adversos y lista de comprobación de seguridad a largo plazo se tabularon por separado y se compararon entre tratamientos usando la prueba exacta de Fisher. Un valor $p \leq 0,05$ se consideró que era estadísticamente significativo.

Resultados

Características de los pacientes

Se investigaron un total de 115 pacientes de HNP. Seis pacientes no cumplieron los criterios de inclusión/exclusión durante el periodo de cribado. Otros veintiún pacientes no recibieron una transfusión calificante y no se aleatorizaron en la fase de tratamiento. Un paciente que no cumplió los criterios de inclusión se aleatorizó inadvertidamente, pero no recibió medicación de estudio. Por tanto, se inscribieron 87 pacientes de HNP hemolíticos (35 hombres y 52 mujeres) y se aleatorizaron para recibir eculizumab (N=43) o placebo (N=44), superando el objetivo original de 75 pacientes aleatorizados.

Las características de los pacientes eran similares en las cohortes tratadas con eculizumab y placebo: edad mediana 41 (intervalo 20-85) y 35 (intervalo 18-78) años; duración mediana de HNP, 4,2 (intervalo de 0,8 a 29,7) y 9,2 (intervalo de 0,4 a 38,3) años; pacientes con antecedentes de anemia aplásica, 4 y 11; antecedentes de síndrome mielodisplásico, 1 y 0; y antecedentes de trombosis, 9 (16 sucesos) y 8 (11 sucesos). El uso estable de medicación concomitante al inicio en los grupos tratados con eculizumab y placebo incluía lo siguiente: eritropoyetina, 3 pacientes y 0 pacientes; ciclosporina, 1 y 1; anticoagulantes (cumarinas o heparinas) 21 y 11; y esteroides (glucocorticoides o esteroides andrógenos), 12 y 12, respectivamente.

De los 87 pacientes aleatorizados, 85 completaron el ensayo. Dos pacientes que no completaron el estudio habían sido aleatorizados al brazo de eculizumab: un paciente abandonó debido al inconveniente de viajar al sitio del estudio y la segunda paciente se quedó embarazada. Diez pacientes en el grupo de tratamiento con placebo abandonaron las infusiones, en todos los casos debido a la falta de eficacia percibida, pero permanecieron en el estudio para fines de seguimiento.

Farmacocinética/farmacodinámica

En 42 de los 43 pacientes tratados con eculizumab los niveles de fármaco durante el periodo de mantenimiento (900 mg cada 2 semanas±2 días) eran suficientes para bloquear por completo la actividad hemolítica del suero (valor mínimo medio en la semana 26 de 101,8 µg/ml). Un único paciente no mantuvo niveles mínimos terapéuticos de eculizumab y demostró una recaída en el bloqueo del complemento durante los últimos pocos días de cada intervalo de dosis. Estas recaídas eran clínicamente controlables y se resolvieron rápidamente después de la siguiente dosis.

Variables de eficacia hemolítica

El impacto de la inhibición terminal del complemento con eculizumab en hemolisis intravascular crónica en pacientes de HNP se demostró en este estudio por una disminución inmediata (una semana) y sostenida en el nivel de LDH (Figura 1A). El área bajo la curva de LDH mediana en el periodo de estudio de 26 semanas se redujo el 85,8% en los pacientes tratados con eculizumab relativo a placebo (P<0,001). El nivel de LDH medio disminuyó de 2199,7±157,7 UI/l en el inicio a 327,3±67,6 UI/l en 26 semanas en pacientes tratados con eculizumab mientras que los niveles en los pacientes tratados con placebo permanecieron consistentemente elevados con valores de 2259,0±158,5 UI/l en el inicio y 2418,9±140,3 UI/l a las 26 semanas (P<0,001, para eculizumab frente a placebo). Una segunda medida bioquímica de hemolisis, aspartato aminotransferasa en suero (AST), también mostró una mejora estadísticamente significativa después del tratamiento de eculizumab frente a placebo (datos no mostrados). Los niveles de haptoglobina estaban estadísticamente significativamente aumentados en pacientes tratados con eculizumab comparados con placebo, pero los niveles medios de haptoglobina todavía estaban por debajo de los niveles normales en pacientes tratados con eculizumab (datos no mostrados).

