

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 850**

51 Int. Cl.:

A61K 38/21 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2012 PCT/US2012/029201**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12125809**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2012 E 12719487 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2686002**

54 Título: **Procedimiento para reducir los síntomas similares a gripe asociados a la administración intramuscular de interferón usando un régimen de dosificación creciente de titulación rápida**

30 Prioridad:

15.03.2011 US 201161452807 P

19.04.2011 US 201161476930 P

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

08.05.2018

73 Titular/es:

BIOGEN MA INC. (100.0%)

225 Binney Street

Cambridge, MA 02142, US

72 Inventor/es:

DEYKIN, AARON

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 666 850 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

Procedimiento para reducir los síntomas similares a gripe asociados a la administración intramuscular de interferón usando un régimen de dosificación creciente de titulación rápida

5

ANTECEDENTES

Campo de la invención

10 La presente divulgación se refiere en general a un procedimiento para tratar esclerosis múltiple (EM) y para reducir los síntomas similares a gripe asociados en general a la administración de interferones. En particular, el procedimiento usa un régimen de dosificación creciente de titulación rápida de interferón administrado por vía intramuscular. La presente divulgación se refiere también a un paquete de titulación para promover el cumplimiento con la titulación de dosificación.

15

Descripción de la técnica relacionada

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno neurológico e inflamatorio crónico del sistema nervioso central, marcado por infiltración focal de linfocitos T autorreactivos y macrófagos a través de la barrera hematoencefálica que conduce a desmielinación y a pérdida axonal y neuronal. En las personas afectadas por EM, aparecen manchas de daño llamadas placas o lesiones en áreas aparentemente aleatorias de la materia blanca del SNC. En el sitio de una lesión, se pierde el material aislante nervioso, la mielina, con la desmielinación. La inflamación, desmielinación, muerte de oligodendrocitos, daño de membrana y muerte axonal contribuyen todos a los síntomas de la EM.

20

25 Aunque la EM tiene una etiología desconocida, la hipótesis clásica es que la EM es una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos T auxiliares 1 (TH1). El desarrollo de lesiones se caracteriza por la acumulación de microglía y macrófagos activados. Las placas agudas se caracterizan por daño de la barrera hematoencefálica, infiltración por linfocitos T CD4+ activados y linfocitos T CD8+ clonotípicos que reconocen autoantígenos del SNC y la presencia de astrocitos reactivos y oligodendrocitos proliferantes. También están presentes citocinas proinflamatorias, p.ej. interleucina 12 (IL-12) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Existen evidencias adicionales de que otras células inmunitarias adaptativas (p.ej., células TH17 y linfocitos B periféricos) y células inmunitarias innatas (células dendríticas, linfocitos T citolíticos y microglía residente) desempeñan un papel en la patogénesis de la EM.

30

La EM recurrente-remitente, la forma más común de la enfermedad, se caracteriza por agravamientos múltiples con el tiempo. Los agravamientos son ataques sobre la visión, control motor, sensorial y de esfínteres y procesos cognitivos. Los pacientes con EM recurrente-remitente no se recuperan completamente de estos agravamientos y acumulan discapacidad neurológica con cada agravamiento posterior.

35

El interferón beta (IFN- β) de fibroblasto humano natural fue el primer fármaco en tratar la EM recurrente-remitente. El IFN- β tiene efectos inmunomoduladores, que incluyen modular los niveles de citocina (p.ej., inducir citocinas relacionadas con Th1 (T auxiliar 1) y citocinas relacionadas con Th2), inhibir la activación y proliferación de linfocitos T, inhibir la trans migración de linfocitos T autorreactivos al SNC, aumentar la apoptosis de linfocitos T y reducir la expresión de las moléculas requeridas para la presentación de antígeno. El IFN- β tiene efectos clínicos bien establecidos y los estudios evidencian que el IFN- β actúa contra esclerosis múltiple mediante inmunomodulación.

45

Existen actualmente dos tratamientos con interferón beta recombinante diferentes para EM: interferón beta-1a (IFN- β_{1a}) e interferón beta-1b (IFN- β_{1b}). IFN- β_{1a} e IFN- β_{1b} son dos moléculas distintas con dosificaciones recomendadas, vías de administración e intervalos de dosificación diferentes. El IFN- β_{1a} es una glicoproteína de 166 aminoácidos con un peso molecular predicho de aproximadamente 22.500 dáltones. Se produce por tecnología de ADN recombinante usando células de ovario de hámster chino genomanipuladas en las que se ha introducido el gen de interferón beta humano. La secuencia aminoacídica es idéntica a la del interferón beta humano natural. El IFN- β_{1b} tiene 165 aminoácidos y un peso molecular aproximado de 18.500 dáltones. No incluye las cadenas laterales de carbohidrato encontradas en el material natural. El IFN- β_{1b} se fabrica mediante fermentación bacteriana de una cepa de *Escherichia coli* que porta un plásmido genomanipulado que contiene el gen de interferón beta_{ser17} humano. La actividad específica de IFN- β_{1a} e IFN- β_{1b} es diferente y está basada en diferentes patrones de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de interferón beta recombinante y diferentes ensayos usados para medir la actividad.

50

Los tratamientos actuales con IFN- β_{1a} incluyen Avonex®, CinnoVex™, Rebif® y Resigene. Los tratamientos actuales con IFN- β_{1b} incluyen Betaseron® en los EE.UU. y Betaferon® en Europa y Extavia®. Avonex® y

60

CinnoVex™ se administran por vía intramuscular, mientras que los demás tratamientos de interferón para EM se administran por vía subcutánea.

Aunque existe una diferencia en la actividad específica entre los dos tipos de interferones, IFN-β_{1a} e IFN-β_{1b} 5 comparten perfiles de efectos secundarios similares. Por ejemplo, un evento adverso común asociado a las terapias de interferón son los síntomas similares a gripe que se desarrollan unas pocas horas después de la administración y remiten al cabo de 24 horas. Los síntomas similares a gripe asociados a la administración de interferones incluyen fiebre, dolores musculares (mialgia), escalofríos, sudoración, fatiga, cefalea y malestar. El mecanismo exacto de desarrollo de los síntomas similares a gripe no se entiende bien, pero aparece entre los pacientes que toman 10 interferones independientemente del estado patológico. Se ha postulado que los interferones estimulan el núcleo subtalámico, afectando por tanto a la temperatura corporal, así como a citocinas locales que dan como resultado otros síntomas.

En general, los síntomas similares a gripe disminuirán significativamente después de 2-3 meses. Sin embargo, los 15 síntomas similares a gripe asociados a la administración de interferón al comienzo del tratamiento pueden ser una barrera significativa para la iniciación o mantenimiento de la terapia de EM, incluso antes del inicio de cualquier beneficio terapéutico. El uso de un régimen de dosificación creciente (también conocido como titulación de dosis) se ha vuelto una práctica rutinaria para la administración de terapias de interferón para gestionar los efectos secundarios en la iniciación de la terapia. El objetivo de la titulación de dosis es mejorar la aceptación de y adhesión 20 a la terapia y, por tanto, repercute en los beneficios de salud a largo plazo para pacientes con esclerosis múltiple. Actualmente, existen solo dos productos de interferón beta, Betaseron® y Rebif®, que proporcionan instrucciones de titulación de dosis en sus etiquetas. Tanto Betaseron® como Rebif® se administran por vía subcutánea.

La etiqueta de Betaseron® (10/07) incluye instrucciones de titulación para la administración subcutánea de IFN-β_{1b} 25 durante un periodo de 6 semanas, comenzando la dosis completa en la semana 7:

30 Semanas 1-2, 1/4 de dosis (0,0625 mg/0,25 ml)
 Semanas 3-4, 1/2 dosis (0,125 mg/0,5 ml)
 Semanas 5-6, 3/4 de dosis (0,1875 mg/0,75 ml)
 Semana 7, dosis completa (0,25 mg/1 ml)

La etiqueta de Betaseron® indica que la titulación de dosis puede reducir los síntomas similares a gripe. La etiqueta de Betaferon® (1-8-24) europeo incluye instrucciones de titulación para administración subcutánea durante un periodo de 3 semanas, comenzando la dosis completa en la semana 4:

35 Semana 1, 1/4 de dosis (0,0625 mg/0,25 ml)
 Semana 2, 1/2 dosis (0,125 mg/0,5 ml)
 Semana 3, 3/4 de dosis (0,1875 mg/0,75 ml)
 Semana 4, dosis completa (0,25 mg/1 ml)

Aunque la etiqueta de Betaferon® europeo tiene un periodo de titulación de 3 semanas con incrementos de 1/4 de dosis, la etiqueta recomienda titulación de dosis al inicio del tratamiento para aumentar la tolerabilidad y reducir los efectos secundarios, en general solo al inicio de la terapia. Al contrario que la etiqueta de Betaseron® de EE.UU., que indica un periodo de titulación de 6 semanas y la posibilidad de reducción de los síntomas similares a gripe, el 45 periodo de titulación de 3 semanas de la etiqueta de Betaferon® europeo no menciona tratar los síntomas similares a gripe. Dos estudios clínicos revelan que los incrementos de 1/4 de dosis durante un periodo de 3 semanas no proporcionan una reducción significativa de los síntomas similares a gripe en comparación con regímenes de titulación lenta.

