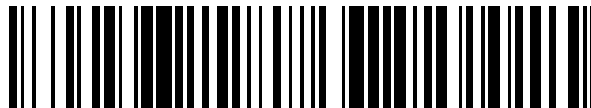


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 655**

51 Int. Cl.:

A61K 38/55 (2006.01)

A61K 35/16 (2015.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2014 PCT/US2014/066784**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015 WO15077543**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2014 E 14809567 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 3071219**

54 Título: **Métodos para tratar el rechazo mediado por anticuerpos en pacientes con trasplante de órganos con el inhibidor de la c1-esterasa**

30 Prioridad:

22.11.2013 US 201361907550 P
25.07.2014 US 201462029086 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2019

73 Titular/es:

SHIRE VIROPHARMA INCORPORATED (100.0%)
300 Shire Way
Lexington MA 02421, US

72 Inventor/es:

BROOM, COLIN y
UKNIS, MARC, E.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 708 655 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

Métodos para tratar el rechazo mediado por anticuerpos en pacientes con trasplante de órganos con el inhibidor de la c1-esterasa

5
Campo

10 La presente descripción se refiere generalmente a métodos, compuestos y composiciones para tratar el rechazo a trasplantes de órganos en pacientes y, más particularmente, pero no exclusivamente, a métodos y composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir el rechazo mediado por anticuerpos en pacientes con trasplante de órganos mediante el uso de un inhibidor de la C1-esterasa.

Antecedentes de la invención

15 Cada año se les impide a pacientes recibir un trasplante de órgano que podría salvar vidas debido a un anticuerpo preexistente dirigido contra los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de la superficie celular del donante. Dichos pacientes se consideran "sensibilizados" al órgano de su donante, lo cual puede ser el resultado de trasplantes, embarazos o transfusiones de sangre previos. La presencia de determinados anticuerpos específicos contra donante (DSA) es una contraindicación para el trasplante, independientemente de otros factores que puedan indicar una compatibilidad del donante. La presencia de DSA puede causar un rechazo mediado por anticuerpos (AMR) hiperagudo (inmediato) del órgano del donante después del trasplante y la posible pérdida del órgano donado. Los
20 pacientes que tienen DSA (es decir, pacientes sensibilizados), por lo tanto, pasan un tiempo más largo significativamente en la espera de un órgano de donante aceptable. Por lo tanto, los pacientes sensibilizados enfrentan no uno, sino al menos dos obstáculos para la donación de órganos: (1) compatibilidad con el tipo de sangre, y (2)
25 sensibilización. Además, algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra el órgano de su donante *después* del trasplante, y dicho DSA se denomina "de novo". Ahora se conoce que la mayoría de los pacientes que pierden su trasplante debido al rechazo crónico lo hacen como resultado de DSA de novo.

30 En la actualidad, existen pocas opciones de tratamiento disponibles para pacientes sensibilizados con rechazo mediado por anticuerpos. Los tratamientos disponibles incluyen, por ejemplo, rituximab y plasmaféresis con o sin inmunoglobulina intravenosa (IVIg).

35 Aunque los tratamientos disponibles muestran una eficacia variable para tratar inicialmente el AMR, sus efectos disminuyen y no se mantienen en casi la mitad de los pacientes. Por lo tanto, el efecto a largo plazo de los tratamientos disponibles actualmente es pobre y existe una necesidad insatisfecha enorme en el campo de tratamientos eficaces del AMR y tratamientos y composiciones que mejoren la supervivencia general del trasplante en pacientes que reciben trasplantes de órganos con prueba cruzada positiva.

40 El registro de ensayo clínico NCT01147302 de clinicaltrials.gov describe un estudio Fase II de ViroPharma para evaluar la seguridad, eficacia y farmacología del inhibidor de la C1 esterasa humana en pacientes con trasplante renal con rechazo mediado por anticuerpos (AMR) agudo.

45 El registro de ensayo clínico NCT01134510 de clinicaltrials.gov describe un estudio Fase II de CSL-Behring de la seguridad y eficacia de un C1-INH humano administrado después del trasplante para reducir o prevenir el rechazo mediado por anticuerpos (AMR) dependiente del complemento, en pacientes adultos trasplantados con >30 % de Anticuerpos Reactivos al Panel que se han sometido a desensibilización con IVIG + rituximab y/o plasmaféresis.

50 Cai y otros, British Medical Bulletin, 105, 2013: 139-155, describe que el C1-INH está en estudio en los ensayos clínicos descritos en NCT01147302 y NCT01134510.

55 El registro de ensayo clínico NCT01035593 de clinicaltrials.gov describe un estudio para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de un C1-INH humano recombinante combinado con plasmaféresis (PP) e inmunoglobulina intravenosa (IVIg) en receptores de trasplante renal con rechazo mediado por anticuerpos (AMR) confirmado por biopsia dentro de los 30 días posteriores al trasplante renal, en comparación con solo PP e IVIG.

60 Tillou y otros, Kidney International 78(2), Julio 2010: 152-159, describe un estudio en animales en el cual los babuinos se preimmunizaron con células mononucleares de sangre periférica de donantes alogénicos, y después recibieron un trasplante de riñón del mismo donante. Los babuinos no tratados rechazaron el aloinjerto de riñón el día 2. Mientras que los babuinos tratados con dosis 3x diarias de C1-INH recombinante no mostraron signos de rechazo durante el tratamiento, el rechazo se produjo rápidamente después de que el tratamiento cesó.

Ninguno de los documentos anteriores describe ninguna información de dosificación.

65 El documento WO 2013/041677 describe el tratamiento de la isquemia cerebral mediante el uso de una combinación de C1-INH e inmunoglobulina, tales como la inmunoglobulina derivada de plasma humano (IVIg). Este documento no menciona el tratamiento del AMR de un aloinjerto de órganos.

Ensor y otros, *Cardiac Transplantation*, 2012, 23-40, revisa los conocimientos básicos de fisiopatología, epidemiología y diagnóstico del AMR, lo que incluye la revisión de las terapias tradicionales. No se describen dosis de C1-INH.

5 El documento EP 1240904 describe el C1-INH humano para su uso en la prevención o retraso del rechazo de xenotrasplante hiperagudo y/o agudo. No se prevén aloinjertos.

Wagner y otros, *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(1), Enero 2010: 43-56, describe que se ha demostrado que el C1-INH es eficaz para prevenir el daño tisular mediado por el complemento en una serie de modelos animales de trasplante.

10 Resúmen

La presente invención se define en las reivindicaciones. La presente invención satisface las necesidades en el campo al proporcionar métodos y composiciones para administrar ventajosamente una proteína inhibidora de la C1-esterasa (C1-INH) a pacientes con trasplante de órganos que experimentan o corren el riesgo de experimentar un rechazo mediado por anticuerpos (AMR) del órgano trasplantado.

20 En un aspecto, la invención proporciona un inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH) para su uso en un método para tratar el AMR de un aloinjerto de órgano en un paciente que lo necesita, en donde el método comprende la administración intravenosa del C1-INH a una dosis de 5.000 unidades a 25.000 unidades administradas en dosis divididas durante 10 a 20 días. Se usa una cantidad eficaz terapéuticamente de un C1-INH. De acuerdo con algunas modalidades de la presente invención, el C1-INH se administra en una dosis total de 20.000 U. De acuerdo con algunas modalidades de la presente invención, la dosis total de C1-INH se administra en dosis divididas durante un período de 13 días. De acuerdo con algunas modalidades de la presente invención, el C1-INH se administra en una dosis total de 20.000 U dividida durante 13 días, en donde la dosis inicial es 5.000 U, y se administran seis dosis adicionales de 2.500 U de C1-INH en días alternos después de la dosis inicial.

30 De acuerdo con algunas modalidades de la presente descripción, el método incluye la administración temprana y/o de duración a corto plazo de una cantidad eficaz terapéuticamente de un C1-INH. De acuerdo con algunas modalidades de la presente descripción, el método incluye el uso de una cantidad eficaz terapéuticamente del C1-INH que es suficiente para proporcionar un efecto terapéutico de larga duración. De acuerdo con algunas modalidades de la presente descripción, el método incluye la administración temprana y/o de duración a corto plazo de una cantidad eficaz terapéuticamente de un C1-INH, en donde la cantidad eficaz terapéuticamente del C1-INH es suficiente para proporcionar un efecto terapéutico de larga duración. De acuerdo con algunas modalidades, el método para tratar el AMR de un aloinjerto de órgano mediante el uso de un inhibidor de la C1 esterasa de acuerdo con la presente invención comprende la administración del C1-INH, en donde la administración del C1-INH se inicia dentro de 1 a 90 días después del trasplante de órganos, el tratamiento con plasmaféresis, el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IVIg) o el diagnóstico del AMR.

40 El C1-INH puede ser un C1-INH derivado del plasma humano, tal como Cinryze®. Opcionalmente, el inhibidor de la C1 esterasa se usa en un método para tratar el AMR de un aloinjerto de órgano de acuerdo con la presente invención, en donde el método puede incluir someter al paciente a plasmaféresis para eliminar los DSA. El tratamiento temprano a corto plazo con C1-INH, el cual puede ser un complemento de la plasmaféresis, puede reducir la tasa de rechazo de aloinjerto de órganos crónico en comparación con la plasmaféresis sola. En otras modalidades, el método puede comprender administrar inmunoglobulina intravenosa (IVIg) y/o plasma fresco congelado. De acuerdo con algunas modalidades de la presente descripción, pueden administrarse adicionalmente o alternativamente glóbulos rojos empaquetados. En una modalidad adicional, el método puede comprender administrar una preparación contra linfocitos, rituximab, eculizumab, bortezomib, o sus combinaciones. De acuerdo con algunas modalidades, el método da como resultado un efecto terapéutico que dura por al menos 3 meses después del cese de la terapia. De acuerdo con algunas modalidades, el efecto terapéutico comprende: una incidencia reducida de glomerulopatía crónica, glomerulopatía por trasplante o prevención del AMR. En determinadas modalidades del método de tratamiento del AMR de un aloinjerto de órgano mediante el uso de un inhibidor de la C1 esterasa de acuerdo con la presente descripción, el paciente se trata o se ha tratado con una o más terapias conocidas para el tratamiento del AMR hiperagudo y/o agudo (por ejemplo, plasmaféresis, tratamiento con IV Ig, tratamiento con uno o más de una preparación contra linfocitos, rituximab, eculizumab, bortezomib, o sus combinaciones, y preferentemente plasmaféresis y tratamiento con IVIg).

60 Además se incluye, de acuerdo con algunas modalidades de la presente descripción, un C1-INH y un agente activo biológicamente adicional seleccionado del grupo que consiste en una preparación contra linfocitos, rituximab, bortezomib, eculizumab e inmunoglobulina (Ig) o sus combinaciones como una preparación combinada para su uso simultáneo o secuencial en un método de tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos (AMR) de un aloinjerto de órganos en un paciente que lo necesita. Un agente activo biológicamente adicional preferido es la inmunoglobulina, por ejemplo, inmunoglobulina intravenosa.

65 Adicionalmente, el inhibidor de la C1 esterasa es para su uso en un método para tratar el AMR de un aloinjerto de órgano en un paciente que lo necesita de acuerdo con la presente invención, en donde el órgano a tratar (es decir, el

órgano que debe ser o que se ha trasplantado en el paciente) puede ser un órgano sólido. Además, el órgano sólido puede seleccionarse del grupo que consiste en riñón, páncreas, intestino, corazón, pulmón e hígado. En determinadas modalidades, el órgano es el riñón.

5 La presente descripción proporciona además una composición farmacéutica para tratar o retrasar la progresión del AMR de un aloinjerto de órgano en un paciente que lo necesita. La composición farmacéutica puede incluir un C1-INH; un agente activo biológicamente adicional, tal como una preparación contra linfocitos, rituximab, eculizumab, inmunoglobulina (Ig) y sus combinaciones; y un medio portador aceptable farmacéuticamente.

10 La presente descripción proporciona además un kit que comprende: (i) un C1-INH; y (ii) un agente activo biológicamente adicional seleccionado del grupo que consiste en una preparación contra linfocitos, rituximab, bortezomib, eculizumab e inmunoglobulina (Ig) o sus combinaciones, en donde dichos componentes (i) y (ii) se empaquetan para la administración simultánea o secuencial a un paciente, opcionalmente para su uso en un método de tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos (AMR) de un aloinjerto de órganos en el paciente. Un agente activo biológicamente adicional preferido es la inmunoglobulina, por ejemplo, inmunoglobulina intravenosa.

15 Por el contrario a los tratamientos disponibles actualmente en la técnica, la invención proporciona una terapia temprana y/o de corta duración eficaz para el tratamiento del AMR en receptores de trasplantes, así como también en pacientes que esperan o se someten a un trasplante de órganos, que proporciona un efecto terapéutico de larga duración.

20 Breve descripción de los dibujos

El resumen anterior y la siguiente descripción detallada de las modalidades ilustrativas pueden entenderse mejor cuando se leen junto con los dibujos adjuntos, en los cuales:

25 La Figura 1 ilustra esquemáticamente los efectos de un inhibidor de la C1-esterasa (C1-INH) en los sistemas de coagulación, contacto y complemento. Como se menciona en ella: calicreína (KK); cininógeno de peso molecular alto (HMWK); proteína de unión a manosa (MBP); serina proteasa asociada a MBP (MASP); activador de plasminógeno tisular (tPA); y producto de degradación de fibrina (FDP).

30 La Figura 2 ilustra esquemáticamente un diseño ilustrativo para la dosificación del inhibidor C1-INH mediante el uso de Cinryze® como el C1-INH. Como se menciona en ella: (a) el AMR comprobado mediante biopsia dentro de los 12 meses después del trasplante; (b) la primera dosis de Cinryze® o placebo dentro de las 72 horas después de la biopsia de calificación; (c) el día 20 (\pm 24 horas) después de la primera dosis de Cinryze® o placebo; y (d) el día 90 (\pm 24 horas) después de la primera dosis de Cinryze® o placebo.

35 La Figura 3 es una tabla que indica los tratamientos estándares proporcionados a los sujetos en un estudio ilustrativo que sigue el curso en la Figura 2 donde, de 14 sujetos, 7 se trataron con placebo y 7 se trataron con un C1-INH. Como se menciona en ella: plasma fresco congelado (FFP) y transfusión de glóbulos rojos empaquetados (PRBC).