La figura 1A muestra el grado de hemolisis intravascular en pacientes de HNP, demostrado por niveles medios de lactato deshidrogenasa (LDH) (± error estándar) desde el valor inicial (semana de estudio 0) hasta la semana 26 tanto para poblaciones tratadas con eculizumab como con placebo. El cribado se produjo hasta 3 meses antes de la semana de estudio 0. El límite superior del intervalo normal (103-223 UI/l) para LDH se indica por una línea discontinua. La LDH se redujo a un nivel medio justo por encima del límite superior de normal en la semana 26 para pacientes tratados con eculizumab; 15 de los 41 pacientes que completaron el estudio demostraron niveles de LDH en el intervalo normal. Todos pacientes tratados con placebo permanecieron al menos 5 veces por encima del límite superior de normal en la semana 26. El valor P se basa en un análisis de modelo mixto desde el valor inicial hasta la semana 26. La figura 1B muestra la proporción media (± error estándar) de eritrocitos de tipo III de HNP evaluados para pacientes tratados con placebo y eculizumab. La visita de cribado se produjo hasta 3 meses antes de la semana de estudio 0. El valor P se basa en un análisis de modelo mixto desde el valor inicial hasta la semana 26.

Un corolario a la reducción de hemolisis intravascular durante el tratamiento con eculizumab era un aumento observado en la población de eritrocitos de tipo III de HNP (figura 1B). Las proporciones medias de eritrocitos de tipo III aumentaron del 28,1±2,0% al inicio hasta el 59,9±3,6% en la semana 26 para pacientes tratados con eculizumab mientras que las proporciones en el grupo de placebo permanecieron constantes con valores medios del 35,7±2,8% antes del tratamiento hasta el 35,5±2,8% a las 26 semanas (P<0,001, para eculizumab frente a placebo). En contraste, las proporciones de granulocitos y monocitos de tipo III de HNP no cambiaron significativamente entre los grupos de tratamiento durante el periodo de tratamiento y eran mayores del 90% en la semana 26.

Eficacia clínica

Criterios de valoración coprincipales

Los criterios de valoración de eficacia coprincipales en el ensayo TRIUMPH eran estabilización de los niveles de hemoglobina y reducción en las unidades de CGR transfundidas. Al final del periodo de tratamiento, el 48,8% de los pacientes tratados con eculizumab habían mantenido niveles de hemoglobina por encima del punto de ajuste preespecificado (valor del punto de ajuste mediana de 7,7 g/dl para ambos grupos de tratamiento) en ausencia de transfusiones, mientras que la estabilización de la hemoglobina no se produjo en ninguno de los pacientes en el grupo de placebo (P<0,001; tabla 1). En la semana 26, la mediana de unidades de CGR transfundidas por paciente era 0 en el grupo de eculizumab y 10,0 en la cohorte de placebo (P<0,001), mientras que la media de unidades de CGR transfundidas era 3,0 y 11,0 en las cohortes de eculizumab y placebo, respectivamente. En el periodo de 6 meses anterior al estudio, la mediana de unidades de CGR transfundidas por paciente era 9,0 en la cohorte de eculizumab y 8,5 en pacientes de placebo mientras que la media de unidades de CGR transfundidas era 9,6±0,6 y 9,7±0,7, respectivamente. Los niveles medios de hemoglobina fueron similares entre los grupos de tratamiento en el inicio (10,0±1,8 g/dl en pacientes tratados con eculizumab y 9,7±1,8 g/dl en pacientes tratados con placebo) y no

cambió sustancialmente en la semana 26 (10,1±2,5 g/dl y 8,9±2,2 g/dl en las cohortes de eculizumab y placebo, respectivamente).

El tiempo mediana a la primera transfusión no se alcanzó durante el periodo de estudio en los pacientes tratados con eculizumab (era mayor de 26 semanas) mientras que el grupo de placebo alcanzó el tiempo mediana a la primera transfusión en solo 4 semanas (P<0,001; figura 2). La evitación de transfusiones se alcanzó en el 51,2% y el 0% de las cohortes de eculizumab y placebo, respectivamente (P<0,001). Al final del periodo de tratamiento de 26 semanas, las unidades de CGR totales transfundidas eran 131 en pacientes tratados con eculizumab frente a 482 en el grupo de placebo (tabla 1). En contraste, en el periodo de 6 meses anterior al estudio, las unidades de CGR totales transfundidas en las cohortes de eculizumab y placebo eran 413 y 417, respectivamente.