50 Rice y col. (Rice GPA, Ebers GC, Lublin FD, Knobler RL. Ibuprofen Treatment versus Gradual Introduction of Interferon beta-1b in Patients with MS. Neurology 1999; 52: 1893-1895) evaluaron la efectividad de la titulación de dosis en combinación con ibuprofeno en la reducción de los efectos secundarios similares a gripe de Betaseron® administrado por vía subcutánea a 49 pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente y progresiva secundaria (EM RR y PS). Este era un estudio de etiqueta abierta aleatorizado que comparaba pacientes que no titulaban 55 Betaseron® pero que tomaban profilaxis con ibuprofeno (grupo A) con aquellos que titulaban Betaseron® con (grupo B) y sin tratamiento con ibuprofeno (grupo C). El grupo A recibía 8 millones de UI (MUI) de Betaseron® cada dos días (la dosis estándar) durante las semanas 0-4. Los grupos B y C recibían cada uno Betaseron® de acuerdo con el programa de titulación comenzando a 2 MUI (25 % de la dosis estándar) y aumentaba a incrementos de 2 MUI (25 % de la dosis estándar) durante las semanas 0-4. Durante las semanas 0-4, un 11 % (2 de 18) de los pacientes del 60 grupo A desarrolló síntomas similares a gripe, un 6 % (1 de 6) de los pacientes del grupo B desarrolló síntomas

similares a gripe y un 40 % de los pacientes del grupo C desarrolló síntomas similares a gripe (Tabla 1 de Rice y col.). La diferencias de incidencia de síntomas similares a gripe entre el grupo que recibía tratamiento con ibuprofeno solo (grupo A) y el grupo que recibía dosificación creciente y tratamiento con ibuprofeno (grupo B) no parecen ser significativas.

5

Además, Rice y col. reseñaron que 5 (3 del grupo A, 1 del grupo B y 1 del grupo C) de los 49 pacientes (10 %) del estudio experimentaban dificultades con dosis crecientes de IFN- β_{1b} , y esos pacientes requerían reducción de la dosificación o un retardo en el programa de dosis crecientes.

10 Esta era una práctica común de acuerdo con Bayas y col. (Bayas A y Rieckmann P. Managing the Adverse Effects of Interferon- β Therapy in Multiple Sclerosis. *Drug Safety* 2000 Feb; 22(2): 149-159). Bayas y col. describieron la titulación de dosis para la administración de IFN- β_{1b} (que se administra solo por vía subcutánea), donde el tratamiento comenzaba a un 20 a 25 % de dosis durante 1 semana, se aumentaba a 50 % de dosis la segunda semana, y si se toleraba el tratamiento, se aumentaba a la dosis completa. De acuerdo con Bayas y col., la
15 dosificación de interferón β debería reducirse o mantenerse al mismo nivel durante un tiempo más largo, hasta que la tolerabilidad al fármaco mejorada permitiera un aumento. Walther y col. (Walther EU, Hohlfeld R. Multiple Sclerosis Side Effects of Interferon beta Therapy and their Management. *Neurology* 1999; 53: 1622-1627) recomendaban una reducción de dosis (entre 25-50 %) que debería mantenerse, en lugar de crecer, durante 4-6 semanas. Por tanto, era práctica común favorecer un programa de titulación extendida.

20

Wroe (Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. *J Int Med Res* 2005; 33: 309-18) evaluaron si una titulación más lenta en 4 pasos de 4 semanas hasta una dosis final de 250 μg de IFN- β_{1b} subcutáneo podría mejorar la tolerabilidad frente a una titulación más rápida en dos pasos de 2 semanas en pacientes con EM recurrente-remitente durante un periodo de 3 meses. En el grupo de
25 titulación lenta, se administró IFN- β_{1b} por vía subcutánea, inicialmente a 62,5 μg ($\frac{1}{4}$ de dosis) cada dos días durante 9 días, y entonces a incrementos de $\frac{1}{4}$ de dosis (125 μg y 187,5 μg , respectivamente) los días 11 y 21, y una dosis completa (250 μg) que comienza el día 31 (es decir, a mitad de la semana 5), durante el resto del tratamiento de 3 meses. Véase la Figura 1 de Wroe y col. En el grupo de titulación rápida, se administró por vía subcutánea IFN- β_{1b} , inicialmente a 125 μg ($\frac{1}{2}$ dosis) cada 2 días durante 2 semanas y entonces a dosis completa durante el resto del
30 tratamiento de 3 meses. Uno de los eventos adversos primarios valorados fueron los síntomas similares a gripe. Wroe no reseñó diferencias observables con respecto a la aparición de eventos adversos entre los dos grupos de tratamiento, p.ej. las tasas de incidencia de síntomas similares a gripe eran similares en los grupos de titulación lenta (32,4 %) y rápida (41,9 %) (Figura 3 de Wroe y col.). Wroe concluyó que el régimen de titulación rápida (incrementos de $\frac{1}{2}$ dosis, comenzando una dosis completa en la semana 3) da como resultado un inicio más rápido del beneficio
35 clínico y que la titulación lenta (incrementos de $\frac{1}{4}$ de dosis, comenzando una dosis completa a mitad de la semana 5) mostraba una reducción no significativa de los síntomas similares a gripe en comparación con el régimen de titulación rápida.

La etiqueta de Rebif® incluye instrucciones de titulación para la administración subcutánea de IFN- β_{1a} tres veces por
40 semana durante un periodo de 4 semanas, con la dosis completa administrada en la semana 5:

Semanas 1-2, $\frac{1}{5}$ de dosis, inyección subcutánea 3X/semana

(dosis de titulación para 33 μg = 4,4 μg)

(dosis de titulación para 44 μg = 8,8 μg)

45

Semana 3-4, $\frac{1}{2}$ dosis, inyección subcutánea 3X/semana

(dosis de titulación para 33 μg = 11 μg)

(dosis de titulación para 44 μg = 22 μg)

Semana 5, dosis completa, inyección subcutánea 3X/semana

50 La etiqueta de Rebif® europeo recomienda un aumento gradual durante un periodo de 4 semanas para reducir las reacciones adversas. La dosis de $\frac{1}{5}$ durante las dos primeras semanas sirve con el fin de permitir que se desarrolle la taquifilaxia, reduciendo por tanto los efectos secundarios. Ni las etiquetas de EE.UU. ni europeas mencionan el tratamiento de síntomas similares a gripe asociados a la administración de interferón beta. Todos los productos y estudios clínicos discutidos hasta ahora se relacionan con la administración subcutánea de IFN- β_{1a} o
55 IFN- β_{1b} .

Brandes y col. (Brandes DW, Bigley K, Hornstein W, Cohen H, Au W, Shubin R. Alleviating Flulike Symptoms with Dose Titration and Analgesics in MS Patients on Intramuscular Interferon beta-1a Therapy: a pilot study. *Curr Med Research and Opinions* 2007; 23:7: 1667-1672), parecen ser los primeros en investigar la titulación de dosis para
60 administración intramuscular (IM) de IFN- β_{1a} . Brandes y col. evaluaron la efectividad de la titulación de dosis en

combinación con acetaminofeno o ibuprofeno en la reducción de los efectos secundarios similares a gripe de Avonex® (IFN-β_{1a}) en 47 pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente.