40 Las Figuras 4A y 4B son gráficas que ilustran los niveles de concentración plasmática de C1-INH funcional (medias de cohorte) en pacientes tratados después de la infusión con Cinryze® o placebo. La Figura 4A demuestra gráficamente la concentración plasmática media de C1-INH funcional después de la infusión con Cinryze® o placebo durante el transcurso de 13 días en el estudio ilustrativo. La Figura 4B demuestra gráficamente la concentración plasmática media de C1-INH funcional después de la infusión con Cinryze® o placebo el día 13 del estudio ilustrativo. Ambas Figuras 4A y 4B son las medias corregidas para cada cohorte, de manera que se restaron los niveles del valor basal de C1-INH funcional.

45 La Figura 5 representa gráficamente el cambio medio en la función renal (es decir, el aclaramiento de creatinina) en pacientes tratados con Cinryze® o placebo. El aclaramiento de creatinina se reduce considerablemente en pacientes con AMR. Mediante la administración de Cinryze®, en comparación con el placebo, el aclaramiento de creatinina se estabiliza después de 7 días aproximadamente y no decrece al mismo grado que aquellos pacientes tratados con placebo. Sin embargo, se observa que los pacientes en el estudio ilustrativo se tratan con plasmaféresis (y/o IVIg) y con Cinryze® o placebo.

50 Las Figuras 6A y 6B muestran cortes de tejido renal teñidos con tinción de hematoxilina y eosina (H&E) que ilustran y contrastan la presencia de glomerulopatía crónica (CG). La Figura 6A indica un corte de tejido renal normal a los 6 meses después del trasplante en un paciente tratado con Cinryze® que no muestra CG (uno de los 6/7 pacientes). La Figura 6B indica un corte de tejido renal a los 6 meses después del trasplante que indica CG en un paciente tratado con placebo (uno de los 3/7 pacientes).

55 Las Figuras 7A y 7B proporcionan imágenes de microscopía electrónica (EM) de capilares peritubulares (PTC). La Figura 7A representa una imagen de EM normal ilustrativa de un PTC. La Figura 7B representa una imagen de EM de un PTC obtenida a los 6 meses después del trasplante que demuestra glomerulopatía en un paciente tratado con placebo (uno de los 3/7 pacientes). En la Figura 7A, CL = luz capilar, E = epitelio y BS = membrana basal.

60

La Figura 8 incluye tablas de niveles de antígeno de C1-INH y C1-INH funcional medidos en sujetos en el día 13 de un estudio ilustrativo donde los sujetos se trataron con placebo o C1-INH además del tratamiento estándar (plasmaféresis y/o IVIg). Los niveles de antígeno de C1-INH informados se basan en una medición de la concentración de peso de proteína con conversión a U/ml mediante el uso del factor de conversión de 0,067 U/ml = 1 mg/1 dl.

Las Figuras 9A a 9H correlacionan gráficamente los niveles de antígeno de C1-INH y C1-INH funcional medidos en pacientes en el día 13 del estudio ilustrativo (Figura 8) con respecto a su resultado clínico a los 6 meses. Como se usa en ella: CG indica aquellos pacientes que tuvieron resultados pobres (por ejemplo, 3/7 pacientes en la cohorte de placebo, 1/7 pacientes en la cohorte de Cinryze®); Antígeno (AG); y funcional (Fnct). Además, el paciente de la cohorte de Cinryze(R) que mostró CG tuvo un evento adverso de choque hemorrágico después de una biopsia mientras recibía un medicamento contra la coagulación. Las Figuras 9A y 9B correlacionan gráficamente los niveles de antígeno de C1-INH corregidos con el valor basal con respecto a la CG en pacientes que recibieron placebo (Figura 9A) y Cinryze(R) (Figura 9B). Las Figuras 9C y 9D correlacionan gráficamente los niveles de C1-INH funcional corregidos con el valor basal con respecto a la CG en pacientes que recibieron placebo (Figura 9C) y Cinryze(R) (Figura 9D). Las Figuras 9E y 9F correlacionan gráficamente los niveles de antígeno de C1-INH no ajustados con respecto a la CG en pacientes que recibieron placebo (Figura 9E) y Cinryze(R) (Figura 9F). Las Figuras 9G y 9H correlacionan gráficamente los niveles de C1-INH funcional no ajustados con respecto a la CG en pacientes que recibieron placebo (Figura 9G) y Cinryze(R) (Figura 9H). Los niveles de antígeno de C1-INH informados se basan en una medición de la concentración de peso de proteína con conversión a U/ml mediante el uso del factor de conversión de 0,067 U/ml = 1 mg/1 dl.

Las Figuras 10A y 10B ilustran gráficamente el efecto de la plasmaféresis en los niveles séricos antigénicos (Figura 10A) y funcionales (Figura 10B) de C1-INH. Como se demuestra en las Figuras 10A y 10B, la plasmaféresis depletó los niveles séricos funcionales y antigénicos de C1-INH.

Descripción detallada

El rechazo mediado por anticuerpos (AMR) se implica en frustrar el trasplante de, por ejemplo, aloinjertos de corazón, pulmón, hígado, páncreas, intestino y riñón en pacientes. Debido a que hay pocas terapias experimentales y no aprobadas para el rechazo mediado por anticuerpos (AMR) y los Centros de Medicare y Medicaid (CMS) controlan estrictamente los resultados de los trasplantes, a los pacientes que esperan trasplantes de órganos con DSA se les impide generalmente por la mayoría de los centros de trasplantes recibir órganos de donantes a los cuales están sensibilizados. Por ejemplo, cada año se les impide a varios miles de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) de recibir un trasplante de riñón que podría salvar su vida debido a un anticuerpo preexistente (DSA) dirigido contra los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de la superficie celular del donante.

La presencia de estos DSA circulantes, identificados a través de la detección de prueba cruzada previo al trasplante (ensayo de citotoxicidad dependiente del complemento o citometría de flujo), es una contraindicación para el trasplante. Los DSA pueden causar un rechazo mediado por anticuerpos (AMR) inmediato o "hiperagudo", lo cual resulta en una destrucción mediada por el complemento y, en última instancia, la pérdida del órgano trasplantado.

Casi un tercio de los individuos en la lista de espera de trasplante de riñón en los Estados Unidos (EE.UU.) tienen anticuerpos circulantes dirigidos contra $\geq 10\%$ del HLA de la población. Estos pacientes sensibilizados pasan un tiempo más largo significativamente en la espera de un riñón aceptable al cual no están sensibilizados (es decir, "prueba cruzada negativa") para el trasplante en comparación con los pacientes no sensibilizados. En los EE.UU., se estima que 6.000 pacientes con ESRD (lista de espera) y 3.500 nuevos solicitantes de registro en la lista de espera por año tienen un donante vivo voluntario, pero no pueden trasplantarse debido a la sensibilización o la incompatibilidad del tipo de sangre. La incapacidad de trasplantar pacientes sensibilizados con riñones de donantes vivos voluntarios aumenta aún más la demanda de riñones de donantes fallecidos y, por lo tanto, aumenta los tiempos de espera para todos los pacientes incluidos en la lista.

La acreditación de los programas de trasplante de riñón por parte de los Centros de Servicios de Medicaid y Medicare (CMS) de los EE.UU. se basa principalmente en los resultados de un centro específico que cumplen o superan los parámetros nacionales para el trasplante de riñón (tasas de supervivencia de injerto de 1 año de $\sim 95\%$). Cuando la tasa de fallecimiento o de fallo del injerto de un programa supera el 150% de las tasas esperadas, se cita el programa por no conformidad y puede perder la certificación del CMS para realizar trasplantes de riñón (ver CFR 42 Parte 482, §482.80 y §482.82). Por lo tanto, existe una falta de voluntad para realizar trasplantes de riñón en pacientes altamente sensibilizados o con prueba cruzada positiva. Estos pacientes, muchos de los cuales tienen un donante vivo voluntario, cargan indebidamente la lista de espera de donantes fallecidos y muchos morirán a la espera de un trasplante. Sin embargo, un agente que es una terapia útil y/o un complemento para pacientes desensibilizados en la prevención o el tratamiento del AMR agudo puede ayudar a cambiar los paradigmas en el trasplante, no solo al permitir el acceso a trasplantes que podrían salvar vidas, sino que también reduce la competencia en la lista de espera para aquellos sin un donante vivo potencial.

La disminución de los títulos de DSA en pacientes con prueba cruzada positiva o sensibilizados de cualquier otra manera mediante el uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) o una combinación de plasmaféresis e IVIg ha permitido la "desensibilización" y la conversión a prueba cruzada negativa para un trasplante renal exitoso en algunos pacientes.

5 Sin embargo, a pesar de dichos protocolos, más del 10 % de los pacientes perderán su injerto inmediatamente o muy tempranamente después del trasplante debido a un rechazo hiperagudo o un AMR agudo agresivo. Además, entre el 30 % y el 50 % de los pacientes todavía experimentarán un AMR agudo, la mayoría dentro de los primeros 1 a 3 meses posteriores al trasplante. De hecho, la supervivencia del injerto a 1 año fue del 60 %-70 % en pacientes con DSA y AMR en comparación con aproximadamente el 95 % en pacientes sin DSA. Sin embargo, para algunos
10 pacientes, las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con la diálisis justifican los riesgos de un trasplante de riñón con prueba cruzada positiva. Persiste una necesidad no satisfecha de mejorar los resultados globales para estos pacientes de trasplante de alto riesgo (prueba cruzada positiva).

15 El AMR agudo se trata de forma rutinaria con IVIg y plasmaféresis adicionales. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados con AMR agudo temprano sufren daños irreversibles en su aloinjerto renal, como lo evidencia la glomerulopatía por trasplante (TG), la cual a menudo se asocia con fibrosis intersticial, glomeruloesclerosis y engrosamiento fibrointimal. La TG es un subconjunto de la CG ya que la TG se refiere a la glomerulopatía que se produce específicamente en el órgano trasplantado. Los tratamientos como la IVIg y/o la plasmaféresis proporcionaron una actividad de corta duración en oposición a un efecto terapéutico de larga duración, ya que dichos tratamientos pierden eventualmente su eficacia. Como se usa en la presente, el término "actividad de corta duración" se refiere a la actividad de un tipo de tratamiento, por ejemplo, contra el AMR, que mantiene su eficacia solo mientras se recibe la terapia de intervención. Por el contrario, el término "efecto terapéutico de larga duración" se refiere a la actividad de un tipo de tratamiento, por ejemplo, contra el AMR, que mantiene su eficacia por más de
20 aproximadamente 3 a 6 meses después del cese de la terapia (por ejemplo, mayor que aproximadamente 3, 4, 5, 6 meses después de cesar la terapia, o aproximadamente 6 meses o aproximadamente 1 año después del cese de la terapia).

25 Los pacientes con las características anteriores de TG tienen una supervivencia de injerto afectada enormemente en comparación con los pacientes que no tienen evidencia de TG en la biopsia. Algunos pacientes con AMR agudo grave pueden requerir una terapia de rescate que incluya rituximab (anticuerpo anti-CD20) y/o bortezomib (inhibidor de proteasoma) con o sin esplenectomía como última opción de tratamiento. Persiste una necesidad no satisfecha enorme de un agente que trate eficazmente el AMR agudo (lo que disminuye la necesidad de medidas drásticas tales como la esplenectomía) y mejore la supervivencia general del injerto de modo que los pacientes con ESRD sensibilizados puedan acceder al trasplante después de la desensibilización para una prueba cruzada positiva.

30 En cuanto al desarrollo de terapias que pueden superar los fracasos en el campo, la mejoría de las terapias actuales de AMR requiere abordar la respuesta inmunitaria del huésped subyacente que conduce a la TG mediada por DSA y la pérdida eventual del aloinjerto. La plasmaféresis y la IVIg pueden disminuir los títulos de DSA. Sin embargo, su uso puede no abordar la destrucción de tejido que se produce como resultado de la activación del complemento. Los complejos HLA-DSA activan la vía clásica de la cascada del complemento, lo que resulta finalmente en la formación de complejos de ataque a la membrana y la liberación continua de citocinas inflamatorias. Como evidencia del papel del complemento en la destrucción del injerto, la acumulación del producto de degradación de la 4ta proteína del complemento (C4d) a lo largo de los capilares peritubulares (PTC) es predictiva del AMR y se asocia con una pobre supervivencia del aloinjerto. Después de ajustar para los factores de riesgo asociados comúnmente con la falla del
35 injerto, los pacientes que requieren una biopsia de aloinjerto renal para la función renal disminuida y tienen DSA en su suero con tinción para C4d en la biopsia tienen un riesgo de pérdida del injerto que es tres veces mayor que los pacientes sin DSA o tinción para C4d en la biopsia. Por lo tanto, un inhibidor del complemento probaría ser una terapia útil y/o un complemento en el tratamiento del AMR.

40 El trasplante de un aloinjerto vascularizado implica la exposición del receptor al HLA del donante. El procesamiento y la presentación del HLA del donante determinan la respuesta inmunitaria del receptor al aloinjerto trasplantado. Si el antígeno del donante soluble se presenta y se reconoce por los linfocitos T CD4 de un receptor, la liberación de citocinas (por ejemplo, IL-2) propagará una respuesta de células T citotóxicas que dará como resultado un rechazo celular agudo. El reconocimiento por los linfocitos B del HLA del donante da como resultado la propagación de una
45 respuesta de células B de memoria y la producción de DSA. Los complejos HLA-DSA estimulan la vía clásica del sistema del complemento, lo que da como resultado un rechazo mediado por anticuerpos (Figura 1).

50 El DSA puede formar complejos con el primer componente de la ruta clásica del complemento (C1), lo que resulta en C1q/r/s y C4 activados, lo que resulta eventualmente en la formación de complejos de ataque a la membrana (C5b-9) y la liberación de citocinas inflamatorias. Estas citocinas (por ejemplo, IL-2, IL-6 y otras) convocan a los neutrófilos y otros mediadores (por ejemplo, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas) para provocar una respuesta inflamatoria local que puede conducir a fibrosis (cicatrización irreversible) de los tejidos, respuesta endotelial y lesiones lo cual resulta en la coagulación y la trombosis de capilares y vasos más grandes dentro del injerto. La extensión y la inmediatez del daño dependen de si (y en qué medida) el DSA es preexistente.

65

El reconocimiento del HLA del donante por los DSA preexistentes (con activación de la vía clásica del complemento) da como resultado una pérdida inmediata (hiperaguda) o temprana (dentro de 1-3 meses-acelerada) del aloinjerto transplantado. Dicha patología puede aliviarse temporalmente mediante protocolos de desensibilización previos al trasplante (por ejemplo, plasmaféresis y/o IVIg) dirigidos a mitigar los DSA, pero que proporcionan solo actividad de corta duración en aproximadamente el 50 % de dichos pacientes.