Tabla 1
Estabilización de niveles de hemoglobina y reducción en necesidades de transfusión durante el tratamiento con eculizumab

	Antecedentes pretratamiento*		Periodo de tratamiento		
	Placebo	Eculizumab	Placebo	Eculizumab	Valor P
†Estabilización de los niveles de hemoglobina en ausencia de transfusiones (porcentaje de pacientes)	NA	NA	0	48,8	<0,001‡
†Unidades transfundidas por paciente					
Mediana	8,5	9,0	10	0	<0,001§
Media±EE	9,7±0,7	9,6±0,6	11,0±0,83	3,0±0,67	
Unidades totales transfundidas por grupo	417	413	482	131	

* Datos de transfusión históricos de doce meses normalizados a 6 meses
† Criterios de valoración coprincipales
‡ Base en la prueba exacta de Fisher bilateral
§ Basado en la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon
NA, no aplicable

Mejoras en las medidas de calidad de vida

Se realizaron evaluaciones de la calidad de vida en pacientes de HNP durante el tratamiento con eculizumab usando dos instrumentos diferentes, FACIT-fatiga y EORTC QLQ-C30. Los pacientes tratados con eculizumab mostraron un aumento medio (mejora) en la puntuación FACIT-fatiga de 6,4±1,2 puntos desde el valor inicial a 26 semanas mientras que la puntuación media en los pacientes de placebo disminuyó en 4,0±1,7 puntos, una diferencia total entre los grupos de tratamiento de 10,4 puntos (figura 3). El análisis de modelo mixto de covarianza demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (P<0,001).

Para el instrumento EORTC, se observaron mejoras con tratamiento con eculizumab en cada subescala. Se observaron mejoras estadísticamente significativas con grupos tratados con eculizumab comparados con placebo en las siguientes subescalas de la calidad de vida (tabla 2): estado de salud global (P<0,001), desempeño físico (P<0,001), desempeño emocional (P=0,008), desempeño cognitivo (P=0,002), desempeño cotidiano (P<0,001), desempeño social (P=0,003), fatiga (P<0,001), dolor (P=0,002), disnea (P<0,001), pérdida de apetito (P<0,001) e insomnio (P=0,014). Las mejoras con tratamiento con eculizumab en las otras escalas, incluyendo nausea y vómitos, diarrea, estreñimiento, y dificultades financieras, no alcanzaron significación estadística.

Tabla 2
Efecto del tratamiento con eculizumab en la calidad de vida evaluada por el instrumento EORTC QLQ-C30

	Cambio medio del valor inicial a la semana 26*			
	Placebo	**Eculizumab**	**Diferencia absoluta**	**valor P†**
Estado de salud global	-8,5	10,9	19,4	<0,001
Funcional				
Cotidiano	-6,9	17,9	24,8	<0,001
Social	2,0	16,7	14,6	=0,003
Cognitivo	-6,1	7,9	14,0	=0,002
Físico	-3,5	9,4	13,0	<0,001
Emocional	-3,7	7,5	11,2	=0,008
Síntomas/elementos individuales				
Fatiga	10,0	-16,9	27,0	<0,001
Dolor	5,3	-12,3	17,6	=0,002
Disnea	8,9	-7,9	16,9	<0,001

Pérdida de apetito	3,3	-10,3	13,6	<0,001
Insomnio	4,9	-7,9	12,8	=0,014
Dificultades financieras	0,0	-10,3	10,3	=0,186
Estreñimiento	0,0	-6,3	6,3	=0,199
Nausea/vómitos	2,8	-0,4	3,2	=0,056
Diarrea	5,7	4,8	0,9	=0,147

* Un cambio positivo indica una mejora en el estado de salud global y escalas funcionales y un cambio negativo indica una mejora en las escalas de síntomas y elementos individuales

† Basado en un análisis mixto del modelo de covarianza con visita como efecto fijo, paciente como un efecto aleatorio y valor inicial como una covariable.

Relación entre calidad de vida de FACIT-fatiga y hemolisis intravascular

Para determinar si había una relación independiente de tratamiento entre el instrumento de calidad de vida FACIT-fatiga y la hemolisis intravascular, se realizó un análisis mediante el cual se analizó el nivel de LDH medio (a lo largo del periodo de estudio de 26 semanas) para cada paciente de TRIUMPH como función del cambio medio de cada paciente respectivo en la puntuación de FACIT-fatiga desde el valor inicial (a lo largo del periodo de estudio de 26 semanas) (véase la tabla 3). Para este análisis, los niveles medios de LDH se dividieron en 4 grupos que incluían: niveles normales, 1-2 veces el límite superior de normal (LSN), 2-10 el límite superior de normal, y mayor de 10 veces el límite superior de normal. El análisis demostró que los pacientes que mantuvieron niveles de LDH normales a lo largo del estudio experimentaron mejoras significativas en la fatiga cuando se compararon con pacientes que tenían niveles incrementalmente superiores de LDH a lo largo del estudio (p=0,0048). Estos datos establecen un enlace claro entre hemolisis intravascular creciente medida por niveles de LDH y calidad de vida disminuida medida por el instrumento de calidad de vida FACIT-fatiga.