El estudio de Brandes y col. era un estudio de etiqueta abierta aleatorizado multicéntrico de 12 semanas. Los 5 pacientes del grupo 1 recibían IFN-β_{1a} (IM) a una dosis de 30 µg una vez por semana sin titulación. Los grupos 2 y 3 recibían IFN-β_{1a} (IM) a 1/4 de dosis durante las semanas 1 y 2, 1/2 dosis durante las semanas 3 y 4, 3/4 de dosis en las semanas 5 y 6 y una dosis completa (30 µg) durante las semanas 7-12. Los grupos 1 y 2 recibían 650 mg de acetaminofeno 1 hora antes de cada inyección (IM) de IFN-β_{1a}, y entonces cada 4 horas según fuera necesario. El grupo 3 recibía 400 mg de ibuprofeno 1 hora antes de cada inyección (IM) de IFN-β_{1a}, de nuevo a las 6 horas 10 después de la inyección y entonces cada 6 horas según fuera necesario. Los síntomas similares a gripe se registraron en tres puntos temporales: valor basal (primera dosis de analgésico, 1 hora antes de la inyección); tiempo A (segunda dosis de analgésico, 4 horas después de la inyección) y tiempo B)12-15 horas (después de la inyección).

15 Brandes y col. encontraron que una titulación de un cuarto (grupos 2 y 3) reducía significativamente la proporción de pacientes con un aumento medio ≥2 desde el valor basal en la puntuación de síntomas similares a gripe en comparación con sin titulación solo a las 4 horas después de la inyección durante las primeras 2 semanas (Figura 1A de Brandes y col., p= 0,015 indicado con *). No había una diferencia significativa entre la titulación de un cuarto (grupos 2 y 3) y sin titulación (grupo 1) a las 4 horas durante las semanas 3-12 a medida que aumentaba la dosis.

20 Estos datos sugerían que una dosis creciente de 1/4 no reduce los síntomas similares a gripe, sugiriendo que sería necesaria una titulación prolongada adicional, es decir una titulación incluso más lenta.

Tampoco había una diferencia significativa entre la titulación de un cuarto (grupos 2 y 3) y sin titulación (grupo 1) a las 12-15 horas durante cualquier semana, incluyendo las 2 primeras semanas. Estos datos sugerían que iniciar la 25 inyección (IM) de IFN-β_{1a} con 1/4 de dosis tenía efectos limitados en la reducción de los síntomas similares a gripe, debido a que 1/4 de dosis retardaba solo el inicio de los síntomas similares a gripe y lo hacía solo durante las 2 primeras semanas.

Frohman y col. (Frohman E y col. Disease-Modifying Therapy in Multiple Sclerosis: Strategies for Optimizing 30 Management. Neurologist 2002; 8: 227-236), en una revisión integral de la gestión de terapia de EM, recomiendan iniciar el tratamiento durante la fase de reducción de un régimen de esteroides y aplicar un programa de dosificación fraccionada en pacientes tratados con Avonex®, Rebif® o Betaseron® en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo. En particular, los pacientes comenzaron a un 25 % de la dosis recomendada y se aumentaron las dosificaciones por incrementos del 25 % semanalmente a cada 2 semanas. Frohman y col. 35 describen la dosis del 25 % como "una dosis asociada habitualmente a efectos secundarios mínimos o nulos", dado que los efectos secundarios relacionados con interferón están relacionados con la respuesta a la dosis. De forma significativa, Frohman y col. afirman "Si los pacientes experimentan efectos secundarios graves y limitantes a medida que se aumenta la dosis, generalmente se prolongará la titulación, por crecimiento del mismo incremento cada 2 a 4 semanas. Con este enfoque, muy pocos pacientes han fallado en la iniciación al fármaco". Por tanto, 40 Frohman y col. enseñan a favorecer un programa de titulación extendida.

Es por lo tanto deseable proporcionar un procedimiento para reducir adicionalmente los síntomas similares a gripe asociados a la administración de interferón intramuscular que promueva el cumplimiento y continuación de la terapia con interferón por EM.

45

RESUMEN

Los inventores han encontrado sorprendentemente que disminuyendo el periodo de tiempo del programa de titulación de dosis para la administración intramuscular de interferón ("titulación rápida"), se reduce 50 significativamente la aparición de síntomas similares a gripe en comparación con un programa de titulación de dosis más largo ("titulación lenta").

Como tal, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar esclerosis múltiple que incluye administrar por vía intramuscular un interferón a un paciente una vez por semana, e incluye específicamente un 55 periodo de titulación inicial donde se administra el interferón en un régimen de dosis creciente (un "periodo de titulación"). En particular, el periodo de titulación incluye un cuarto de dosis en la semana 1, media dosis en la semana 2, tres cuartos de dosis en la semana 3 y una dosis completa terapéuticamente efectiva en la semana 4 y después de ella.

60 La presente divulgación proporciona también un procedimiento para reducir los síntomas similares a gripe asociados

a la administración de un interferón a un paciente con esclerosis múltiple, incluyendo (a) administrar por vía intramuscular el interferón al paciente de acuerdo con un régimen de dosificación creciente en las semanas 1 a 3; y (b) administrar por vía intramuscular una dosis completa terapéuticamente efectiva de interferón en la semana 4.

- 5 La presente divulgación se refiere también a un paquete de titulación para posibilitar el cumplimiento con estos procedimientos, donde la dosificación de interferón cambia durante un periodo de tiempo. El paquete de titulación incluye dispositivos de suministro de interferón que contienen un interferón, e instrucciones para que el paciente administre el interferón en un régimen de dosis creciente durante el periodo de titulación.
- 10 El anterior y otros objetos, rasgos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción más particular de realizaciones preferidas de la invención, que se define en las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 15 Las Figuras adjuntas, que se incorporan a la presente memoria y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la presente invención y, junto con la descripción, sirven además para explicar los principios de la invención.

La Figura 1 es un diagrama de flujo que muestra el diseño del ensayo de titulación "rápida frente a lenta". Obsérvese que, en los Ejemplos siguientes, se investigaron cuestiones adicionales.

La Figura 2 es una tabla con los programas de titulación en un estudio clínico. Los pacientes en el grupo de tratamiento 1 recibían una dosis intramuscular completa de Avonex® cada semana durante 8 semanas. Los pacientes en el grupo de tratamiento 2 recibían dosis intramusculares de Avonex® de acuerdo con el programa de titulación rápida ($\frac{1}{4}$ de dosis en la semana 1, $\frac{1}{2}$ dosis en la semana 2, $\frac{3}{4}$ de dosis en la semana 3 y dosis completa en las semanas 4-8). Los pacientes en el grupo de tratamiento 3 recibían dosis intramusculares de Avonex® de acuerdo con un programa de titulación lento ($\frac{1}{4}$ de dosis en las semanas 1-2, $\frac{1}{2}$ dosis en las semanas 3-4, $\frac{3}{4}$ de dosis en las semanas 5-6 y la dosis completa en las semanas 7-8). Todos los grupos de pacientes recibían medicación profiláctica.

La Figura 3 describe un procedimiento de puntuación de los síntomas similares a gripe (SSG) de acuerdo con la invención.

La Figura 4 es una gráfica lineal del criterio de valoración primario y muestra el cambio en la puntuación de síntomas similares a gripe (SSG) total desde antes de la inyección a las 4 a 6 horas después de la inyección durante 8 semanas.

La Figura 5 es una gráfica lineal del criterio de valoración secundario y muestra el cambio de la puntuación de síntomas similares a gripe (SSG) desde antes de la inyección a las 12 a 15 horas después de la inyección durante 8 semanas.

La Figura 6 es una tabla del criterio de valoración secundario y proporciona el cociente de posibilidades de la incidencia de la puntuación de síntomas similares a gripe (SSG) a las 4 a 6 horas y a las 12 a 15 horas después de la inyección durante 8 semanas.

La Figura 7 proporciona datos que comparan el efecto de los síntomas similares a gripe de sin titulación, titulación rápida y titulación lenta.

La Figura 8 es una gráfica de barras que compara los síntomas similares a gripe (SSG) a las 4-6 horas, comparando sin titulación con titulación rápida.

La Figura 9 proporciona datos que comparan el efecto de los síntomas similares a gripe de sin titulación con titulación lenta.

55 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar un sujeto con esclerosis múltiple mediante la administración intramuscular de un interferón usando un régimen de dosificación creciente inicial o periodo de titulación. El tratamiento es preferiblemente una vez por semana. El régimen de dosificación creciente implica típicamente la administración de $\frac{1}{4}$ de dosis en la semana 1, $\frac{1}{2}$ dosis en la semana 2, $\frac{3}{4}$ de dosis en la semana 3

y una dosis completa terapéuticamente efectiva en la semana 4 y después de ella.

En una realización preferida, la dosis de la semana 1 es de aproximadamente 7,5 microgramos, la dosis de la semana 2 es de aproximadamente 15 microgramos, la dosis de la semana 3 es de aproximadamente 22,5 microgramos y la dosis de la semana 4 es de aproximadamente 30 microgramos.

En realización preferida, el interferón es interferón β . En una realización más preferida, el interferón es un interferón β_1 . En la realización más preferida, el interferón es interferón β_{1a} .