Adicionalmente, la evidencia clínica indica que los pacientes que requieren biopsia de aloinjerto renal para la función renal disminuida y tienen DSA en su suero con tinción para C4d (evidencia de activación del complemento) en la biopsia de aloinjerto renal tienen un riesgo de pérdida del injerto tres veces más alto que los pacientes sin DSA o tinción para C4d en la biopsia. Los datos a partir de modelos animales también apoyan el papel del complemento en el rechazo del aloinjerto. En un estudio de alotrasplante en monos *Cynomolgus*, entre animales con DSA conocido, 54 % de los monos con C4d presente en la histopatología desarrollaron TG, en comparación con una tasa de TG de solo 4 % en monos transplantados sin evidencia de C4d en la biopsia.

Las proteínas terminales del complemento (C5b-9) (el producto de la activación de la vía clásica del complemento mediada por anticuerpos) pueden provocar la producción de fibroblastos y factores de crecimiento derivados de las plaquetas a partir de las células endoteliales, lo que causa fibrosis de la íntima, una característica distintiva de rechazo irreversible al trasplante de riñón. Un modelo preclínico de ratón de trasplante renal sensibilizado mostró una supervivencia del injerto mejorada en animales que recibieron un inhibidor de C5 como inmunosupresión complementaria. En un estudio de 16 receptores de trasplante de riñón humano sensibilizados que recibieron el anticuerpo monoclonal anti-C5 eculizumab después del trasplante, solo 1/16 (6 %) desarrolló AMR agudo dentro del primer mes después del trasplante en comparación con el ~40 % de los controles históricos. Sin embargo, todos tenían tinción para C4d persistente y 4/16 (25 %) tenían cambios significativos consistentes con la activación de células endoteliales/TG. El seguimiento a largo plazo reveló que casi el 50 % de estos pacientes tenían TG después del cese de la terapia, sin diferencia con el control histórico.

Los componentes de señalización más proximales de la cascada del complemento clásica pueden tener un papel mayor en la aloinmunidad. Por ejemplo, ratones deficientes en la proteína C3 o C4 del complemento tenían respuestas aloinmunes de células T y células B deterioradas al complejo mayor de histocompatibilidad de diferentes injertos de piel, mientras que los ratones deficientes en C5 no mostraron una respuesta aloinmune deteriorada. En consecuencia, existe una eficacia teórica mayor del C1-INH sobre un agente inhibidor de C5 para la prevención o el tratamiento del AMR. La presente invención proporciona una terapia de este tipo, mediante el uso de un tratamiento con C1-INH que proporciona un efecto terapéutico de larga duración que satisface las necesidades en el campo.

La presente invención se refiere a un inhibidor de la C1 esterasa para su uso en un método para tratar el rechazo mediado por anticuerpos (AMR) de un aloinjerto de órgano en un paciente que lo necesita, en donde el método incluye la administración intravenosa del C1-INH a una dosis de 5.000 unidades a 25.000 unidades administradas en dosis divididas en un período de 10 a 20 días. Los aloinjertos de órganos que pueden preservarse del rechazo por los métodos descritos en la presente descripción incluyen órganos sólidos. Ejemplos representativos de órganos sólidos incluyen corazón, hígado, pulmón, páncreas, intestino y riñón. En determinadas modalidades, el órgano sólido puede ser un riñón. En la presente invención, se usa un C1-INH para tratar el AMR resultante de un alotrasplante. A modo de explicación, el alotrasplante es un tipo de trasplante que difiere sustancialmente del xenotrasplante. El alotrasplante implica el trasplante de órganos que son de la misma especie (trasplante humano a humano). En contraste, el xenotrasplante implica el trasplante de órganos que son de especies diferentes (por ejemplo, trasplante de órgano de cerdo a humano). Aquellos expertos en la técnica relevante reconocerían que el cese de la terapia con el C1-INH daría como resultado un AMR inmediato en el xenotrasplante. Sin embargo, esto es irrelevante en el alotrasplante humano ya que no hay sensibilización cruzada entre especies.

Como se usa en la presente, los términos "tratamiento", "tratar" y similares se refieren, por ejemplo, a los medios para obtener un efecto farmacológico o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una condición, apariencia, enfermedad o síntoma y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa para una condición y/o efecto adverso atribuible a una condición o enfermedad. Sin limitarse a ninguna teoría de operación, se cree que el C1-INH usado para el tratamiento de acuerdo con la invención previene y/o trata el AMR en los trasplantes de órganos mediante la inhibición de los componentes del sistema del complemento.

Se entenderá por lo anterior que mediante la administración de un inhibidor de la C1-esterasa (C1-INH) como se describe y define en la presente descripción, solo o en combinación con otros agentes activos biológicamente como también se describe y define en la presente descripción y, opcionalmente en combinación con otras etapas de tratamiento, como también se describe y define en la presente descripción, puede lograrse el tratamiento y/o la prevención del AMR de un aloinjerto de órgano. Los efectos siguientes pueden lograrse mediante la presente invención.

Una mejora o aumento en la supervivencia del trasplante en un paciente que recibe un trasplante de órgano con prueba cruzada positiva (por ejemplo, un órgano al cual el paciente tiene DSA circulantes, lo cual puede identificarse a través de la detección de compatibilidad cruzada previa al trasplante (ensayo de citotoxicidad dependiente del

complemento o citometría de flujo)). Esto puede ser en comparación con un paciente que no se trata de acuerdo con la invención, o con el mismo paciente antes del tratamiento de acuerdo con la invención.

5 El uso del C1-INH en un método de tratamiento del AMR de acuerdo con la presente descripción puede, por lo tanto, describirse alternativamente como su uso para mejorar o aumentar la supervivencia del trasplante en un paciente que recibe un trasplante de órgano con prueba cruzada positiva (por ejemplo, riñón).

10 Como el AMR del órgano del donante posterior al trasplante puede conducir a glomerulopatía crónica (CG) y/o glomerulopatía de trasplante (TG), pérdida del órgano donado o reducción de la supervivencia del injerto (o reducción de las tasas de supervivencia del injerto de 1 año); el uso del C1-INH en un método para tratar el AMR de acuerdo con la presente invención puede expresarse alternativamente de esta forma como el uso en un método para reducir la incidencia de glomerulopatía crónica (CG) y/o glomerulopatía de trasplante (TG).

15 En el contexto del trasplante de riñón, los métodos pueden dar como resultado una función renal aumentada y/o sostenida de un riñón trasplantado en comparación con un paciente que no se trata de acuerdo con la invención, o con el mismo paciente antes del tratamiento de acuerdo con la invención. Como tal, el uso del C1-INH en un método para tratar el AMR de acuerdo con la presente descripción puede expresarse como el uso para aumentar y/o sostener la función renal de un riñón trasplantado en un paciente.

20 Dado que se cree que el uso del C1-INH de acuerdo con la presente descripción previene y/o trata el AMR en trasplantes de órganos mediante la inhibición de componentes del sistema del complemento, el uso del C1-INH de acuerdo con la presente descripción también puede describirse como un uso para tratar o prevenir la destrucción de tejido resultante de la activación del complemento, por ejemplo, en un paciente con aloinjerto.

25 Como tal, de acuerdo con la presente descripción, cualquier referencia al C1-INH para su uso en el tratamiento o prevención del AMR, puede entenderse como ser una referencia al C1-INH para su uso en uno o más de los usos anteriores.

30 Adicionalmente, el término "duración a corto plazo", como se usa con respecto al tratamiento, se refiere a la duración de las actividades de tratamiento con fármacos (por ejemplo, período de administración) que puede producirse ventajosamente de aproximadamente 1 a 30 días. En determinados aspectos, la duración a corto plazo del tratamiento puede ser de aproximadamente 10 a 20 días. En un aspecto preferido, la duración a corto plazo del tratamiento puede ser de aproximadamente 13 días (por ejemplo, aproximadamente 11 a 18, 12 a 15 días).

35 El término "temprano", como se usa en la presente con respecto al tratamiento, se refiere al momento del tratamiento que puede producirse ventajosamente o iniciarse dentro de 1 a 90 días de: (1) trasplante de órganos, (2) tratamiento con el tratamiento estándar (plasmaféresis y/o IVIg) y/o (3) diagnóstico del AMR. En aspectos preferidos, el tratamiento puede producirse o iniciarse en menos de aproximadamente 5 a 10 días. Por lo tanto, el tratamiento puede producirse o iniciarse en menos de aproximadamente 5 a 10 días de (1) trasplante de órganos, (2) tratamiento con el tratamiento estándar (plasmaféresis y/o IVIg), y/o (3) diagnóstico del AMR y puede durar de aproximadamente 10 a 30 días.

40 "Glomerulopatía crónica" o "CG" es un marcador clínico de AMR en un paciente con trasplante de órganos y, como se usa en la presente, se refiere a las manifestaciones nocivas encontradas en el tejido renal que incluyen, por ejemplo, glomeruloesclerosis, engrosamiento y laminado de la membrana del basamento glomerular, y/o inflamación en curso de los glomérulos. Además, puede presentarse vasculitis peritubular. El uso de un C1-INH de acuerdo con la invención puede resultar en una incidencia menor o disminuida de CG, en pacientes tratados en comparación con un paciente que no se trata de acuerdo con la invención, o con el mismo paciente antes del tratamiento de acuerdo con la invención. Este efecto puede observarse, por ejemplo, mediante observación del tejido en muestras apropiadas, por ejemplo, mediante el uso de examen histológico o EM, como se menciona en los Ejemplos.

45 El término "glomerulopatía de trasplante" o "TG", como se usa en la presente, se refiere a la glomerulopatía crónica (CG) que se produce en el contexto del trasplante. La TG y la CG pueden usarse indistintamente para describir la invención.

55 Debe entenderse que el paciente es en general un paciente con trasplante de órganos (por ejemplo, un paciente con trasplante o aloinjerto de riñón, por ejemplo, quien ha recibido o va a recibir un trasplante o aloinjerto). El paciente puede experimentar o puede estar en riesgo de experimentar AMR. El AMR puede surgir como resultado de anticuerpos preexistentes específicos contra donante (DSA), por ejemplo, anticuerpos específicos contra donante presentes antes del trasplante o de novo DSA. El paciente puede estar en tratamiento con una o más otras terapias para el AMR (por ejemplo, inmunoglobulina intravenosa (IVIg), o una combinación de plasmaféresis e IVIg, o plasmaféresis) o puede haberse tratado con una o más otras terapias para el AMR. El tratamiento es preferentemente para disminuir los títulos de DSA donde los anticuerpos se dirigen contra el HLA del órgano a trasplantar o que se ha trasplantado.

60

Los pacientes con riesgo de AMR incluyen de esta forma pacientes con determinados anticuerpos específicos contra donante (DSA). En general, esto es una contraindicación para el trasplante, independientemente de otros factores que puedan indicar la compatibilidad de un donante. Además, estos pacientes pueden describirse como "sensibilizados".

5 El paciente puede ser un paciente con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD). El paciente con ESRD puede tener un anticuerpo preexistente (DSA) dirigido contra los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de la superficie celular del donante (por ejemplo, un paciente con ESRD sensibilizado).

10 Si un paciente presenta sensibilización, puede haberse sometido opcionalmente a tratamiento para desensibilizarlo o puede someterse a dicho tratamiento en el momento del tratamiento de la invención (por ejemplo, un tratamiento para disminuir los títulos de DSA, por ejemplo, inmunoglobulina intravenosa (IVIg), o una combinación de plasmaféresis e IVIg, o plasmaféresis). Por lo tanto, el paciente puede haberse sometido a un tratamiento, o puede someterse a dicho tratamiento para disminuir los títulos de DSA, por ejemplo, sometido a inmunoglobulina intravenosa (IVIg) o una combinación de plasmaféresis, o plasmaféresis). El tratamiento desensibilizante es preferentemente un tratamiento desensibilizante para disminuir los títulos de DSA donde los anticuerpos se dirigen contra el HLA del órgano a trasplantar o que se ha trasplantado.

15 Cuando el paciente se ha sometido a un tratamiento para disminuir los títulos de DSA, por ejemplo, sometido a inmunoglobulina intravenosa (IVIg) o una combinación de plasmaféresis, o plasmaféresis, esto es preferentemente dentro de la semana anterior, 2 semanas, 4 semanas, 1 mes, 6 semanas, 2 meses o 6 meses, o dentro del año anterior, por ejemplo, de iniciar el tratamiento de la invención.

20 El inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH) es una proteína plasmática endógena en la familia de los inhibidores de la serina proteasa (SERPIN) y tiene una actividad inhibidora amplia en las vías del complemento, contacto y coagulación. El C1-INH inhibe la vía clásica del sistema del complemento mediante su unión a C1r y C1s e inhibe las serina proteasas asociadas a la lectina que se unen a la manosa en la vía de la lectina. El C1-INH de la presente invención puede ser un C1-INH derivado del plasma o puede ser un C1-INH producido recombinantemente, y puede aislarse en ambos casos. Preferentemente, el C1-INH de la invención es un C1-INH derivado del plasma. Preferentemente, el C1-INH de la invención se nanofiltró.

25 El término "Unidades" o "U", como se usa en la presente, se refiere a la medida del material de proteína (C1-INH), que se normaliza a los niveles fisiológicos en humanos (es decir, 1 U/ml de suero es fisiológico). En la alternativa, una (1) Unidad denota 240 µg de material de proteína a menos que se indique de otra forma.

30 Un C1-INH derivado de plasma nanofiltrado (Cinryze®; Viropharma) se aprobó por la FDA para la profilaxis de rutina contra los ataques de angioedema en pacientes adolescentes y adultos con angioedema hereditario (HAE), una enfermedad caracterizada por deficiencia constitucional o disfunción del inhibidor endógeno de la C1 esterasa.

35 Se conoce que Cinryze® se tolera bien en humanos a través de la experiencia en pacientes con HAE estudiados en ensayos aleatorizados, así como también en un ensayo de extensión. Los eventos adversos más frecuentes informados a las dosis usadas para el HAE fueron cefaleas y nasofaringitis. El C1-INH es un terapéutico ideal, ya sea solo o como parte de una terapia de combinación o composición, para enfermedades que implican, por ejemplo, la vía clásica del complemento (por ejemplo, enfermedades mediadas por anticuerpos) y de la vía de la lectina (por ejemplo, lesión de reperfusión de isquemia), y se prefiere en la invención. Además, se menciona el conestat alfa; el análogo recombinante del inhibidor de la C1 esterasa humana (rhC1-INH) (el cual se produce mediante tecnología de ADN recombinante en la leche de conejos transgénicos). El término "cantidad eficaz", como se usa en la presente, se refiere a la cantidad de un compuesto o composición que logra un resultado clínico beneficioso cuando el compuesto o composición se administra a un paciente. Por ejemplo, cuando una composición de la invención se administra a un paciente con, por ejemplo, AMR, un "resultado clínico beneficioso" incluye una función renal aumentada y/o sostenida y/o un aumento en la longevidad del aloinjerto del paciente (por ejemplo, riñón trasplantado). Como se usa en la presente, el término "función renal" se define con respecto a la capacidad de los riñones de un paciente para eliminar la creatinina del cuerpo. De esta forma, por ejemplo, un paciente que muestra un aumento de la función renal presentaría determinada capacidad de aclaramiento de creatinina (ml/min) (es decir, valor basal) y dicha capacidad de aclaramiento de creatinina o función renal aumentaría en magnitud desde el valor basal durante el tratamiento y después del tratamiento. Cualquier aumento puede ser, por ejemplo, significativo estadísticamente e incluir aumentos de al menos 10 %, 20 %, 50 %, 100 %. Puede hacerse cualquier comparación con un paciente que no se trata de acuerdo con la invención, o con el mismo paciente antes del tratamiento de acuerdo con la invención.