Tabla 3
Relación entre FACIT-fatiga y hemolisis intravascular

		Cambio en FACIT desde el inicial		
Grupo de tratamiento	Categoría de LDH	<4	>=4	Valor P
Combinado	Normal	4 (30,77%)	9 (69,23%)	0,0048
	1-2 X LSN	16 (61,54%9	10 (38,46%)	
	2-10 X LSN	18 (72,00%)	7 (28,00%)	
	> 10 X LSN	16 (80,00%)	4 (20,00%)	

Seguridad

No hubo muertes en el estudio. Se describieron sucesos adversos graves (SAG) para 13 pacientes, de los cuales 4 se produjeron en la cohorte tratada con eculizumab y 9 fueron en la cohorte tratada con placebo (véase la tabla 4). Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

Los SA más comunes descritos para pacientes tratados con eculizumab fueron dolor de cabeza, nasofaringitis, dolor de espalda, e infección del aparato respiratorio superior. El dolor de cabeza y dolor de espalda se produjeron más comúnmente en el grupo de tratamiento de eculizumab comparado con el grupo de placebo. Sin embargo, el aumento en dolores de cabeza se limitó a las primeras 2 semanas de terapia y era de leve a moderado. No hubo diferencias estadísticamente significativas en índices de incidentes entre grupos de tratamiento para cualquier SA descrito.

Se produjo un episodio de trombosis (Budd-Chiari) en un paciente tratado con placebo. No hubo trombosis en los pacientes tratados con eculizumab.

Solo un paciente mostró un nivel detectable de anticuerpos anti-eculizumab en la cohorte tratada con eculizumab; esta respuesta era débil (sin título), se produjo solo en un punto temporal y no produjo una ruptura del bloqueo del complemento.

Tabla 4
Descripción de sucesos adversos

Sucesos adversos graves*	**Pacientes de placebo n (porcentaje)**	**Pacientes de eculizumab n (porcentaje)**
Total	9 (20,5)	4 (9,3)
Emergente en tratamiento de eculizumab		
Exacerbación de HNP	3 (6,8)	1 (2,3)
Cólico renal	0	1 (2,3)
Prolapso de disco lumbar sacro	0	1 (2,3)
Bacteremia estreptocócica alfa	0	1 (2,3)

Infección de la línea central y UTI	1 (2,3)	0 (0)
Infección del aparato respiratorio superior	1 (2,3)	0 (0)
Probable infección vírica	1 (2,3)	0 (0)
Neutropenia	1 (2,3)	0 (0)
Celulitis/foliculitis/neutropenia	1 (2,3)	0 (0)
Anemia y pirexia	1 (2,3)	0 (0)
Sucesos adversos más frecuentes*†		
Dolor de cabeza§	12 (27,3)	19‡ (44,2)
Nasofaringitis	8 (18,2)	10 (23,3)
Infección del aparato respiratorio superior	10 (22,7)	6 (14)
Dolor de espalda	4 (9,1)	8 (18,6)
Nausea	5 (11,4)	7 (16,3)
Tos	4 (9,1)	5 (11,6)
Diarrea	5 (11,4)	4 (9,3)
Artralgia	5 (11,4)	3 (7,0)
Dolor abdominal	5 (11,4)	2 (4,7)
Mareo	5 (11,4)	2 (4,7)
Vómitos	5 (11,4)	2 (4,7)
Fatiga	1 (2,3)	5 (11,6)
Infección vírica	5 (11,4)	1 (2,3)

* Por términos preferidos
† Se produce en el 10% o más de pacientes
‡ Dieciséis de 19 pacientes experimentaron dolor de cabeza a las 48 horas de la infusión
§ Después de las primeras 2 semanas de dosificación, el 20,9% de los pacientes tratados con eculizumab y el 22,7% de los de placebo experimentaron dolor de cabeza.

Discusión

La hemolisis intravascular crónica con periodos de exacerbación aguda son las manifestaciones clásicas de HNP, que producen con frecuencia anemia, la necesidad para transfusiones para mantener los niveles de hemoglobina, y deterioro en la calidad de vida. En el estudio TRIUMPH crucial de fase III, se examinaron el efecto de la inhibición terminal del complemento con eculizumab sobre los niveles de hemoglobina y las necesidades de transfusión en pacientes con HNP. El cuarenta y nueve por ciento de los pacientes tratados con eculizumab durante el periodo de 6 meses demostraron estabilización de hemoglobina en ausencia de transfusiones comparado con ningún paciente en el brazo del placebo del ensayo. Más del 50% de los pacientes tratados con eculizumab fueron independientes de transfusiones durante el estudio entero comparado con ninguno en el brazo del placebo, y el índice medio de transfusión global se redujo en el 73%. Además, incluso en los pacientes que no alcanzaron independencia de transfusión, el tratamiento con eculizumab se asoció con una reducción del 44% en el índice de transfusión (datos no mostrados).