10 La presente divulgación proporciona también un procedimiento para reducir los síntomas similares a gripe que pueden acompañar a la administración intramuscular de un interferón. En particular, la invención proporciona un procedimiento que implica la administración intramuscular de interferón al paciente de acuerdo con un régimen de dosificación creciente en las semanas 1 a 3; y la administración entonces de una dosis completa terapéuticamente efectiva de interferón en la semana 4.

15

La reducción de los síntomas similares a gripe puede medirse por la reducción de la gravedad de los síntomas y/o la reducción de la incidencia de los síntomas similares a gripe. La reducción puede medirse en diversos puntos temporales después de la inyección, por ejemplo de 4 a 6 horas después de la inyección y de 12 a 15 horas después de la inyección.

20

Preferiblemente, la reducción de la gravedad de los síntomas similares a gripe a las 4 a 6 horas es de al menos un 40 %, más preferiblemente al menos un 50 %, aún más preferiblemente al menos un 60 % y lo más preferiblemente al menos un 70 %. La reducción de la gravedad de los síntomas similares a gripe a las 12 a 15 horas es preferiblemente al menos de un 10 %, más preferiblemente de al menos un 20 %, aún más preferiblemente de al

25

La reducción de la incidencia de los síntomas similares a gripe a las 4 a 6 horas es preferiblemente de al menos un 5 %, más preferiblemente de al menos un 10 %, aún más preferiblemente de al menos un 15 % y lo más preferiblemente de al menos aproximadamente un 20 %. Preferiblemente, la reducción de la incidencia de síntomas similares a gripe a las 12 a 15 horas es de al menos un 10 %, más preferiblemente al menos un 15 %, aún más preferiblemente al menos un 20 % y lo más preferiblemente de aproximadamente un 25 %.

30

En una realización preferida, la presente divulgación incluye administrar un cuarto de dosis de la dosis terapéuticamente efectiva en la semana 1, la mitad de la dosis terapéuticamente efectiva en la semana 2 y tres cuartos de la dosis terapéuticamente efectiva en la semana 3.

35

En la realización más preferida, la dosis completa terapéuticamente efectiva es de 30 microgramos.

Los síntomas similares a gripe pueden incluir, por ejemplo, fiebre, dolores musculares (mialgia), escalofríos, sudoración, fatiga, cefalea y malestar, y pueden puntuarse de acuerdo con el procedimiento de la Figura 3.

40

Los procedimientos de la presente divulgación pueden incluir además la administración de un fármaco analgésico o antiinflamatorio, o una mezcla de los mismos. El fármaco puede ser un esteroide o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo. Los fármacos preferidos incluyen acetaminofeno e ibuprofeno.

45

La presente divulgación proporciona también paquetes de titulación donde el interferón se presenta en un modo para promover el cumplimiento con el régimen de dosificación creciente, y en última instancia el tratamiento a largo plazo usando interferón.

50 En una realización preferida, el paquete incluye interferón y dispositivos de suministro para el interferón. El interferón puede estar en forma liofilizada, y por tanto empaquetada en un frasco o vial. En este caso, el paquete contiene preferiblemente también un dispositivo, tal como una jeringa, que está precargado con un diluyente para el interferón liofilizado.

55 Como alternativa, el interferón puede estar en forma líquida. En este caso, el interferón puede proporcionarse en jeringas precargadas. Las jeringas pueden proporcionarse con la dosificación exacta durante las semanas 1-4 y después de ello. Como alternativa, puede proporcionarse también un accesorio al dispositivo de suministro que, cuando se usa en combinación con la jeringa, es capaz de titular el volumen o dosificación correcto para la semana particular del régimen de dosificación creciente (periodo de titulación).

60

Cuando el interferón se proporciona en una jeringa, la jeringa puede proporcionarse también con un dispositivo de prevención de pinchazos de aguja. Tal dispositivo de prevención puede incluir un protector de aguja que puede estar automatizado. El protector puede ser completamente automático (es decir, sin ninguna acción por el paciente), o puede activarse por el paciente.

5

El interferón puede proporcionarse también en otros dispositivos de suministro tales como una pluma.

El paquete de titulación contiene preferiblemente también instrucciones para la administración intramuscular del interferón por un paciente durante el periodo de titulación, donde el interferón se administra preferiblemente a 1/4 de dosis en la semana 1, 1/2 dosis en la semana 2, 3/4 de dosis en la semana 3 y una dosis completa terapéuticamente efectiva en la semana 4.

10

Se usan los siguientes términos en la presente memoria:

15 Interferón- Un "interferón" (al que se hace referencia también como "IFN") es un polipéptido monocatenario pequeño específico de especie producido por células de mamífero en respuesta a la exposición a una variedad de inductores, tales como virus, polipéptidos, mitógenos y similares. El interferón más preferido usado en la invención es interferón β humano glicosilado que está glicosilado en el residuo 80 (Asn 80) y que se deriva preferiblemente por tecnologías de ADN recombinante. El interferón β glicosilado preferido se denomina "interferón β_{1a} ". El término "interferón β_{1a} "
20 pretende abarcar también todas las formas mutantes (es decir, el Ejemplo 1), a condición de que los mutantes estén también glicosilados en el residuo Asn 80.

Son conocidos procedimientos de ADN recombinante para producir proteínas.

25 Los polinucleótidos de interferón β_{1a} preferidos que pueden usarse en los presentes procedimientos de la invención derivan de secuencias del gen de interferón β de tipo silvestre de diversos vertebrados, preferiblemente mamíferos, y se obtienen usando procedimientos que son bien conocidos por los especialistas en la materia tales como los procedimientos descritos en las siguientes patentes de EE.UU. : pat. de EE.UU. n° 5.641.656 (expedida el 24 de junio de 1997: DNA encoding avian type I interferon proprotein and mature avian type I interferon), pat. de EE.UU. n°
30 5.605.688 (25 de febrero de 1997-Recombinant dog and horse type I interferons); pat. de EE.UU. n° 5.231.176 (27 de julio de 1993, DNA molecule encoding a human leukocyte interferon); pat. de EE.UU. n° 5.071.761 (10 de diciembre de 1991, DNA sequence coding for sub-sequences of human lymphoblastoid interferons LyIFN-alpha-2 and LyIFN-alpha-3); pat. de EE.UU. n° 4.970.161 (13 de noviembre de 1990, DNA sequence coding for human interferon-gamma); pat. de EE.UU. n° 4.738.931 (19 de abril de 1988, DNA containing a human interferon beta
35 gene); pat. de EE.UU. n° 4.695.543 (22 de septiembre de 1987, Human alpha-interferon Gx-1 gene y pat. de EE.UU. n° 4.456.748 (26 de junio de 1984, DNA encoding sub-sequences of different, naturally, occurring leukocyte interferons).

Los mutantes de interferón β_{1a} pueden usarse de acuerdo con esta divulgación. Las mutaciones se desarrollan usando procedimientos convencionales de mutagénesis dirigida, conocidos por los especialistas en la materia. Además, la invención proporciona polinucleótidos de interferón β_{1a} funcionalmente equivalentes que codifican polipéptidos de interferón beta-1a funcionalmente equivalentes.

En resumen, el término "interferón" incluye, pero sin limitación, los agentes enumerados anteriormente así como sus equivalentes funcionales. Como se usa en la presente memoria, el término "equivalente funcional" hace referencia por lo tanto a una proteína de interferón β_{1a} o un polinucleótido que codifica la proteína de interferón beta-1a que tiene el mismo efecto beneficioso, o uno mejorado, sobre el receptor mamífero que el interferón del que se considera un equivalente funcional. Como se apreciará por un especialista en la materia, puede producirse una proteína funcionalmente equivalente mediante técnicas recombinantes, p.ej., expresando un "ADN funcionalmente
50 equivalente". Por consiguiente, la presente invención abarca proteínas de interferón β_{1a} codificadas por ADN de origen natural, así como por ADN de origen no natural que codifican la misma proteína que se codifica por el ADN de origen natural. Debido a la degeneración de las secuencias codificantes de nucleótidos, pueden usarse otros polinucleótidos para codificar el interferón β_{1a} . Estos incluyen todas, o porciones de, las secuencias anteriores que se alteran mediante la sustitución de diferentes codones que codifican el mismo residuo aminoacídico en la
55 secuencia, produciendo por tanto un cambio silencioso. Tales secuencias alteradas se consideran equivalentes de estas secuencias. Por ejemplo, Phe (F) se codifica por dos codones, TTC o TTT, Tyr (Y) se codifica por TAC o TAT e His (H) se codifica por CAC o CAT. Por otro lado, Trp (W) se codifica por un solo codón, TGG. Por consiguiente, se apreciará que, para una secuencia de ADN dada que codifica un interferón particular, habrá muchas secuencias degeneradas de ADN que la codificarán.