40 El resultado beneficioso puede evaluarse, además, por ejemplo, mediante la determinación de la presencia o grado de CG y/o TG (una reducción en la presencia o grado de CG y/o TG sería un resultado beneficioso). En la medida en que esto pueda cuantificarse, cualquiera de dichas disminuciones puede ser, por ejemplo, significativa estadísticamente e incluir reducciones de al menos 10 %, 20 %, 50 %, 100 %. Puede hacerse cualquier comparación con un paciente que no se trata de acuerdo con la invención, o con el mismo paciente antes del tratamiento de acuerdo con la invención.

65

5 El resultado clínico beneficioso puede lograrse y evaluarse o determinarse en cualquier momento. En línea con la observación de que la invención proporciona un efecto terapéutico de larga duración, el resultado clínico beneficioso puede lograrse y evaluarse o determinarse mayor que aproximadamente 3 a 6 meses después del cese de la terapia (por ejemplo, mayor que aproximadamente 3, 4, 5, 6 meses después del cese de la terapia, o aproximadamente 6 meses o aproximadamente 1 año después del cese de la terapia). Como resultado de la invención, el riñón puede mostrar (i) función aumentada y/o sostenida, y/o (ii) presencia y/o grado de CG y/o TG reducidas, a aproximadamente 3 a 6 meses después del cese de la terapia (por ejemplo, mayor que aproximadamente 3, 4, 5, 6 meses después del cese de la terapia, o aproximadamente 6 meses o aproximadamente 1 año después del cese de la terapia). Puede hacerse cualquier comparación con un paciente que no se trata de acuerdo con la invención, o con el mismo paciente antes del tratamiento de acuerdo con la invención.

10 El término "aislado", como se usa en la presente para describir un material, por ejemplo, se refiere al material extraído de su entorno original (por ejemplo, el entorno natural si se produce de forma natural). Por ejemplo, un polipéptido de origen natural (es decir, una proteína) presente en un animal vivo no está aislado, pero el mismo polipéptido, separado de algunos o todos los materiales coexistentes en el sistema natural, está aislado.

15 Además, los "polipéptidos" o "proteínas" usados en la práctica de la presente invención pueden ser proteínas naturales, proteínas sintetizadas, o pueden ser preferentemente proteínas recombinantes. Además, las proteínas descritas en la presente descripción pueden ser productos purificados naturalmente, o productos sintetizados químicamente, o productos recombinantes a partir de huéspedes procarióticos o eucarióticos (por ejemplo, bacterias, levaduras, plantas superiores, insectos o células de mamíferos). Dichas proteínas pueden ser glicosiladas o no glicosiladas de acuerdo con los diferentes huéspedes usados.

20 En cuanto a las proteínas recombinantes usadas en la práctica de la invención, las proteínas C1-INH recombinantes (rC1-INH) pueden expresarse o producirse mediante tecnología convencional de ADN recombinante, mediante el uso de una secuencia de polinucleótidos específica para C1-INH como se conoce en la técnica. Generalmente, dicho procedimiento recombinante comprende las etapas siguientes:

25 (1) transfectar o transformar las células huésped apropiadas con el polinucleótido o sus variantes que codifican la proteína C1-INH de la invención o el vector que contiene el polinucleótido;

30 (2) cultivar las células huésped en un medio apropiado; y

35 (3) aislar o purificar la proteína a partir del medio o las células.

En la práctica, los agentes de la invención pueden administrarse como unidades de dosificación separadas o formularse para administración conjunta, de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20a ed., A. Genaro y otros, Lippencot, Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000).

40 Cuando se aplican los métodos descritos en la presente descripción mediante administración conjunta, donde se usan formulaciones de dosificación separadas, el C1-INH y el agente activo biológicamente pueden administrarse simultáneamente o por separado en momentos escalonados, es decir, secuencialmente. Las composiciones, preparaciones y kits de acuerdo con la presente descripción pueden comprender un C1-INH y otro agente activo biológicamente como se describe en la presente descripción para uso simultáneo o secuencial.

45 La administración simultánea de acuerdo con el uso de la presente invención puede incluir la administración de dos o más agentes, composiciones o componentes de la invención (por ejemplo, los componentes de las composiciones de la invención) simultáneamente y/o dentro de las 12 horas entre sí, dentro de 6 horas, dentro de 3 horas, dentro de 2 horas o dentro de 1 hora de diferencia, típicamente dentro de la misma visita a un centro clínico. La administración secuencial puede incluir la administración de dos o más agentes, composiciones o componentes de la invención (por ejemplo, los componentes de las composiciones de la invención) dentro de 1 mes, dentro de 2 semanas (por ejemplo, dentro de 14 ± 2 días), dentro de una semana, dentro de 3 días, dentro de 2 días, o dentro de las 24 horas entre sí.

50 Los métodos de introducción adecuados de las composiciones descritas en la presente descripción a un paciente incluyen, pero no se limitan a, las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, intraocular, epidural, y oral. Además, las composiciones descritas en la presente descripción pueden administrarse por inyección por infusión o bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etcétera). La administración como se describe en la presente descripción puede ser además sistémica o local. Y la administración puede ser aguda o crónica (por ejemplo, diaria, semanal, mensual, etcétera). La vía intravenosa se ejemplifica y se prefiere. La unidad de dosificación administrada por vía oral puede estar en forma de tabletas, comprimidos, grageas, píldoras, semisólidos, cápsulas de gelatina blanda o dura, soluciones acuosas u oleosas, emulsiones, suspensiones o jarabes. Los ejemplos representativos de formas de dosificación para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables, supositorios, formulaciones en polvo, tales como microcristales o atomizador de aerosol. Además, la composición puede incorporarse en un sistema de administración transdérmica convencional.

Los métodos descritos en la presente descripción se refieren a los compuestos administrados, lo que incluye un C1-INH. Dichos compuestos pueden presentarse en una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica.

En los métodos descritos en la presente descripción, las composiciones descritas pueden administrarse a una dosis en el intervalo de aproximadamente 10 Unidades (U) de composición o compuesto por kg de peso corporal (U/kg) a aproximadamente 250 U/kg, por ejemplo, por día o, preferentemente, en días alternos de tratamiento. Una dosis de aproximadamente 25 a 150 U/kg, y preferentemente de aproximadamente 50 a 125 U/kg por día o, preferentemente, en días alternos de tratamiento debe ser eficaz para producir el resultado deseado. A manera de ejemplo, una dosis adecuada para la administración IV incluiría una infusión intravenosa inicial de aproximadamente 100 U/kg el día 1, seguida de aproximadamente 50 U/kg, por ejemplo, 50 U/kg el día 3 (y opcionalmente aproximadamente 50 U/kg, por ejemplo, 50 U/kg en tratamientos posteriores, por ejemplo, durante un total de 10 a 30, por ejemplo, de 10 a 20 días o, preferentemente, 13 días, (por ejemplo, aproximadamente 11 a 18, 12 a 15 días)). Los compuestos usados en el método descrito pueden administrarse típicamente de 1-4 veces al día o en días alternos, para administrar el régimen de dosificación mencionado anteriormente.

Adicionalmente, la dosificación de las composiciones descritas en la presente descripción puede expresarse como una cantidad de compuesto o composición dividida por igual o desigualmente durante un curso de tratamiento. Por ejemplo, un curso de tratamiento puede durar de aproximadamente 1 a 30 días (por ejemplo, 10 a 20 días o, preferentemente, 13 días (por ejemplo, aproximadamente 11 a 18, 12 a 15 días)) y aproximadamente 1.000 a 25.000 unidades (U) de la composición pueden administrarse en dosis divididas durante ese curso de tratamiento. En determinados aspectos, aproximadamente 5000 a 20 000 unidades de composición pueden administrarse por vía intravenosa en dosis divididas durante 10 a 20 días o, preferentemente, 13 días (o aproximadamente 6000-25 000 U, 8000 a 22 000 U, 10 000-20 000 U, 12 000-18 000 U, 14 000-16 000 U, 20 000 U durante, por ejemplo, 10 a 20 días o, preferentemente, 13 días (por ejemplo, aproximadamente 11 a 18, 12 a 15 días)) 20 000 U durante 13 días ha demostrado ser eficaz. El C1-INH de la invención es para su uso en un método para tratar el AMR de un aloinjerto de órgano en un paciente que lo necesita, en el cual el C1-INH se administra por vía intravenosa a una dosis de 5.000 a 25.000 unidades administradas en dosis divididas durante 10 a 20 días. De acuerdo con algunas modalidades de la presente invención, el C1-INH para su uso en un método para tratar el AMR de un aloinjerto de órgano se administra en una dosis total de 2.000 U dividida en 13 días, en donde la dosis inicial es de 5.000 U, y se administran seis dosis adicionales de 2.500 U de C1-INH en días alternos después de la dosis inicial.

En algunas modalidades de la presente descripción, las dosis de las composiciones se definen como una cantidad de compuesto o composición que es suficiente para alcanzar una cantidad de compuesto o composición que es al menos 100 % superior a los valores normales, por ejemplo, determinada 1 hora después de la administración. En algunas modalidades, el nivel de al menos 100 % superior a los valores normales se mantiene durante el curso del tratamiento, por ejemplo, aproximadamente 1 a 30 días (por ejemplo, 10 a 20 días o, preferentemente, 13 días (por ejemplo, aproximadamente 11 a 18, 12 a 15 días)).

Sin embargo, el régimen exacto para la administración de los compuestos descritos en la presente descripción estará en dependencia necesariamente de las necesidades del sujeto individual que se trata, el tipo de tratamiento administrado y el criterio del especialista médico que lo atiende. Como se usa en la presente, los términos "sujeto" y "paciente" incluyen tanto humanos como animales. Como apreciarán los expertos en la técnica, la dosis administrada realmente dependerá de la afección que se trata, la edad, la salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento simultáneo, si corresponde, y la frecuencia del tratamiento. Además, un experto en la técnica puede determinar la cantidad de dosificación eficaz sobre la base de las pruebas de actividad empírica de rutina para medir la bioactividad del(de los) compuesto(s) en un bioensayo, y de esta forma establecer la dosis apropiada a administrar.

Además, el C1-INH para su uso en un método de tratamiento del AMR de un aloinjerto de órgano de acuerdo con la presente invención, puede administrarse como un complemento a la terapia de plasmaféresis y/o IVIg. Por ejemplo, en un método ilustrativo, una composición que incluye C1-INH (por ejemplo, Cinryze®) puede administrarse a un paciente como 20 000 unidades proporcionadas en dosis divididas (cada dosis no excede aproximadamente 100 U/kg) durante 10 a 20 días como un complemento a la plasmaféresis y/o IVIg. Dicho tratamiento puede reducir la tasa de AMR crónico a los 3-6 meses después del cese de la terapia.

En determinadas situaciones, el C1-INH usado en la práctica de la invención puede administrarse como una composición farmacéutica que incluye un medio portador aceptable farmacéuticamente. Por ejemplo, en la presente descripción se describe una composición farmacéutica para tratar o retrasar la progresión del rechazo mediado por anticuerpos (AMR) de un aloinjerto de órgano en un paciente que lo necesita, la composición incluye un inhibidor de la C1-esterasa (C1-INH); un agente activo biológicamente adicional, tal como una preparación contra linfocitos, rituximab, bortezomib, eculizumab, inmunoglobulina (Ig), o sus combinaciones; y un medio portador aceptable farmacéuticamente.

Como se usa en la presente, la expresión "medio portador aceptable farmacéuticamente" incluye todos y cada uno de los solventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes, rellenos y similares como adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Remington: The Science and Practice of

Pharmacy, 20ª edición, A.R. Genaro y otros, Parte 5, Pharmaceutical Manufacturing, pp. 669-1015 (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD/Philadelphia, PA) (2000) describen varios portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de estas. Excepto en la medida en que algún medio portador convencional sea incompatible con las composiciones de la invención descritas en la presente descripción, tal como mediante la producción de un efecto biológico indeseado o de cualquier otra manera, o la interacción de manera nociva con cualquier otro(s) componente(s) de una formulación que comprende el(los) agente(s) activo(s), su uso se contempla dentro del alcance de esta invención.

Más específicamente, en la producción de formas de dosificación sólidas, algunas composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden mezclarse con excipientes inorgánicos u orgánicos inertes farmacéuticamente, tales como lactosa, sacarosa, glucosa, gelatina, malta, gel de sílice, almidón o derivados de este, talco, ácido esteárico o sus sales, leche descremada desecada, aceites vegetales, de petróleo, animales o sintéticos, cera, grasa, polioles y similares. En soluciones líquidas, emulsiones o suspensiones o jarabes pueden usarse excipientes tales como agua, alcoholes, solución salina acuosa, dextrosa acuosa, polioles, glicerina, lípidos, fosfolípidos, ciclodextrinas, aceites vegetales, de petróleo, animales o sintéticos. Los supositorios pueden incluir excipientes, tales como aceites vegetales, de petróleo, animales o sintéticos, cera, grasa y polioles. Las formulaciones de aerosol pueden incluir gases comprimidos adecuados para este propósito, tales como oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono. La composición o formulación farmacéutica descrita en la presente descripción puede contener, además, uno o más aditivos que incluyen, sin limitación, conservantes, estabilizantes, por ejemplo, estabilizantes UV, emulsionantes, edulcorantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones, materiales de recubrimiento y antioxidantes.

La presente descripción proporciona además formas de dosificación terapéutica de liberación controlada, liberación sostenida o liberación prolongada para la composición farmacéutica, en la que la composición se incorpora a un sistema de administración. Esta forma de dosificación controla la liberación del(de los) agente(s) activo(s) de tal manera que una concentración eficaz del(de los) agente(s) activo(s) en el torrente sanguíneo puede mantenerse durante un período prolongado de tiempo, lo que mantiene la concentración en la sangre constante relativamente, para mejorar los resultados terapéuticos y/o minimizar los efectos adversos. Adicionalmente, un sistema de liberación controlada proporcionaría fluctuaciones mínimo a máximo mínimas en los niveles en plasma sanguíneo del agente activo de la invención.