La lactato deshidrogenasa, un marcador bioquímico de hemolisis en HNP[9], disminuyó inmediata y consistentemente en todos los pacientes tratados con eculizumab, mientras que los pacientes en la cohorte de placebo siguieron experimentando hemolisis con niveles de LDH que superaban 5 veces el límite superior del intervalo normal en todos los pacientes al final del estudio. Los niveles de LDH se redujeron al intervalo normal en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con eculizumab, mientras que el resto se estabilizaron a un nivel justo por encima de límite superior del normal lo que sugiere hemolisis de nivel bajo residual en algunos pacientes. Los niveles de haptoglobina, un marcador más sensible de la presencia de hemoglobina sin células en la circulación, fueron indetectables en la mayoría de los pacientes. La hemolisis de bajo nivel en un subconjunto de pacientes tratados con eculizumab posiblemente se debe a una disminución inherente en la supervivencia de estas células o depuración extravascular, mediada por C3b de eritrocitos de HNP mediante el sistema reticuloendotelial[17].

Antes del tratamiento con eculizumab, los niveles de hemoglobina en los pacientes del estudio se mantuvieron artificialmente por transfusión frecuente. Por tanto, la estabilización de los niveles de hemoglobina con un cese concomitante de o reducción en transfusiones representa un aumento neto en los niveles de hemoglobina endógenos. Nuestros datos sugieren que la resolución de hemolisis con eculizumab produce un nuevo nivel de hemoglobina de estado estacionario determinado por un equilibrio entre el grado de la disfunción de la médula ósea subyacente, el número de eritrocitos de HNP que se conservan por la terapia de eculizumab y el nuevo nivel (si alguno) de necesidades de transfusión.

Los pacientes con HNP generalmente experimentan calidad de vida marcadamente disminuida caracterizada por fatiga, anemia, trombosis e hipertensión pulmonar, así como distonía de músculo liso incluyendo dolor abdominal, disfagia y disfunción eréctil[9,10,18]. Estos síntomas se han atribuido tanto a la excesiva hemolisis intravascular como a secuestro posterior de óxido nítrico por la hemoglobina sin células en el plasma. La reducción de la hemolisis intravascular en pacientes tratados con eculizumab en el estudio actual se asoció con mejoras significativas en el componente de fatiga de la calidad de vida relativo a pacientes tratados con placebo evaluado a través del instrumento FACIT-fatiga. Además, la terapia con eculizumab se asoció con un aumento mediana de 6,4 punto

sobre valores basales establecidos antes del tratamiento. Se ha demostrado previamente que un aumento de 3 o más puntos del valor basal representa una diferencia clínicamente importante en este instrumento de calidad de vida[19]. Los pacientes que recibieron eculizumab también experimentaron una mejora significativa en la mayoría de los dominios del EORTC QLQ-C30 relativo a la cohorte tratada con placebo incluyendo estado de salud global, desempeño físico, desempeño emocional, desempeño cognitivo, desempeño cotidiano, desempeño social, fatiga, dolor, disnea, pérdida de apetito e insomnio. La mejora en el componente de fatiga de EORTC QLQ-C30 proporciona apoyo para la mejora demostrada en el instrumento FACIT-fatiga durante la terapia de eculizumab. De forma importante, estas mejoras en calidad de vida en los pacientes tratados con eculizumab se produjeron a pesar de los niveles similares de hemoglobina de eritrocitos en los dos grupos de tratamiento, apoyando más la contribución de la hemolisis por sí, en oposición a anemia, en la mediación de la mala calidad de vida en pacientes de HNP. La evaluación clínica de síntomas adicionales relacionados con la calidad de vida de HNP, incluyendo dolor abdominal, disfagia y disfunción eréctil, también se ha descrito que mejoran durante la terapia con eculizumab[20].

Eculizumab era seguro y bien tolerado. No hubo muertes en el estudio y solo un único suceso trombótico que se produjo en un paciente de placebo en un sitio (las venas hepáticas) que es típico de la trombosis en HNP. La relativa breve duración de este estudio no fue suficiente para abordar el asunto relevante de una posible protección de trombosis por inhibición terminal del complemento con eculizumab.