60

El interferón puede administrarse tal cual así como en forma de ésteres, sales y otros derivados fisiológicamente funcionales del mismo farmacéuticamente aceptables. En tales formulaciones farmacéuticas y medicamentosas, el interferón se utiliza preferiblemente junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente cualquier otro ingrediente terapéutico. El vehículo o vehículos deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no indebidamente nocivos para el receptor de los mismos. El interferón se proporciona en una cantidad efectiva para conseguir el efecto farmacológico deseado, como se describe anteriormente, y en una cantidad apropiada para conseguir la dosis diaria deseada.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración intramuscular.

10

Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en formas de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Tales procedimientos incluyen en general la etapa de poner en asociación el ingrediente o ingredientes activos con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. Típicamente, las formulaciones se preparan poniendo el asociación uniforme e íntima el ingrediente o ingredientes activos con un vehículo líquido.

15

Las formulaciones pueden presentarse en forma de dosis unitaria o multidosis.

Además de los ingredientes anteriormente mencionados, las formulaciones pueden incluir además uno o más ingredientes accesorios seleccionados de entre diluyentes, tampones, disgregantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares.

20

Con todavía más detalle, la presente divulgación se describe mediante los siguientes puntos que representan realizaciones adicionales de la misma.

25

1. Un procedimiento para tratar esclerosis múltiple, que incluye administrar por vía intramuscular un interferón a un paciente una vez por semana, donde el tratamiento comienza con un periodo de titulación donde el interferón se administra a un cuarto de dosis en la semana 1, media dosis en la semana 2, tres cuartos de dosis en la semana 3 y un dosis completa terapéuticamente efectiva en la semana 4 y después de ello.

30

2. El procedimiento del punto 1, donde la dosis en la semana 1 es de aproximadamente 7,5 microgramos, la dosis en la semana 2 es de aproximadamente 15 microgramos, la dosis en la semana 3 es de aproximadamente 22,5 microgramos y la dosis en la semana 4 es de aproximadamente 30 microgramos.

35

3. El procedimiento del punto 1, donde el interferón es interferón β_{1a} .

4. Un procedimiento para reducir los síntomas asociados a la administración de un interferón a un paciente con esclerosis múltiple, que incluye:

40

(a) administrar por vía intramuscular el interferón al paciente de acuerdo con un régimen de dosificación creciente en las semanas 1 a 3; y
(b) administrar por vía intramuscular una dosis completa terapéuticamente efectiva de interferón en la semana 4.

45

5. El procedimiento del punto 4, donde el régimen de dosificación creciente comprende administrar un cuarto de la dosis terapéuticamente efectiva en la semana 1, media dosis terapéuticamente efectiva en la semana 2 y tres cuartos de dosis terapéuticamente efectiva en la semana 3.

6. El procedimiento del punto 4, donde el interferón es interferón β_{1a} .

50

7. El procedimiento del punto 4, donde la dosis completa terapéuticamente efectiva es de 30 microgramos.

8. El procedimiento del punto 4, donde los síntomas similares a gripe incluyen fiebre, dolores musculares, escalofríos, sudoración, fatiga, cefalea y malestar.

55

9. Un paquete de titulación para posibilitar el cumplimiento con un régimen de dosificación cambiante de un interferón durante un periodo de tiempo, incluyendo el paquete dispositivos de suministro de interferón e instrucciones para la administración por un paciente durante el periodo de titulación, donde el interferón se administra a un cuarto de dosis en la semana 1, media dosis en la semana 2, tres cuartos de dosis en la semana 3 y una dosis completa terapéuticamente efectiva en la semana 4.

60

10. El paquete de titulación del punto 9, donde las instrucciones indican una dosificación en la semana 1 de aproximadamente 7,5 microgramos, una dosis en la semana 2 de aproximadamente 15 microgramos, una dosificación en la semana 3 de aproximadamente 22,5 microgramos y una dosificación en la semana 4 de aproximadamente 30 microgramos.
- 5 11. El paquete de titulación del punto 9, donde el interferón se proporciona en un vial en forma liofilizada.
12. El paquete de titulación del punto 11, que comprende además un adaptador de vial y una jeringa precargada con un diluyente para dicho interferón liofilizado.
- 10 13. El paquete de titulación del punto 9, donde el interferón se proporciona en una formulación líquida.
14. El paquete de titulación del punto 13, donde la formulación líquida de interferón se proporciona en jeringas precargadas.
- 15 15. El paquete de titulación del punto 14, donde las jeringas precargadas se rellenan con una dosificación correcta durante las semanas 1 a 4.
16. El paquete de titulación del punto 9, donde el dispositivo de suministro comprende un autoinyector.
- 20 17. El paquete de titulación del punto 9, donde el dispositivo de suministro es sin aguja.
18. El paquete de titulación del punto 9, donde el dispositivo de suministro es una pluma.
- 25 19. El paquete de titulación del punto 9, que comprende además un dispositivo de prevención de pinchazos de aguja.
20. El paquete de titulación del punto 19, donde el dispositivo de prevención de pinchazos de aguja incluye un protector de aguja.
- 30 21. El paquete de titulación del punto 20, donde el protector se activa manualmente por el paciente.
22. El paquete de titulación del punto 20, donde el protector está automatizado.
- 35 23. El paquete de titulación del punto 22, donde el protector automatizado se activa por el paciente.
24. El paquete de titulación del punto 22, donde la aguja se protege automáticamente sin acción por el paciente.
25. El paquete de titulación del punto 22, donde la aguja se protege sin acción por el paciente.
- 40 26. El paquete de titulación del punto 9, donde el paquete incluye además un dispositivo de titulación limitante de la dosis.
27. El procedimiento de cualquiera de los puntos 1-8, que comprende además la administración de un fármaco analgésico o antiinflamatorio, o una mezcla de los mismos.
- 45 28. El procedimiento del punto 27, donde el fármaco es un esteroide.
29. El procedimiento del punto 27, donde el fármaco es un agente antiinflamatorio no esteroideo.
- 50 30. El procedimiento del punto 27, donde el fármaco es acetaminofeno.
31. El procedimiento del punto 27, donde el fármaco es ibuprofeno.

55 **EJEMPLOS:**

Las composiciones y procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que se pretenden solo como ilustración y no limitación del alcance de la invención.

- 60 Se estudió Avonex® en un estudio aleatorizado de grupos en paralelo de tres ramas con anonimato de dosis para

determinar el efecto de la titulación de la dosis de Avonex®, administrado por vía intramuscular, sobre la gravedad e incidencia de síntomas similares a gripe relacionados con IFN- β_{1a} en voluntarios sanos. La dosis terapéutica aprobada de Avonex® es de 30 μ g por semana para administración IM.

- 5 En este estudio de grupos en paralelo con anonimato, se aleatorizaron los sujetos en 1 a 3 ramas de tratamiento. Grupo 1- Sin titulación (30 μ g de IFN- β_{1a} IM semanal durante 8 semanas); grupo 2- titulación de dosis rápida (incrementos de cuarto de dosis cada semana hasta 30 μ g durante 3 semanas, dosis completa hasta la semana 8); y grupo 3- titulación de dosis lenta (incrementos de cuarto de dosis cada 2 semanas hasta 30 μ g durante 6 semanas, dosis completa hasta la semana 8). Véase la Figura 1. Para evaluar los síntomas similares a gripe (SSG) en condiciones controladas y evitar sesgos, se administró a todos los sujetos, independientemente de los síntomas, medicación profiláctica (650 miligramos (mg) de acetaminofeno por vía oral en 1 hora antes de la inyección de Avonex® y a las 4 a 6 horas, 8 a 10 horas y 12 a 15 horas después de la inyección).

- 15 Cada semana, se registró la presencia e intensidad de síntomas de fiebre, dolores musculares (mialgia), escalofríos y fatiga antes de la inyección, de 4 a 6 horas y de 12 a 15 horas después de la inyección. Se asignó a cada SSG una puntuación de 0 a 3 por el investigador como sigue: 0= ausente; 1= leve, no interfería con las actividades diarias; 2= moderado, suficiente para interferir con las actividades diarias; 3= grave, requiere descanso en cama. Se registró la temperatura corporal para determinar la presencia de fiebre usando la siguiente escala: 0 (<99,1°F); 1 (\geq 99,1°F pero <100,1°F); 2 ($2\geq$ 100,1°F pero <101,1°F); 3 (\geq 101,1°F). La puntuación total (suma de las 3 puntuaciones de síntoma y la puntuación de fiebre) para cada uno de los 3 puntos temporales (antes de inyección, a las 4 a 6 horas y 12 a 15 horas), se calculó durante el análisis de datos. Para cada punto temporal, la puntuación total máxima era de 12 y la puntuación total mínima era de 0. Una puntuación total de 2 puntos o más por encima de la puntuación antes de la inyección se consideraba positiva para la presencia de SSG.