Adicionalmente, se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar composiciones que comprenden el C1-INH, o el C1-INH en combinación con un agente activo biológicamente, tal como inmunoglobulina (Ig), rituximab, bortezomib y/o eculizumab, por ejemplo. Adicionalmente, dichas composiciones pueden, por ejemplo, encapsularse en liposomas, micropartículas y microcápsulas, por ejemplo.

Los métodos descritos en la presente descripción incluirán normalmente un seguimiento médico para determinar el efecto terapéutico o profiláctico producido en el paciente sometido a tratamiento con el(los) compuesto(s) y/o composición(es) descrito(s) en la presente descripción.

¶ Los resultados de los experimentos descritos en el ejemplo siguiente demuestran que el C1-INH derivado de plasma disponible comercialmente puede tratar o prevenir el rechazo de trasplantes de órganos en pacientes que exhiben AMR. Este ejemplo se proporciona sólo con fines ilustrativos y no pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

Se usó un estudio piloto aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y el efecto del Cinryze® (inhibidor de la C1 esterasa [humana]) para el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos agudo en receptores de trasplantes de riñón sensibilizados con el donante. Los objetivos del estudio fueron: (a) evaluar la seguridad y tolerabilidad del Cinryze® en pacientes con trasplante de riñón con rechazo mediado por anticuerpos (AMR) agudo; (b) evaluar el efecto del Cinryze® para el tratamiento del AMR agudo en pacientes con trasplante renal; y (c) examinar la farmacocinética y la farmacodinámica del Cinryze® en pacientes con trasplante de riñón con AMR agudo.

En el presente estudio, no hubo interrupciones del tratamiento, no hubo muertes y no hubo eventos adversos graves relacionados con el fármaco del estudio.

El Cinryze® se suministró como un polvo liofilizado de 500 U (C1-INH)/vial. Se usaron el producto Cinryze® y el agua estéril para inyección aprobados para la distribución comercial. Cada vial de Cinryze® se reconstituyó con agua estéril para inyección(es). El placebo consistió en cloruro de sodio al 0,9 % para infusión.

Dosificación. Los sujetos recibieron un total de 7 dosis del fármaco del estudio (Cinryze® o placebo) durante un período de 2 semanas (Figura 2): una infusión intravenosa (IV) inicial de 5000 U de Cinryze® (que no excedió 100 U/kg) o placebo en el día 1, seguido de 2500 U de Cinryze® (que no excedió 50 U/kg) o placebo IV en los días 3, 5, 7, 9, 11 y

13. Si la terapia con plasmaféresis se produjo el mismo día que la dosis del fármaco del estudio, el fármaco del estudio se administró después de terminar la sesión de plasmaféresis.

5 Diseño del Estudio. El estudio evaluó la seguridad y el efecto de Cinryze® en el tratamiento del AMR agudo en receptores de trasplante de riñón sensibilizados con el HLA del donante (Figura 2). Para minimizar la variabilidad, el estudio se realizó solo en instituciones que usan plasmaféresis y/o inmunoglobulina intravenosa (IVIg), si es necesario, para la desensibilización de la positividad a DSA y el tratamiento del AMR agudo. Los sujetos del estudio recibieron un trasplante de riñón que logró una función adecuada después del trasplante y un primer episodio ("calificante") de AMR probado con biopsia con DSA simultáneo identificado antes de o después del aloinjerto renal más actual.

10 Como se ilustra en la Figura 2, las evaluaciones posteriores al tratamiento se realizaron el Día 20 y el Día 90. El final del estudio se definió como la fecha en que el último sujeto completó la evaluación del Día 90. Los niveles de complemento y C1-INH se evaluaron en puntos de tiempo específicos hasta el día 20 para las determinaciones de PK/PD. Además, se incluyó un punto de tiempo de muestreo de PK/PD opcional para el Día 25. Adicionalmente, a los 15 6 meses posteriores al tratamiento, se proporcionó una evaluación adicional de 14 sujetos igualmente aleatorizados (n=7 placebo; n=7 Cinryze) tratados de manera similar en un solo centro de trasplante para determinar el resultado clínico.

20 Administración del fármaco del estudio. Basado en los datos clínicos y preclínicos disponibles, los niveles fisiológicos de C1-INH suficientes para la inhibición de la vía del complemento provocada por los complejos antígeno-anticuerpo son al menos 100 % superiores a los valores normales. Después de la administración IV de 2000 U de Cinryze® en sujetos sanos, el cambio medio desde el valor basal en la actividad de C1-INH funcional fue de aproximadamente 50-60 %. Dado que 1 U de actividad de C1-INH se encuentra en 1 ml de plasma, para aumentar la actividad funcional de C1-INH por al menos el 100 % en pacientes con AMR agudo, puede requerirse una dosis de aproximadamente 5000 U en un adulto promedio. Dado que Cinryze® tiene una vida media de aproximadamente 60 horas en pacientes con HAE, las dosis subsecuentes de 2500 U administradas en días alternos pueden mantener niveles adecuados de C1-INH funcionales durante todo el período de dosificación. Por lo tanto, los sujetos asignados al azar al grupo Cinryze® en este estudio recibirán una dosis de carga de 5000 U (que no exceda 100 U/kg) seguido de 2500 U (que no exceda 50 U/kg) en días alternos para un total de 7 dosis. Este régimen equilibra la naturaleza aparentemente dependiente de la dosis de la inhibición de la activación del complemento provocada por los complejos antígeno-anticuerpo, a la vez que minimiza el riesgo potencial de coagulación observado en estudios preclínicos y clínicos con otros compuestos de C1-INH a dosis ≥ 200 U/kg.

35 Como se estableció anteriormente, se administraron un total de 7 dosis de Cinryze® o placebo (solución de cloruro de sodio al 0,9 % para infusión) de la manera siguiente: (a) una dosis inicial de 5000 U de Cinryze® (que no exceda 100 U/kg) o placebo como una única infusión IV el Día 1; y después (b) 2500 U de Cinryze® (que no exceda 50 U/kg) o placebo IV en días alternos durante 2 semanas (días 3, 5, 7, 9, 11 y 13). Cada dosis del fármaco del estudio se administró por vía intravenosa a una tasa de aproximadamente 1 ml (correspondiente a 100 U de Cinryze®) por minuto, según lo tolerado. Por lo tanto, la duración de la infusión de 5.000 U (50 ml) el día 1 fue de aproximadamente 50 minutos y la duración de las infusiones de 2.500 U (25 ml) en los días 3, 5, 7, 9, 11 y 13 fue de unos 25 minutos aproximadamente. Se registraron las horas y fechas de "inicio" y "parada" de cada infusión del fármaco del estudio.

45 La plasmaféresis, el plasma fresco congelado y la terapia con IVIg/plasmaféresis se realizó para el episodio de calificación del AMR. Independientemente del programa de plasmaféresis, el fármaco del estudio se administró los días 1, 3, 5, 7, 9, 11 y 13. Además, como se demuestra en la Figura 3, a determinados pacientes se les proporcionó con, según fue necesario, el tratamiento estándar que incluyó plasmaféresis, el reemplazo de plasma en la forma de plasma fresco congelado (FFP), sangre y/o IVIg (por ejemplo, cytogam, gamunex, etcétera).

50 Farmacocinética/Farmacodinámica. En el presente estudio, se llevó a cabo un análisis de la farmacocinética y la farmacodinámica del Cinryze® con respecto al placebo. Con respecto a los análisis farmacocinéticos, se determinaron el antígeno de C1-INH y los niveles funcionales para sujetos individuales. Los parámetros primarios de PK se calcularon mediante el uso de datos de concentración en función del tiempo corregidos por el valor basal después de la última dosis (Día 13) y técnicas no compartimentadas, según fue apropiado. Los niveles de C1-INH funcional se analizaron en pacientes que recibieron el C1-INH o el placebo durante todo el curso del tratamiento (Figura 4A). Como se esperaba, la cantidad media de la cohorte del C1-INH funcional corregida para los niveles del valor basal fue mayor en los pacientes que recibieron C1-INH (Cinryze®) en los días 3, 5, 7, 9, 11 y 13. Además, la diferencia en la concentración plasmática media corregida por el valor basal del C1-INH funcional es evidente en el día 13 cuando la concentración se midió durante un período de tiempo más corto (Figura 4B). Por lo tanto, en pacientes tratados con Cinryze® y plasmaféresis (y/o IVIg), existió una concentración mayor del C1-INH funcional (es decir, proteasa inhibidora de la vía del complemento clásica activa) en comparación con el placebo (es decir, solo plasmaféresis (y/o IVIg)).

65 Con respecto a los análisis farmacodinámicos, se evaluaron los niveles de complemento C1q, C4 y C4a para sujetos individuales. Se colectaron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas del C1-INH funcional y antigénico y de los componentes del complemento C1q, C4 y C4a (Tabla 1). Si la plasmaféresis se iba a realizar en un día de dosificación, las muestras de sangre para la prueba de PK/PD se obtuvieron antes de la

plasmaféresis, así como también antes de la administración del fármaco del estudio (es decir, después de la plasmaféresis) y en puntos de tiempo con relación al inicio de la infusión del fármaco del estudio.

Tabla 1. Estudio de los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del Cinryze® con respecto al Placebo

	Cinryze®	Placebo
Antígeno (U/ml)	0,477	0,118
Función (U/ml)	0,994	0,309
C1q (µg/ml)	37,9	17,2
C4 (ng/ml)	113	70
C4a (ng/ml)	55	400

Con respecto a la Tabla 1, los pacientes con Cinryze® mostraron un aumento de C1-INH funcional y una inhibición del sistema de complemento clásico y donde se restaron los niveles del valor basal para el cálculo de la media para demostrar el efecto global de la terapia con el fármaco del estudio en cada cohorte. En comparación con el placebo, los pacientes con Cinryze® demostraron niveles aumentados (por encima de los niveles de entrada del valor basal) del C1-INH antigénico y funcional en plasma, lo que indica una concentración mayor de C1-INH activo y total más allá de los niveles en que los pacientes comenzaron su dosificación del estudio. Los niveles de antígeno de C1-INH informados se basan en una medición de la concentración del peso de proteína con conversión a U/ml mediante el uso del factor de conversión de 0,067 U/ml = 1 mg/1 dl (a menos que se indique de otra forma). De hecho, el intervalo no ajustado (donde no se restaron los niveles del valor basal) para el C1-INH funcional fue de 1,59-2,02 U/ml al final de la terapia con Cinryze®. Sin embargo, esto no fue diferente estadísticamente del intervalo no ajustado para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, hubo una notable diferencia de cohorte cuando se examinó para el C1-INH por encima de su nivel de entrada.

Los pacientes con Cinryze® mostraron evidencia de inhibición sistémica del sistema del complemento en la fase fluída. Los pacientes tratados con Cinryze® mostraron una concentración plasmática aumentada (corregida para los niveles de entrada del valor basal) de C1q y C4, que son proteínas de la vía del complemento clásica que mostrarían una concentración disminuida en el plasma si la vía del complemento clásica no se inhibiera. Sin embargo, dado que la concentración de C1q y C4 se aumenta, esto indica algún nivel de inhibición sistémica.

Finalmente, la inhibición de la vía del complemento clásica se confirma por la disminución de la concentración plasmática de C4a en comparación con el placebo. Normalmente, tras la activación del sistema del complemento, C4 se convierte a C4a, lo que reduce de esta manera la concentración plasmática de C4. El presente análisis indica que en pacientes tratados con C1-INH exógeno adicional (Cinryze®) se observó un aumento en la proteína C1-INH funcional que aparentemente condujo a la inhibición sistémica del sistema del complemento. Al examinar los efectos fisiológicos del tratamiento con el C1-INH, la Figura 5 describe diferencias en la función renal media (es decir, aclaramiento de creatinina) entre la cohorte de pacientes tratados con Cinryze® o placebo en combinación con plasmaféresis (y/o IVIg) durante los 13 días del curso del tiempo.

La glomerulopatía crónica (CG) es un marcador clínico del AMR en un paciente de trasplante. La Figura 6A representa el tejido renal normal a los seis meses. La Figura 6B muestra la CG como resultado de un AMR en curso. En aquellos pacientes tratados con el placebo, 3 de 7 mostraron CG, mientras que, en aquellos pacientes tratados con Cinryze®, solo 1 de 7 mostraron CG. Estos estudios de tejido se confirmaron mediante microscopía electrónica (EM) del tejido renal obtenido (Figura 7). La Figura 7A representa una imagen de EM normal de tejido renal, mientras que la Figura 7B representa una micrografía electrónica de tejido renal que presenta CG. Al examinar dichas micrografías electrónicas, se determinó que en aquellos pacientes tratados con placebo como complemento del tratamiento estándar (plasmaféresis y/o IVIg), 3 de 7 presentaron una patología consistente con CG, mientras que, en aquellos pacientes tratados con Cinryze® como un complemento de la terapia estándar, 1 de 7 mostraron una patología consistente con CG.

Adicionalmente, los niveles de antígeno de C1-INH del día 13 y los niveles de C1-INH funcional en pacientes tratados con placebo o Cinryze(R) se correlacionaron con los resultados clínicos a los 6 meses de los pacientes. Se midieron primeramente los niveles de antígeno de C1-INH y C1-INH funcional del día 13 ajustados por el valor basal (es decir, corregidos) y no ajustados (Figura 8). Los datos a partir de estas mediciones se correlacionaron después gráficamente con los resultados clínicos a los 6 meses de los mismos pacientes (Figuras 9A a 9H). Como se demuestra en las Figuras 9A y 9B, hubo una menor incidencia de CG en aquellos pacientes tratados con Cinryze(R) (Figura 9B) en comparación con aquellos tratados con placebo (Figura 9A) donde los pacientes con Cinryze(R) mostraron un 14 % de CG y los pacientes que recibieron placebo presentaron un 43 % de CG.

A los 6 meses posteriores al tratamiento, se determinó además que aquellos pacientes que mostraron niveles bajos de antígeno de C1-INH en el día 13 por encima de sus niveles de entrada del valor basal también mostraron la

presencia de CG. Por lo tanto, existió una correlación observada entre el antígeno de C1-INH corregido por el valor basal y la presencia de CG en el tejido renal.