Los sucesos adversos eran generalmente leves con dolor de cabeza produciéndose a frecuencia aumentada en los pacientes tratados con eculizumab; sin embargo, esta frecuencia aumentada no persistió después de las primeras dos dosis de terapia. Hubo 4 SAG en el grupo de tratamiento con eculizumab y 9 SAG en el grupo de placebo. No hubo evidencia de riesgo de infección aumentado en los pacientes tratados con eculizumab durante el periodo de estudio. Un paciente tratado con eculizumab mostró un bajo nivel de anticuerpos anti-eculizumab en un punto temporal durante el estudio que no persistió y no produjo una rotura del bloqueo del complemento. No hubo SA asociados con la retirada de eculizumab en los 2 pacientes tratados con eculizumab que no completaron el ensayo. Evaluaciones de seguridad adicionales, así como medidas de eficacia, se están examinando en un ensayo de seguridad de fase III, abierto, multicentro en curso de eculizumab (SHEPHERD) en aproximadamente 95 pacientes con HNP.

Los resultados del estudio global, controlado por placebo, con doble enmascaramiento, aleatorizado actual muestran que la inhibición terminal del complemento con eculizumab parece ser una terapia segura y eficaz para pacientes con el trastorno raro HNP. El tratamiento con eculizumab redujo la hemolisis intravascular, y estabilizó los niveles de hemoglobina a pesar de una reducción de transfusiones, al punto donde la mayoría de los pacientes de HNP se volvieron independientes de transfusiones. También se demostraron mejoras sustanciales y clínicamente significativas en fatiga y otros parámetros clave de calidad de vida. Todos los 85 pacientes que completaron el estudio eligieron recibir eculizumab en un estudio de extensión abierto y todos permanecen actualmente en el fármaco. Los resultados del estudio TRIUMPH indican que la inhibición terminal del complemento con eculizumab aborda de forma segura y eficaz una consecuencia importante del defecto genético subyacente en células madre hematopoyéticas de HNP proporcionando una sustitución terapéutica para la deficiencia en inhibidor terminal del complemento.

La presente invención proporciona entre otras cosas tratamiento con un inhibidor del complemento. Muchas variaciones de la invención serán aparentes a los expertos en la materia tras la revisión de esta especificación. El ámbito completo de la invención se debe determinar por referencia a las reivindicaciones, junto con su ámbito completo de equivalentes, y la especificación junto con tales variaciones.

1. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell 1993;73:703-11.
2. Bessler M, Mason PJ, Hillmen P et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. EMBO J 1994;13:110-7.
3. Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T et al. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1990;323:1184-9.
4. Motoyama N, Okada N, Yamashina M, Okada H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria due to hereditary nucleotide deletion in the HRF20 (CD59) gene. Eur J Immunol 1992;22:2669-73.
5. Holguin MH, Fredrick LR, Bernshaw NJ, Wilcox LA, Parker CJ. Isolation and characterization of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Clin Invest 1989;84:7-17.
6. Rollins SA, Sims PJ. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. J Immunol 1990;144:3478-83.
7. Sims PJ, Rollins SA, Wiedmer T. Regulatory control of complement on blood platelets. Modulation of platelet procoagulant responses by a membrane inhibitor of the C5b-9 complex. J Biol Chem 1989;264:19228-35.
8. Wiedmer T, Hall SE, Ortel TL, Kane WH, Rosse WF, Sims PJ. Complement-induced vesiculation and exposure of membrane prothrombinase sites in platelets of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1993;82:1192-6.
9. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extravascular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA 2005;293:1653-62.
10. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hoffman. Nueva York: Churchill Livingstone, 2000: 331-342.

11. Thomas TC, Rollins SA, Rother RP et al. Inhibition of complement activity by humanized antibody that binds C5 and single-chain Fv. Mol Immunol 1996;33:1389-401.
12. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2004;350:552-9.
13. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage 1997;13:63-74.
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85:365-76.
15. Cella D. Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System. Version 4. Center on Outcomes Research and Education (CORE) Evanston Northwestern Healthcare and Northwestern University, 1997.
16. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3ª Edición). Bruselas: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001.
17. Jasinski M, Pantazopoulos P, Rother RP et al. A novel mechanism of complement-independent clearance of red cells deficient in glycosyl phosphatidylinositol-linked proteins. Blood 2004;103 :2827-34.
18. Hill A, Wang X, Sapsford RJ et al. Nitric oxide Consumption and Pulmonary Hypertension in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood 106[11]. 2005.
Tipo de referencia: Resumen
19. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manage 2002;24:547-61.
20. Hill A, Rother RP, Hillmen P. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2005;90:ECR40.
21. Parker C, Omine M, Richards S et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005;106:3699-709.
22. Hill A, Wang X, Sapsford RJ et al. Nitric oxide Consumption and Pulmonary Hypertension in Patients. with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood 2005;106:A1046.