- 25 Se inscribieron un total de 234 sujetos, 78 por rama, y 195 (83 %) completaron el estudio. La mayoría de sujetos eran mujeres (62 %) y la edad media era de 32,9 años. Los sujetos en las ramas de titulación rápida y lenta tenían SSG significativamente menos graves durante 8 semanas que los sujetos en la rama de dosis completa a las 4-6 horas después de la inyección (0,132 [P <0,001] y 0,267 [P <0,001] frente a 0,539) (véase la Figura 2) y a las 12 a 15 horas después de la inyección (0,475 [P <0,001] y 0,515 [P = 0,002] frente a 0,753) (véase la Figura 3). Cuando se compara con el grupo sin titulación a las 4-6 horas después de la inyección, la incidencia de SSG era significativamente menor para el grupo de titulación rápida (cociente de posibilidades [OR]: 0,179 [0,075, 0,429], P <0,001) y el grupo de titulación lenta (OR: 0,414 [0,194, 0,994], P = 0,023) (véase la Figura 4). Se demostraron resultados similares a las 12-15 horas después de la inyección (OR de titulación rápida: 0,469 [0,272, 0,907], P = 0,006; OR de titulación lenta: 0,562 [0,338, 0,936], P = 0,027) (véase la Figura 4).

35

REIVINDICACIONES

1. Interferón β -1a para uso en la reducción de la gravedad de los síntomas similares a gripe en un paciente que tiene esclerosis múltiple tratado con interferón β -1a administrado por vía intramuscular durante un periodo de 8 semanas, donde el medicamento se va a administrar por vía intramuscular una vez por semana a un paciente que tiene esclerosis múltiple de acuerdo con un primer programa, que comprende:
- 10 administración intramuscular de 7,5 μ g de interferón β -1a por el paciente en la semana 1;
administración intramuscular de 15 μ g de interferón β -1a por el paciente en la semana 2;
administración intramuscular de 22,5 μ g de interferón β -1a por el paciente en la semana 3; y
administración intramuscular de 30 μ g de interferón β -1a por el paciente en la semana 4 y cada semana después de ello.
2. Interferón β -1a para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde los síntomas similares a gripe incluyen fiebre, dolores musculares, escalofríos, sudoración, fatiga, cefalea y malestar.
3. Interferón β -1a para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la administración de un fármaco analgésico o antiinflamatorio, o una mezcla de los mismos, por el paciente.
- 20 4. Interferón β -1a para uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el fármaco es un agente antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo, preferiblemente acetaminofeno o ibuprofeno.
5. Interferón β -1a para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde se administra interferón β -1a por dispositivos de suministro para administración intramuscular una vez por semana contenido en un paquete de 25 titulación.
6. Interferón β -1a para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el paquete de titulación comprende además viales que contienen el interferón β -1a en forma liofilizada.
- 30 7. Interferón β -1a para uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde el paquete de titulación comprende además un adaptador de vial y donde los dispositivos de suministro son jeringas precargadas con un diluyente para dicho interferón β -1a liofilizado.
8. Interferón β -1a para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde los dispositivos de suministro son 35 jeringas precargadas que contienen dosificaciones correctas de interferón β -1a en forma líquida.
9. Interferón β -1a para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el dispositivo de suministro comprende un autoinyector, no tiene aguja o es una pluma.
- 40 10. Interferón β -1a para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el paquete de titulación comprende además un dispositivo de prevención de pinchazos de aguja, preferiblemente un protector de aguja.
11. Interferón β -1a para uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde el protector se activa manualmente por el paciente o donde el protector está automatizado, o donde la aguja se protege automáticamente 45 sin ninguna acción por el paciente o donde la aguja se protege sin ninguna acción por el paciente.
12. Interferón β -1a para uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde la protección automatizada se activa por el paciente.
- 50 13. Interferón β -1a para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el paquete de titulación comprende además un dispositivo de titulación limitante de la dosis.

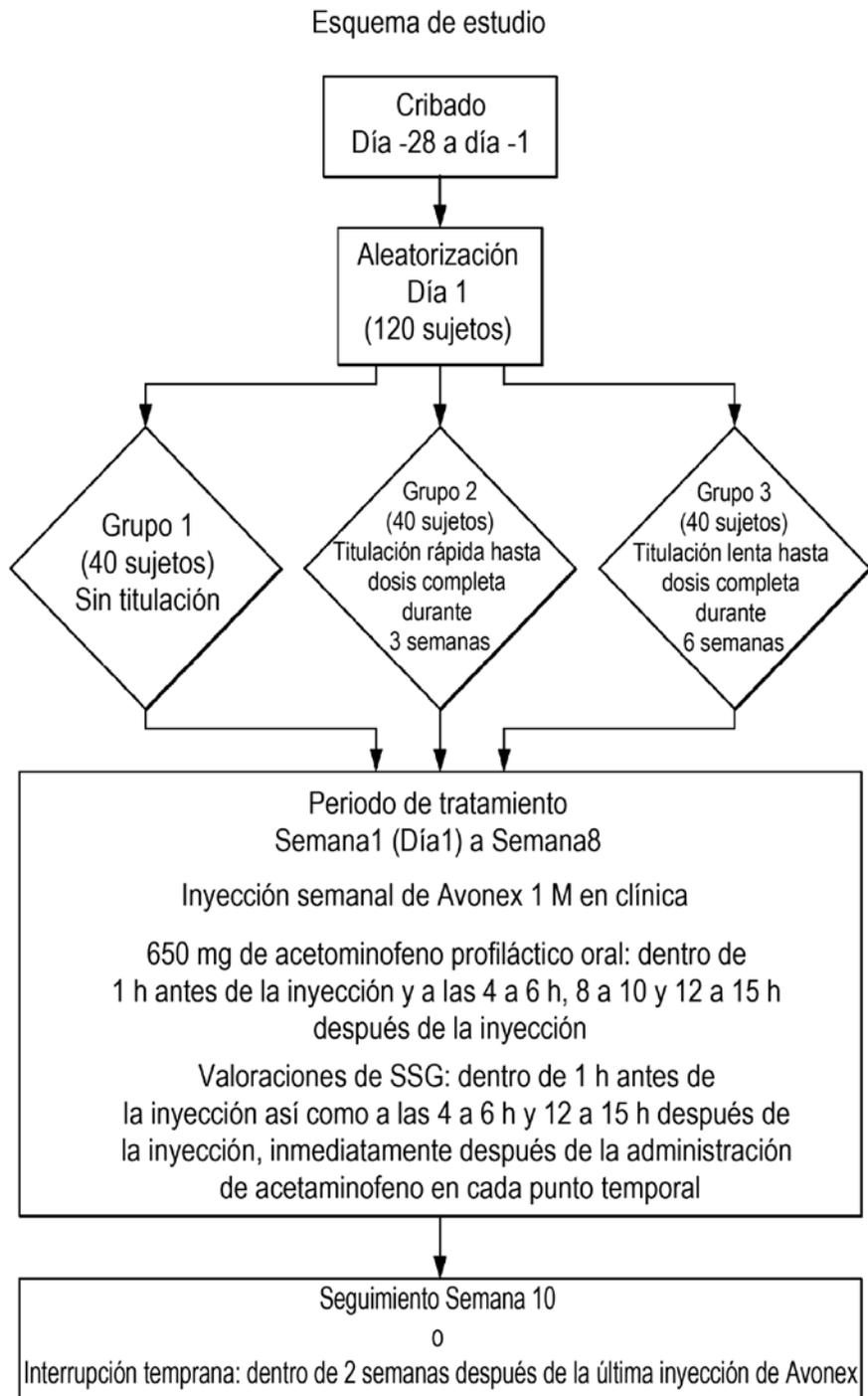


FIG. 1

Programa de titulación		Dosis de inyección de Avonex 1 M semanal							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Ninguna titulación	Dosis completa 30 mcg	Dosis completa 30 mcg	Dosis completa 30 mcg	Dosis completa 30 mcg	Dosis completa 30 mcg	Dosis completa 30 mcg	Dosis completa 30 mcg	Dosis completa 30 mcg
2	Titulación rápida	Cuarto de dosis 7,5 mcg	Media dosis 15 mcg	Tres cuartos de dosis 22,5 mcg	Dosis completa 30 mcg	Dosis completa 30 mcg	Dosis completa 30 mcg	Dosis completa 30 mcg	Dosis completa 30 mcg
3	Titulación lenta	Cuarto de dosis 7,5 mcg	Cuarto de dosis 7,5 mcg	Media dosis 15 mcg	Media dosis 15 mcg	Tres cuartos de dosis 22,5 mcg	Tres cuartos de dosis 22,5 mcg	Dosis completa 30 mcg	Dosis completa 30 mcg
Todos los grupos		Medicación profiláctica: En cada consulta de dosificación, se procurarán 650 mg de acetaminofeno oral dentro de 1 hora antes de la inyección de Avonex, y a las 4 a 6 h, 8 a 10 y 12 a 15 h después de la inyección.							