5 Además, los niveles séricos antigénicos y funcionales de C1-INH se depletaron mediante plasmaféresis como se demuestra en las Figuras 10A y 10B. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 10, la plasmaféresis disminuyó los niveles medios antigénicos y funcionales de C1-INH por un 17,6 % (Figura 10A) y 43,3 % (Figura 10B), respectivamente.

10 La presente descripción proporciona métodos para usar un C1-INH (por ejemplo, Cinryze®) como terapia y/o terapia complementaria al tratamiento estándar (es decir, plasmaféresis e IVIg: ambos abordan los anticuerpos específicos contra donante) para el tratamiento del AMR en pacientes con trasplante de aloinjerto. Un aspecto inesperado de la presente invención es que el tratamiento temprano y/o de duración a corto plazo con C1-INH en pacientes trasplantados da como resultado un beneficio a más largo plazo después de que se ha interrumpido la dosificación del tratamiento con C1-INH.

15 Además, el régimen de dosificación proporcionó beneficios inesperados. Actualmente se desconoce si los pacientes con trasplante de riñón podrían alcanzar un nivel de proteína C1-INH funcional suficiente para reducir eficazmente la activación del complemento sistémicamente o dentro del aloinjerto trasplantado. De hecho, se seleccionó la dosis de 20 000 unidades administradas en dosis divididas durante 13 días. Esta dosis fue satisfactoria, no solo clínicamente, sino además en el aumento de los niveles séricos de C1-INH funcional por encima del valor basal.

20 En consecuencia, el presente estudio demostró que cuando los pacientes de trasplante de riñón se tratan con 20 000 Unidades de Cinryze® durante 13 días: (a) el régimen de dosificación fue bien tolerado por los pacientes con trasplante renal; (b) dichos pacientes mantuvieron niveles suprafisiológicos de C1-INH como resultado del tratamiento con Cinryze®; (c) dichos pacientes demostraron una mejoría temprana en la función renal; y (d) dichos pacientes demostraron menos glomerulopatía a los 6 meses con respecto al placebo. Por lo tanto, la metodología de tratamiento probada proporcionó un efecto terapéutico de larga duración contra el AMR en comparación con los tratamientos actualmente en el campo.

25 Mientras determinadas modalidades de la presente invención se han descrito y/o ejemplificado anteriormente, otras diversas modalidades serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. La presente invención, por lo tanto, no se limita a las modalidades particulares descritas y/o ejemplificadas.

30 Además, los términos de transición "que comprenden", "consisten esencialmente de" y "que consiste de", cuando se usan en las reivindicaciones adjuntas, en la forma original y enmendada, definen el alcance de la reivindicación con respecto a qué elementos o etapas adicionales no citadas de la reivindicación, si los hubo, se excluyeron del alcance de la(s) reivindicación(es). El término "que comprende" pretende ser inclusivo o abierto y no excluye ningún elemento, método, etapa o material adicional no citado. El término "que consiste de" excluye cualquier elemento, etapa o material distinto de aquellos especificados en la reivindicación y, en el último caso, las impurezas asociadas ordinariamente con el(los) material(es) especificado(s). El término "consiste esencialmente de" limita el alcance de una reivindicación a los elementos, etapas o material(es) especificados y a aquellos que no afectan materialmente la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s) de la invención reivindicada. Todas las composiciones y métodos descritos en la presente descripción que forman la presente invención pueden, en modalidades alternativas, definirse más específicamente por cualquiera de los términos de transición "que comprende", "consiste esencialmente de" y "que consiste de".

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

- 5 1. Un inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH) para su uso en un método para tratar el rechazo mediado por anticuerpos (AMR) de un aloinjerto de órganos en un paciente que lo necesita, en donde el método comprende la administración intravenosa del C1-INH a una dosis de 5000 Unidades a 25 000 unidades administradas en dosis divididas durante 10 a 20 días.
- 10 2. El C1-INH para su uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el método comprende la administración del C1-INH, en donde la administración del C1-INH se inicia dentro de 1 a 90 días después del trasplante de órganos, el tratamiento con plasmaféresis, el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IVIg), o el diagnóstico del AMR.
- 15 3. El C1-INH para su uso de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde el C1-INH se deriva del plasma o se produce recombinantemente.
- 20 4. El C1-INH para su uso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el paciente se ha sometido a plasmaféresis o se somete actualmente a plasmaféresis.
- 25 5. El C1-INH para su uso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde:
 - (i) el método comprende además someter al paciente a plasmaféresis;
 - (ii) el método comprende además administrar plasma fresco congelado;
 - (iii) el método comprende además administrar inmunoglobulina intravenosa; y/o
 - (iv) el método comprende además administrar una preparación contra linfocitos, rituximab, bortezomib, eculizumab o una de sus combinaciones.
- 30 6. El C1-INH para su uso de conformidad con cualquier reivindicación precedente, en donde el órgano es un órgano sólido, en donde opcionalmente el órgano sólido se selecciona del grupo que consiste en riñón, páncreas, intestino, corazón, pulmón, hígado y una de sus combinaciones.
- 35 7. El C1-INH para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el órgano es un riñón.
8. El C1-INH para su uso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el C1-INH se administra en una dosis total de 20 000 U.
- 40 9. El C1-INH para su uso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde la dosis total del C1-INH se administra en dosis divididas durante un período de 13 días.
10. El C1-INH para su uso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el método resulta en un efecto terapéutico que dura por al menos 3 meses después del cese de la terapia.
- 45 11. El C1-INH de conformidad con la reivindicación 10, en donde el efecto terapéutico comprende una incidencia reducida de glomerulopatía crónica, glomerulopatía de trasplante, o prevención del AMR.
- 50 12. El C1-INH para su uso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el C1-INH se administra en una dosis total de 20 000 U dividida durante 13 días, en donde la dosis inicial es 5000 U, y se administran seis dosis adicionales de 2500 U de C1-INH en días alternos después de la dosis inicial.
- 55 13. El C1-INH para su uso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, que comprende además la administración de plasmaféresis y/o inmunoglobulina intravenosa (IVIg).
- 60
- 65

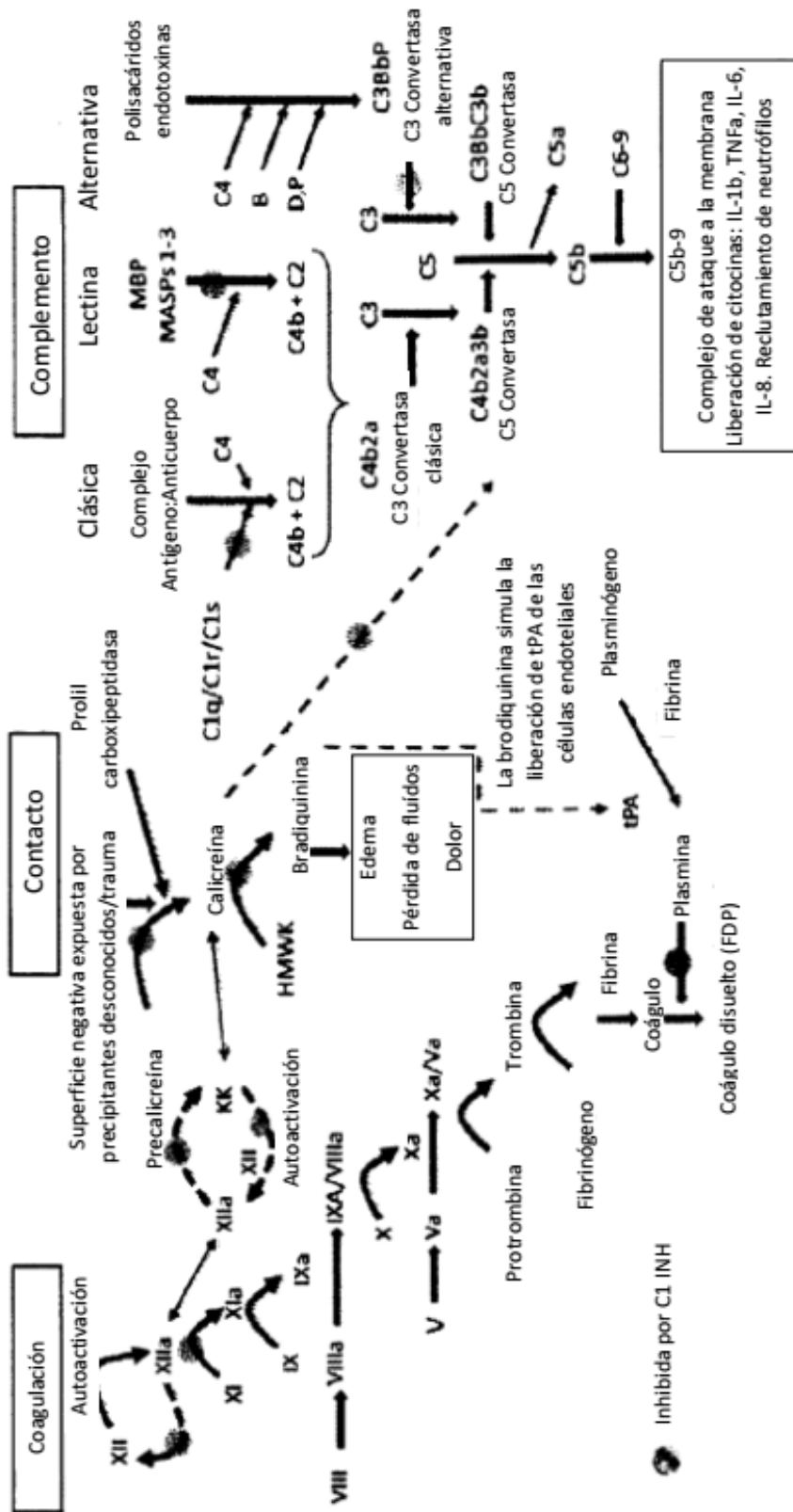


Figura 1

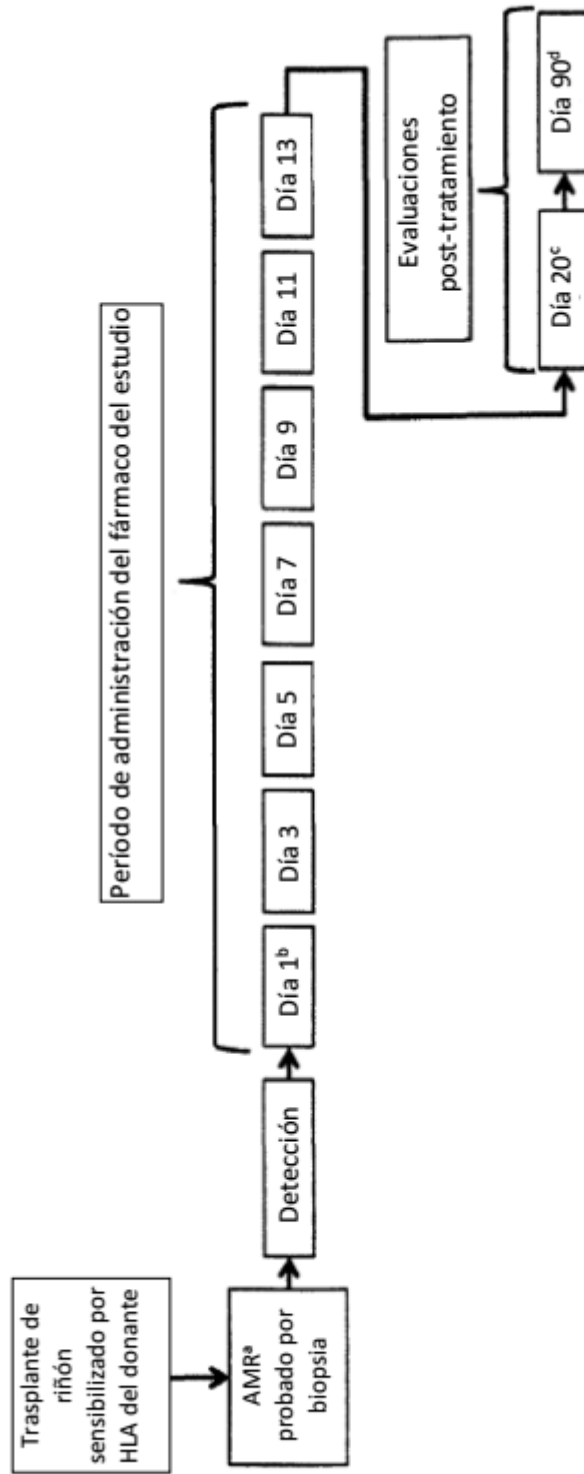


Figura 2

Número del sujeto	Día(s) de plasmaféresis	#de plasmaféresis días 1-20	reemplazamiento de plasma (días 1-20)	Sangre (días 1-20)	IVlg (días 1-20)	Producto IVlg
2010102	2, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13-19	14	2 unidades de FFP los días 11 y 13	ninguno	ninguno	n/a
2010104	2, 4, 6, 8, 9, 15	11	2 unidades de FFP los días 2, 9, 10	2 unidades de PRBC el día 12	ninguno	n/a
2010105	1, 2, 3, 5, 7	5	2 unidades de FFP los días 2 y 3	ninguno	ninguno	n/a
2010106	2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 12	8	2 unidades de FFP los días 2, 3, 4, 5	ninguno	ninguno	n/a
2010107	1, 2, 4, 6, 8, 12	6	ninguno	ninguno	ninguno	n/a
2010108	2, 4, 6, 8, 11	5	ninguno	ninguno	6-7.000 mg en los días 3, 4, 6, 8, 11	cytogram
2010109	1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12	8	ninguno	1 unidad de PRBC el día 5	5.000 mg en los días 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9 y 12	cytogram
2010110	1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 11, 13, 15, 18, 20	12	2 unidades de FFP los días 1, 2, 3, 4, 9	1 unidad de PRBC el día 10	7.000 mg en los días 6, 11, 13, 15	cytogram
2010111	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 19	16	2 unidades de FFP los días 1 hasta el 12, diariamente	1 unidad de PRBC los días 2, 8, 9	7.000 mg en los días 14, 16, 17, 19 y 21	cytogram
2010112	1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 19	9	2 unidades de FFP los días 1 y 2	ninguno	9-10.000 mg en los días 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 19, 20	cytogram
2010113	2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15, 17	10	2 unidades de FFP los días 2, 3, 5, 6	ninguno	4.000 mg en los días 1 hasta el 11	cytogram
2010114	1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14	11	2 unidades de FFP los días 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13	1 unidad de PRBC los días 2, 3, 6, 9 y 12	1.000 mg en los días 5, 6, 7, 9, 13, 15 y 50.000 mg en los días 11, 16, 17, 18 y 19	50.000 unidades de gamunex; 1.000 mg de cytogram
2010115	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14	12	2 unidades de FFP los días 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11	1 unidad de PRBC los días 1 y 10	6.000 mg en los días 2 hasta el 12 y el 15	cytogram
2010116	1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 13	8	ninguno	1 unidad de PRBC los días 2 y 6	6.000 mg en los días 1, 7, 9, 11 y 13	cytogram
2010201	n/a	0	ninguno	ninguno	ninguno	n/a
2010202	n/a	0	ninguno	ninguno	70 mg en los días 1 y 2	Sin especificar
2010401	1, 3, 5, 7, 9, 11, 13	7	ninguno	ninguno	ninguno	n/a
2010501	4, 6, 8, 12, 14, 16	6	ninguno	ninguno	ninguno	n/a