Secuencias

SEQ ID NO: 1 – V_H de eculizumab

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPG
SGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYF
DVWGQGTLVTVSSA

SEQ ID NO: 2 – Cadena pesada de eculizumab

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPG
SGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYF
DVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVE
RKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP
SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGK

SEQ ID NO: 3 – V_L de eculizumab

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGAL
NWYQQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
NVLNTPLTFGQGTKVEIKRT

SEQ ID NO: 4 – Cadena ligera de eculizumab

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGAL
NWYQQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
NVLNTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 5 – CDRH1 de eculizumab

NYWIQ

SEQ ID NO: 6 – CDRH2 de eculizumab

EILPGSGSTEYTENFKD

SEQ ID NO: 7 – CDRH3 de eculizumab

YFFGSSPNWYFDV

SEQ ID NO: 8 – CDRL1 de eculizumab

GASENIYGALN

SEQ ID NO: 9 – CDRL2 de eculizumab

GATNLAD

SEQ ID NO: 10 – CDRL3 de eculizumab

QNVLNTPLT

Lista de secuencias

<110> ALEXION PHARMACUETICALS, INC.

<120> TRATAMIENTO DE PACIENTES DE HEMOGLOBINURIA NOCTURNA PAROXÍSTICA POR UN INHIBIDOR DEL COMPLEMENTO

<130> P2913 EP/1

<150> 60/783.070
<151> 15-03-2006

<160> 10

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = “descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético”

<400> 1

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 2
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = “descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético”

<400> 2

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
210 215 220

Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 3
<211> 131
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = “descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético”

<400> 3
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser
35 40 45

Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
100 105 110

Val Leu Asn Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr
130

<210> 4
<211> 236
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = “descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético”

<400> 4
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser
35 40 45

Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
100 105 110

Val Leu Asn Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = “descripción de secuencia artificial: péptido sintético”

<400> 5
Asn Tyr Trp Ile Gln
1 5

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = “descripción de secuencia artificial: péptido sintético”

<400> 6
Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = “descripción de secuencia artificial: péptido sintético”

<400>7
Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 8

<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = “descripción de secuencia artificial: péptido sintético”

<400>8
Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn
1 5 10

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = “descripción de secuencia artificial: péptido sintético”

<400> 9
Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = “descripción de secuencia artificial: péptido sintético”

<400> 10
Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu Thr
1 5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en tratar un paciente afectado con hemoglobinuria nocturna paroxística (HNP), en donde la composición es una forma farmacéutica de uso único de 300 mg de eculizumab que comprende 30 ml de una solución sin conservantes estéril de 10 mg de eculizumab/ml.

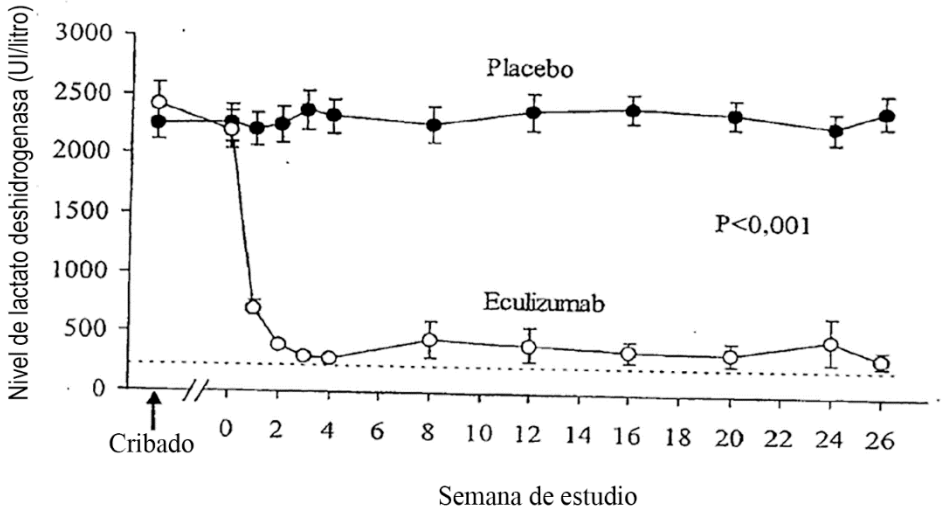
Nivel de lactato deshidrogenasa (UI/litro)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
Placebo
P<0,001
Eculizumab
Cribado
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
Semana de estudio