FIG. 2

Criterio de valoración primario: puntuación de SSG

- Se asigna a cada síntoma (dolores musculares, escalofríos y fatiga) una puntuación de 0 a 3 por el investigador como sigue:
 - 0 = Ausente
 - 1 = Leve, no interfiere con las actividades diarias
 - 2 = Moderado, suficiente para interferir con las actividades diarias
 - 3 = Grave, requeriría descanso en cama
- La temperatura corporal se registrará para determinar la presencia de fiebre usando la siguiente escala:
 - 0 (<99,1°F)
 - 1 (≥99,1 pero <100,1°F)
 - 2 (≥100,1 pero <101,1°F)
 - 3 (≥101,1°F)
- Puntuación de valoración de SSG total
 - Puntuación total (suma de las 3 puntuaciones de síntomas y la puntuación de fiebre) para cada uno de los 3 puntos temporales (antes de la inyección, de 4 a 6 horas y de 12 a 15 horas) calculada durante el análisis de datos.
 - Una puntuación total de 2 puntos o más por encima de la puntuación antes de la inyección se considerará positiva para la presencia de SSG.

FIG. 3

Variable de resultado clínico primario: Cambio de la puntuación de SGG total desde antes de la inyección a 4 a 6 horas después de la inyección durante 8 semanas