Promedio DIAS DE PLASMAFERESIS/COHORTE
 CINRYZE = 9 días
 Placabo = 7,44 días

Figura 3

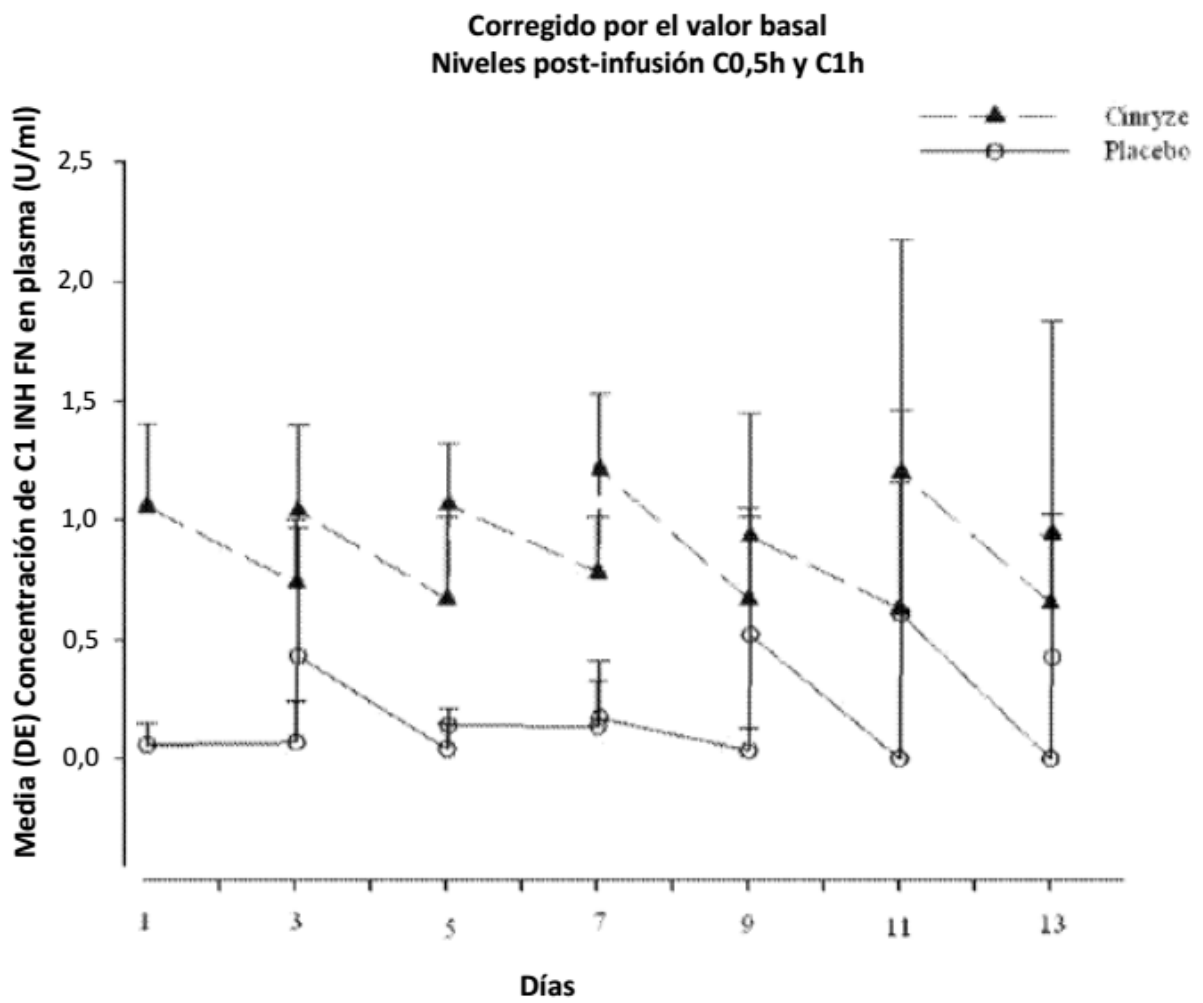


Figura 4A

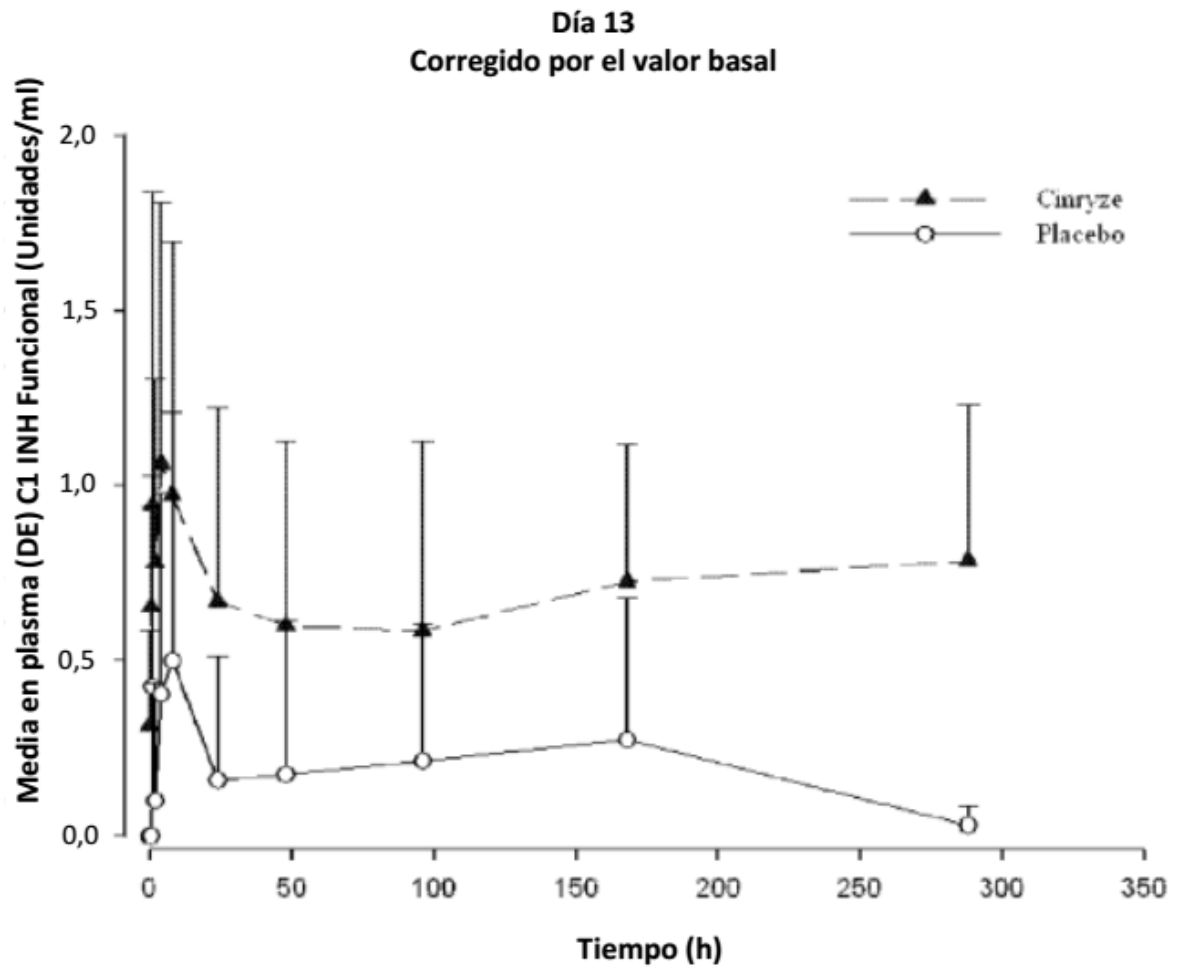


Figura 4B

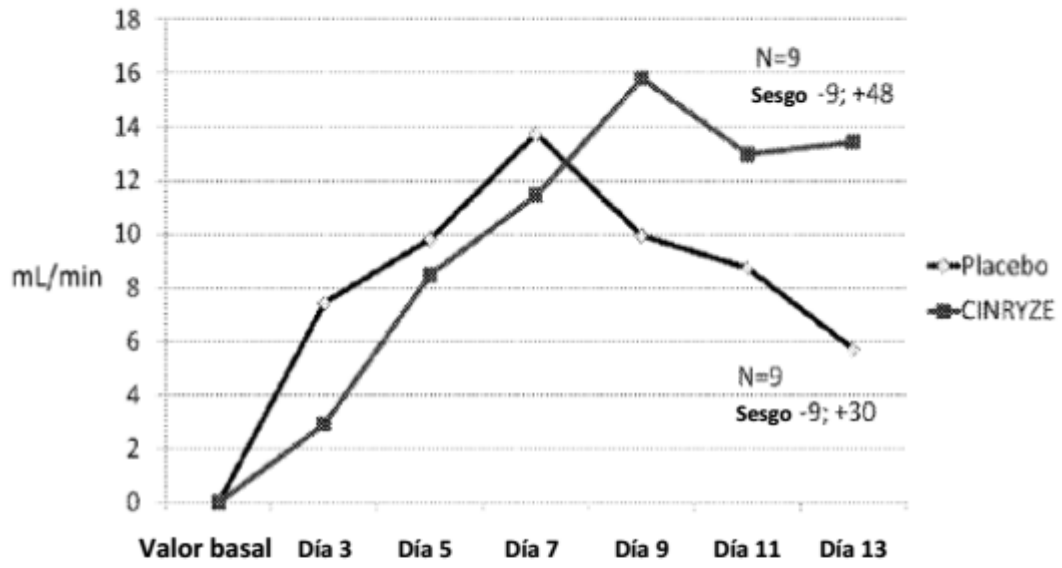


Figura 5

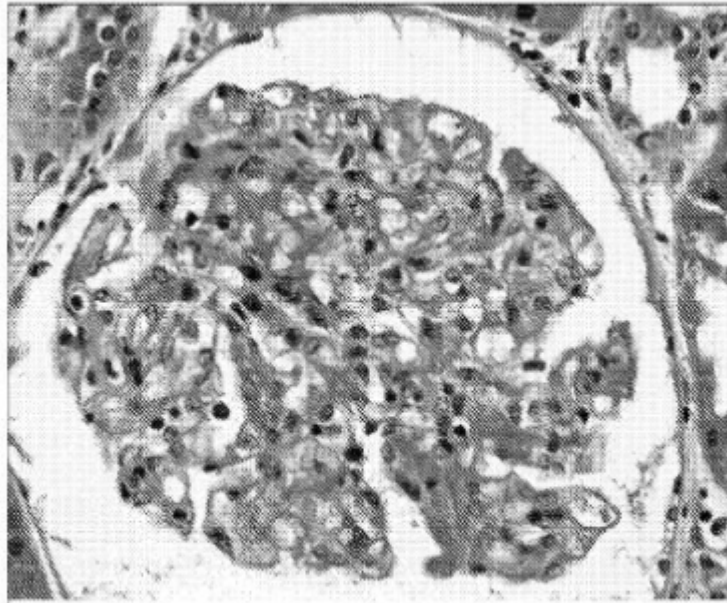


Figura 6A

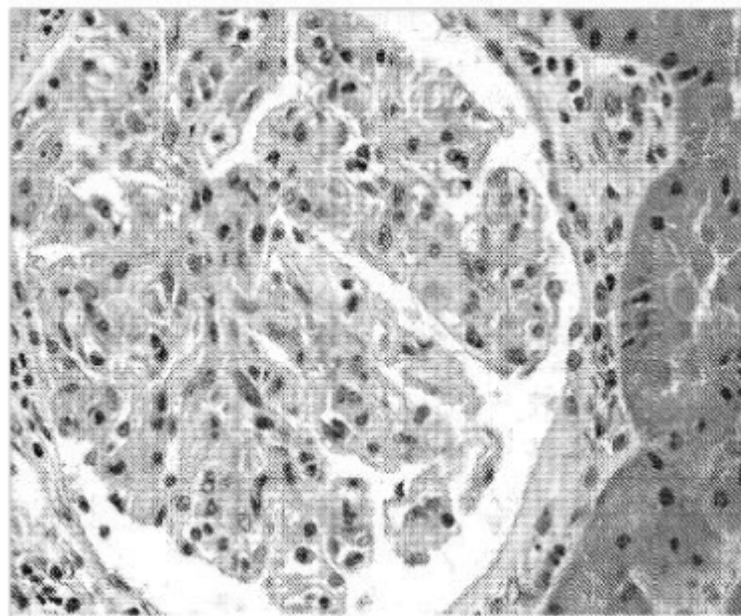


Figura 6B



Figura 7A

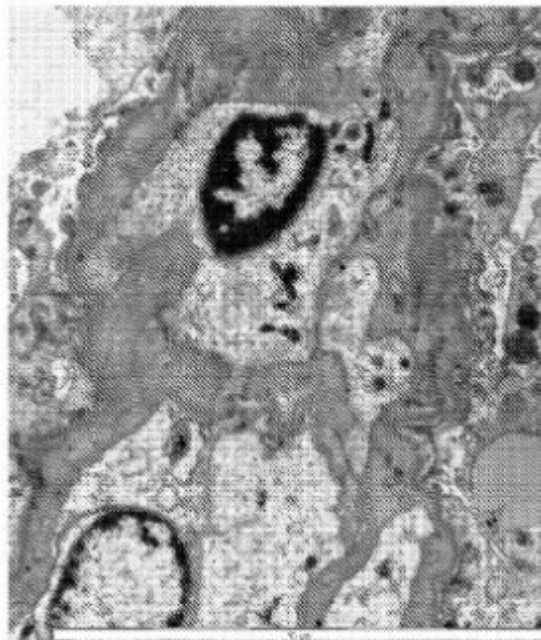


Figura 7B

Sujetos tratados con placebo

	Ajustado por el valor basal		Sin ajustar	
	Antígeno de C1 INH (U/ml)	C1 INH Funcional (U/ml)	Antígeno de C1 INH (U/ml)	C1 INH Funcional (U/ml)
2010102	0	23	10,1	169
2010105	6	127	15	181
2010108	0	0	15	197
2010110	1,6	49	17	134
2010112	0	42	13,8	115
2010113	2,5	24	16,9	105
2010115	7	13	21,2	127