FIGURA 1A

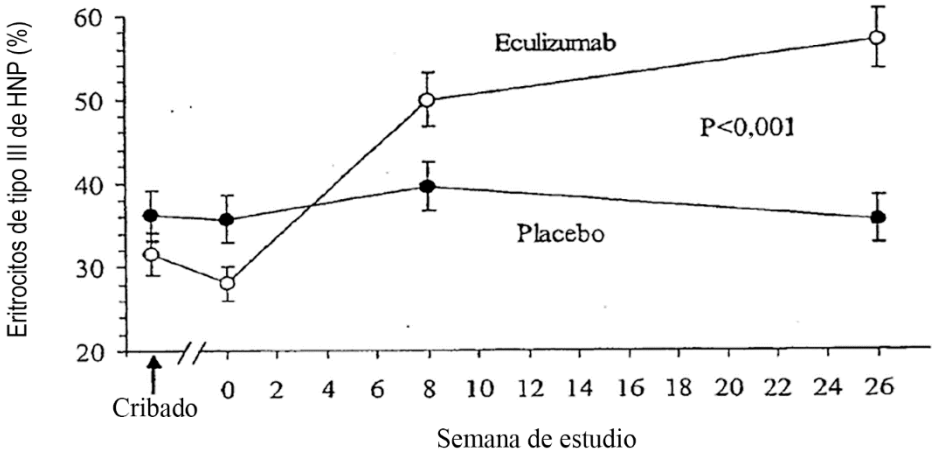
Eritrocitos de tipo III de HNP (%)
60
50
40
30
20
Eculizumab
P<0,001
Placebo
Cribado
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
Semana de estudio

FIGURA 1B

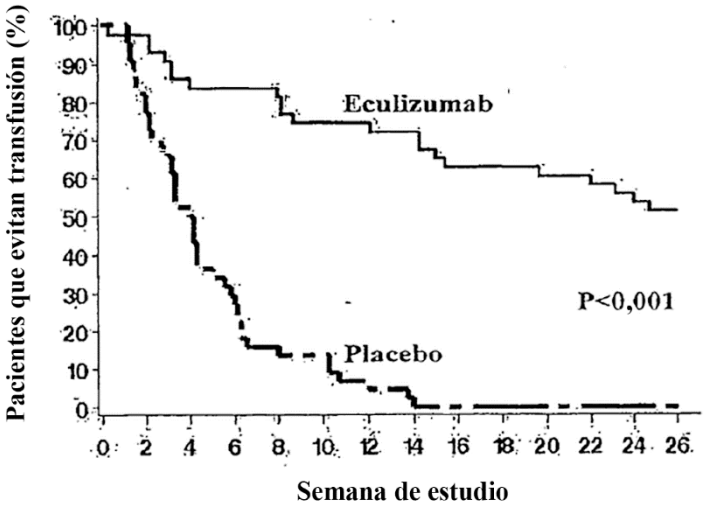
Pacientes que evitan transfusión (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Eculizumab
P<0,001
Placebo
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
Semana de estudio

FIGURA 2

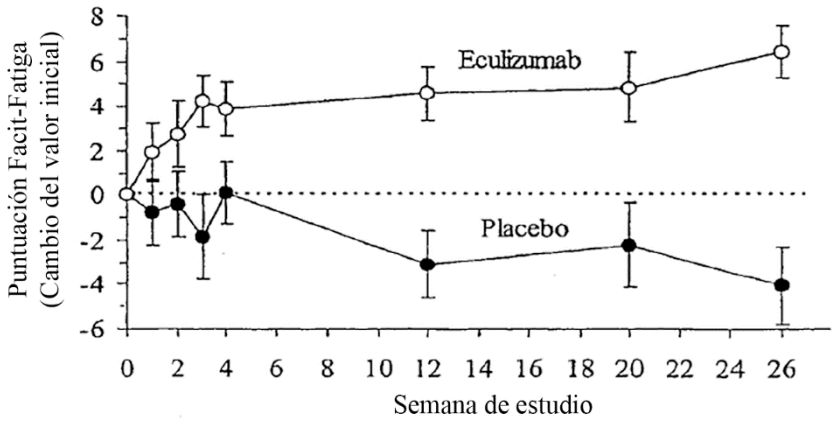
Puntuación Facit-Fatiga
(Cambio del valor inicial)
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
Eculizumab
Placebo
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
Semana de estudio

FIGURA 3