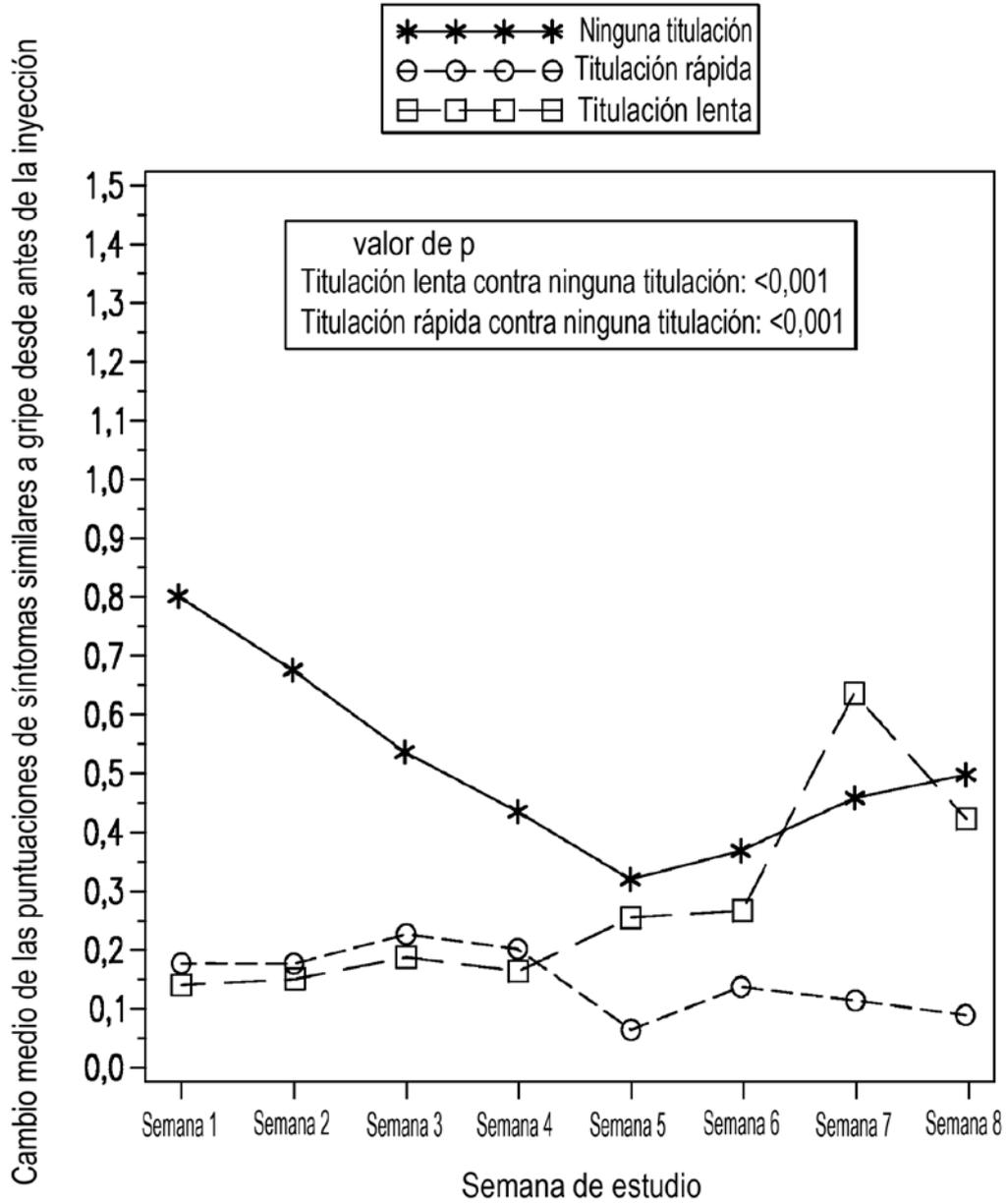


FIG.4

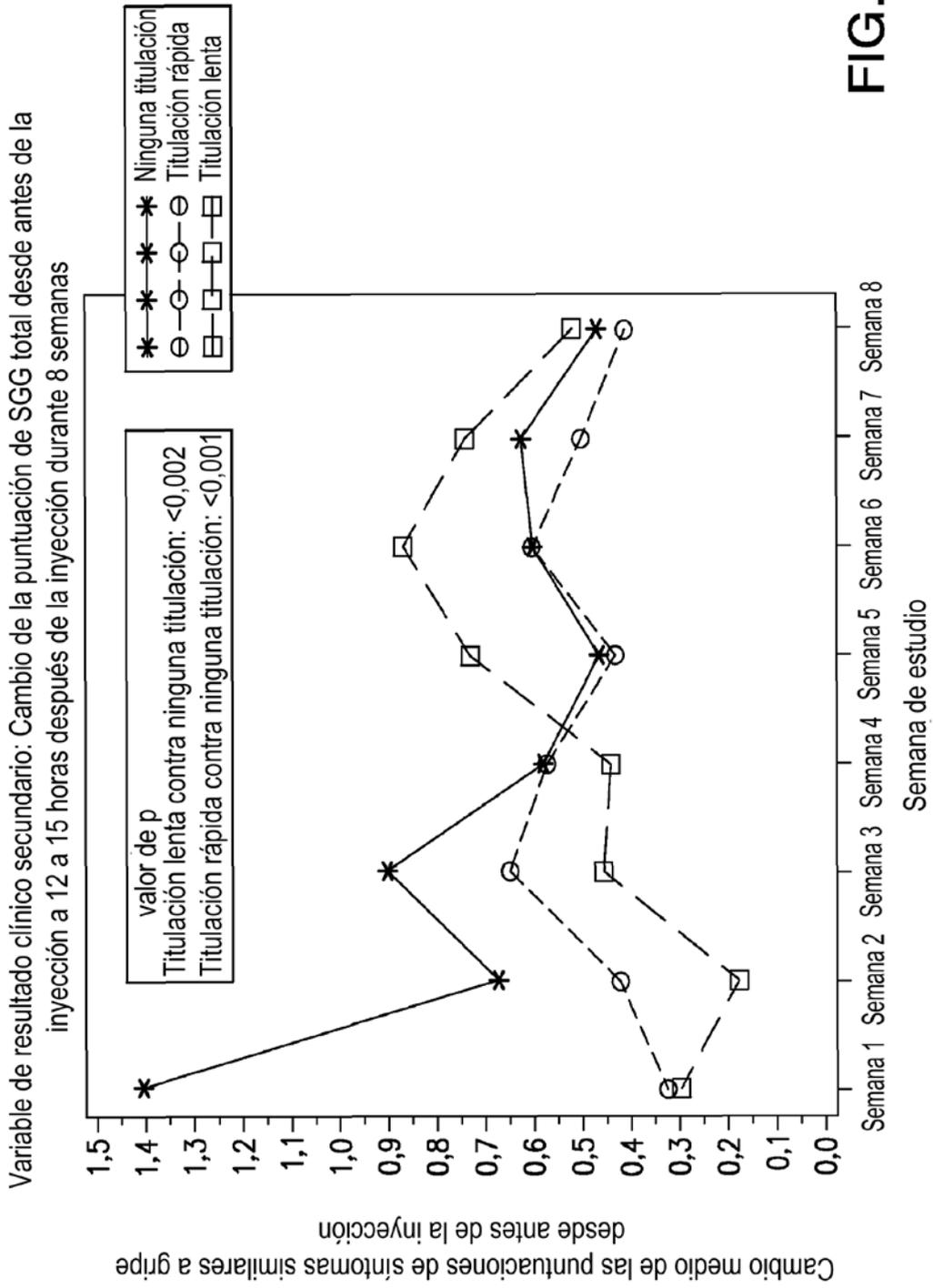


FIG.5

Variable de resultado clínico secundario: Incidencia de SGG (Δ de puntuación ≥ 2) a las 4 a 6 horas y a las 12 a 15 horas después de la inyección durante 8 semanas

Cociente de posibilidades de la incidencia de síntomas similares a gripe (puntuación total ≥ 2 antes de la inyección) durante 8 semanas- Análisis de UOC

	Ninguna titulación	Titulación rápida	Titulación lenta
Número de sujetos dosificados	78 (100)	78 (100)	78 (100)
Tiempo A (4 a 6 horas después de la inyección)			
Cociente de posibilidades [IC del 95 %] valor de p (a)		0,179 [0,075, 0,429] <0,001	0,414 [0,194, 0,884] 0,023
Tiempo B (12 a 15 horas después de la inyección)			
Cociente de posibilidades [IC del 95 %] valor de p (a)		0,469 [0,272, 0,807] 0,006	0,562 [0,338, 0,936] 0,027

NOTA 1: Los números entre paréntesis son porcentajes.

2: Los valores faltantes se atribuyeron usando la última observación considerada (UOC).

(a) El cociente de posibilidades [IC del 95 %] y el valor de p eran del procedimiento de ecuaciones de estimación generalizadas que analizan la diferencia de tratamiento global en medidas repetidas durante 8 semanas. El cociente de posibilidades se estimó usando el grupo sin titulación como grupo de control.

FIG.6

	Ninguna titulación	Titulación rápida	Titulación lenta
Número de sujetos dosificados	78 (100)	78 (100)	78 (100)
Tiempo A (4 a 6 horas después de la inyección)			
Medias de MC	0,539 [0,425, 0,652]	0,132 (0,018, 0,245]	0,267 [0,153, 0,380]
Diferencia de las medias de MC [95% IC]		-0,407 [-0,566, -0,248]	-0,272 (-0,431, -0,113]
valor de p (a)		<0,001	<0,001
Tiempo B (12 a 15 horas después de la inyección)			
Medias de MC	0,753 [0,645, 0,861]	0,475 [0,367, 0,583]	0,515 (0,407, 0,623]
Diferencia de las medias de MC [95% IC]		-0,278 [-0,430, -0,126]	-0,238 (-0,390, -0,086]
valor de p (a)		<0,001	0,002

NOTA 1: Los números entre paréntesis son porcentajes.

2: Los valores faltantes se atribuyeron usando la última observación considerada (UOC).

(A) Las medias de MC [IC del 95 %] y el valor de p eran del modelo mixto que analiza la diferencia de tratamiento global en medidas repetidas durante 8 semanas. Se estimó la diferencia de medias de MC usando el grupo sin titulación como grupo de control.

FIG.7

Cambio de SSG a las 4-6 semanas por semanas:
Titulación rápida frente a ninguna

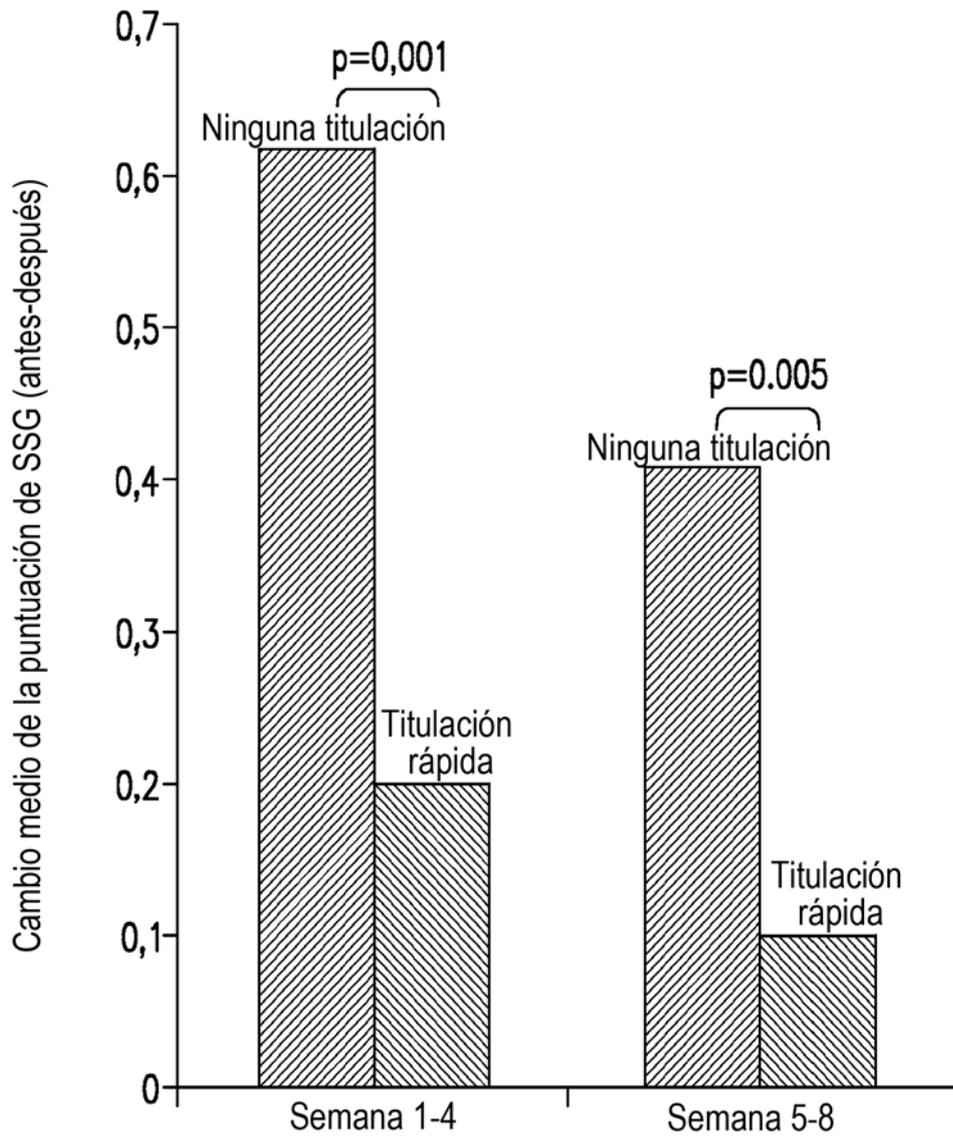


FIG.8

Cambio de SSG a las 4-6 semanas por semanas:

	Ninguna titulación	Ninguna titulación
Número de sujetos dosificados	78 (100)	78 (100)
Semana 1 - 2		
	78	78
Media	0,74	0,15
DE	1,127	0,303
Mediana	0,50	0,00
Mín, Máx	0,0, 7,0	0,0, 1,5
(a) valor de p		<0,001
Semana 3 - 4		
	78	78
Media	0,49	0,18
DE	1,013	0,386
Mediana	0,00	0,00
Mín, Máx	0,0, 7,0	0,0, 2,0
(a) valor de p		0,012

NOTA 1: Los números entre paréntesis son porcentajes.

2: Los valores faltantes se atribuyeron usando la última observación considerada (UOC).

(a) valor de p de ANOVA

FIG.9