Sujetos tratados con Cinryze®

	Ajustado por el valor basal		Sin ajustar	
	Antígeno de C1 INH (U/ml)	C1 INH Funcional (U/ml)	Antígeno de C1 INH (U/ml)	C1 INH Funcional (U/ml)
2010104	7	78	17	164
2010106	8	129	16	185
2010107	9	180	14	202
2010109	15	105	27	191
2010111	6,8	87	22,5	173
2010114	3,9	73	20,7	169
2010116	6,6	44	22,9	166

Figura 8

Ag de C1 INH (Corregido por el valor basal)

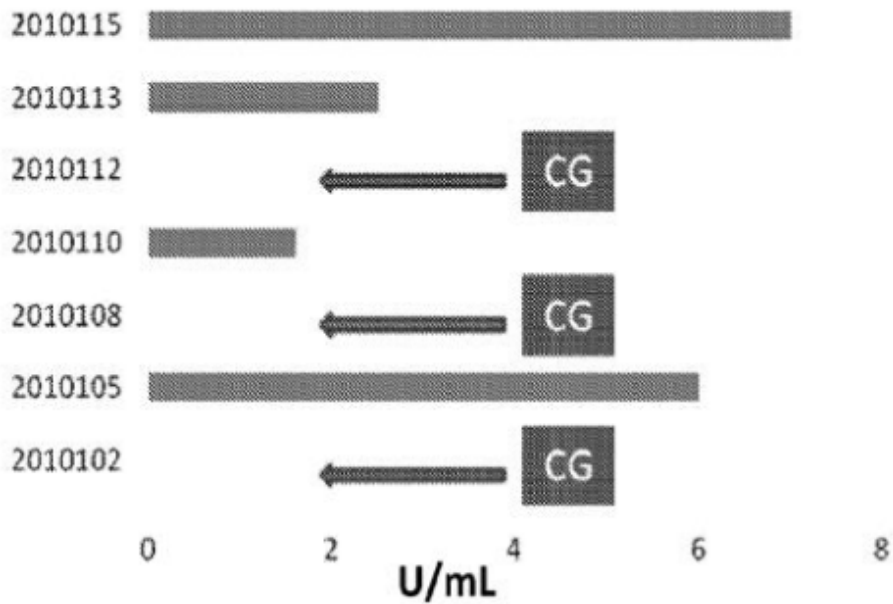


Figura 9A

Ag de C1 INH (Corregido por el valor basal)

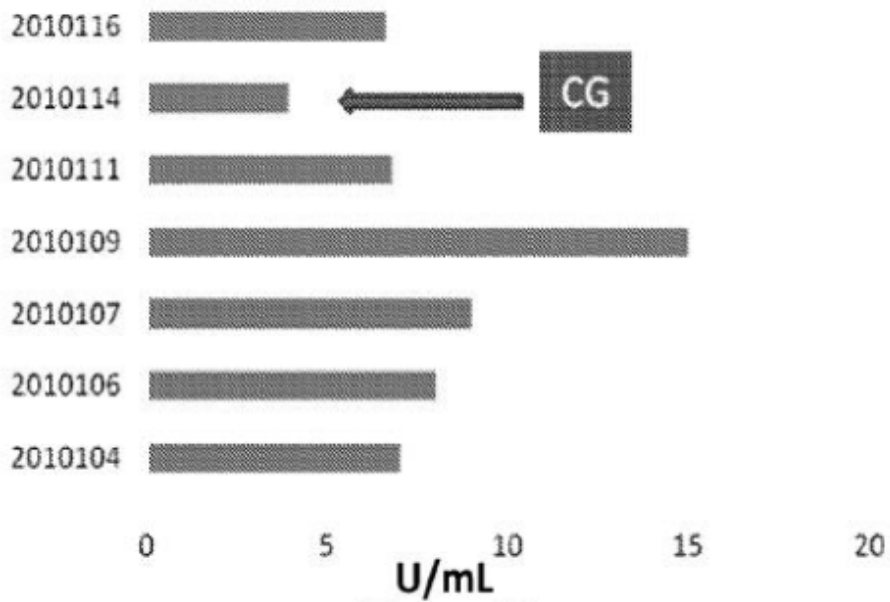


Figura 9B

C1 INH Fncct (Corregido por el valor basal)

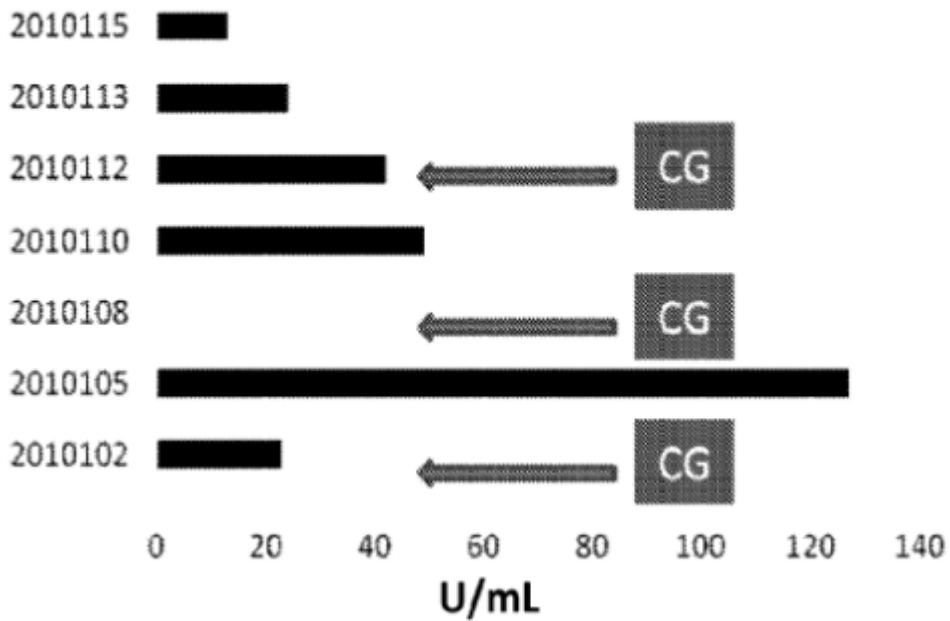


Figura 9C

C1 INH Fncct (Corregido por el valor basal)

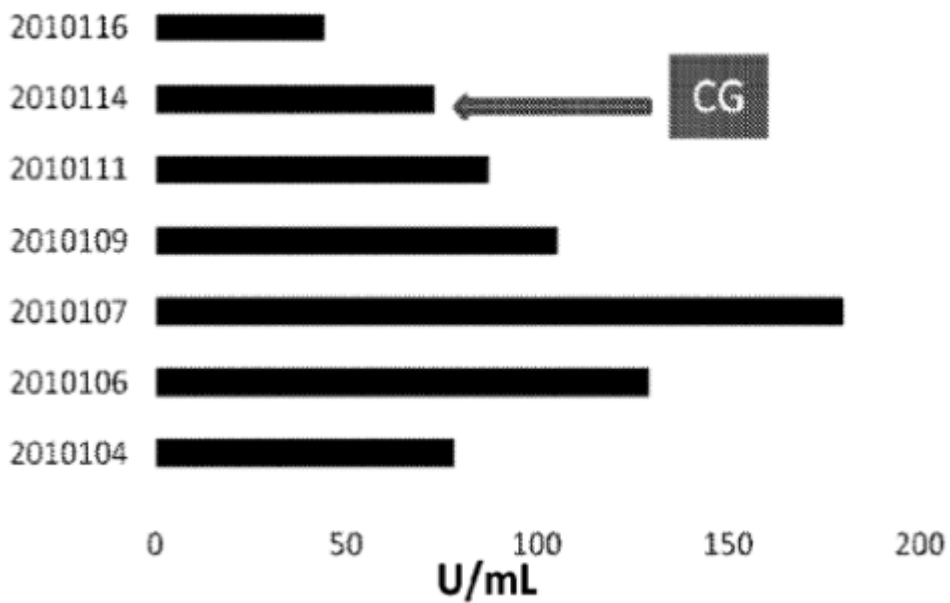


Figura 9D

Ag de C1 INH (Sin ajustar)

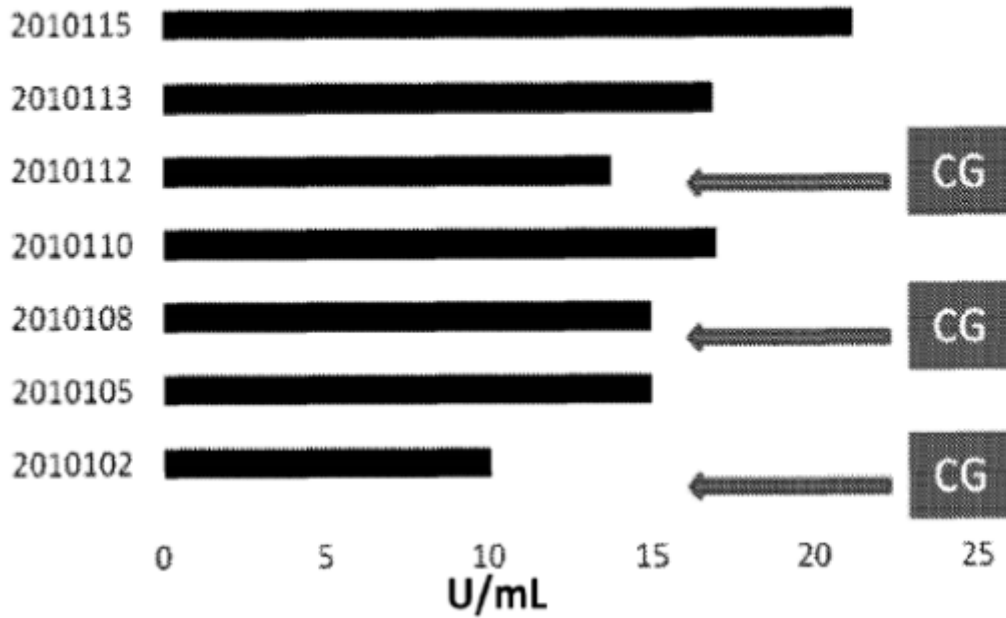


Figura 9E

Ag de C1 INH (Sin ajustar)

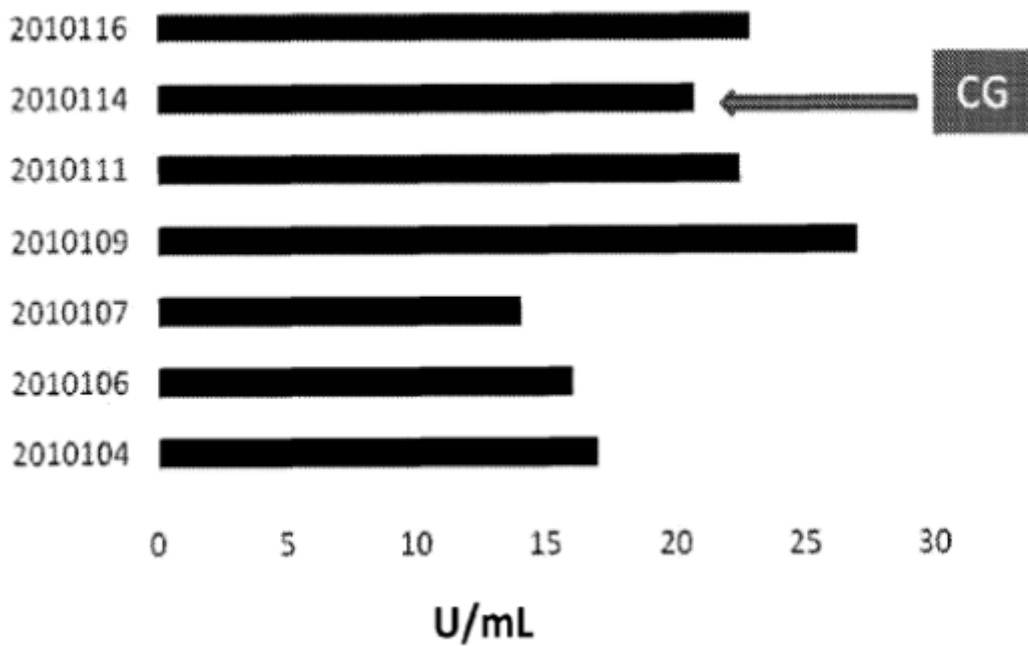
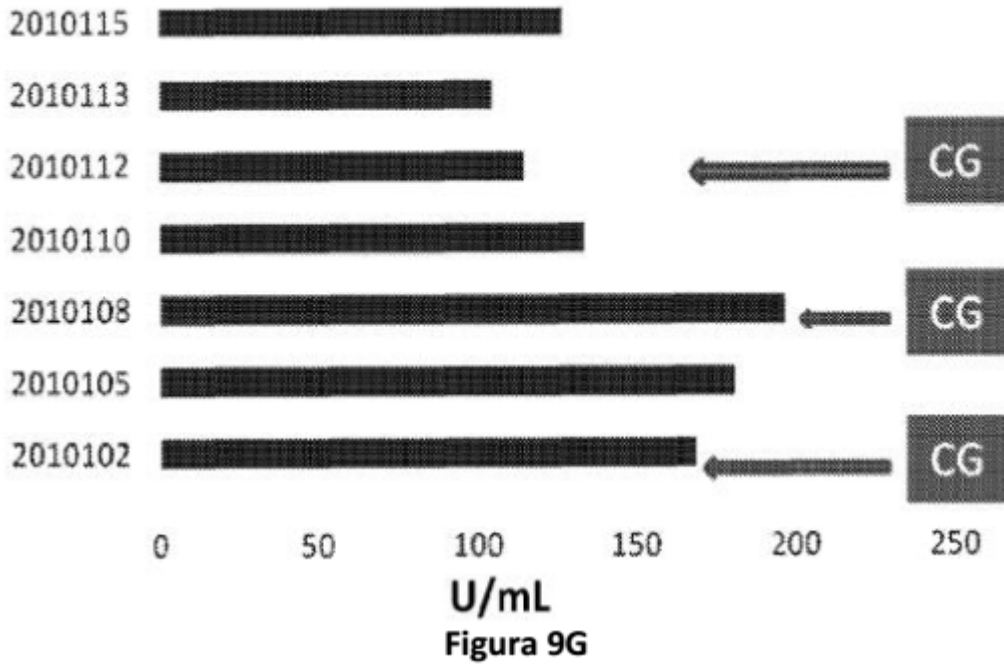
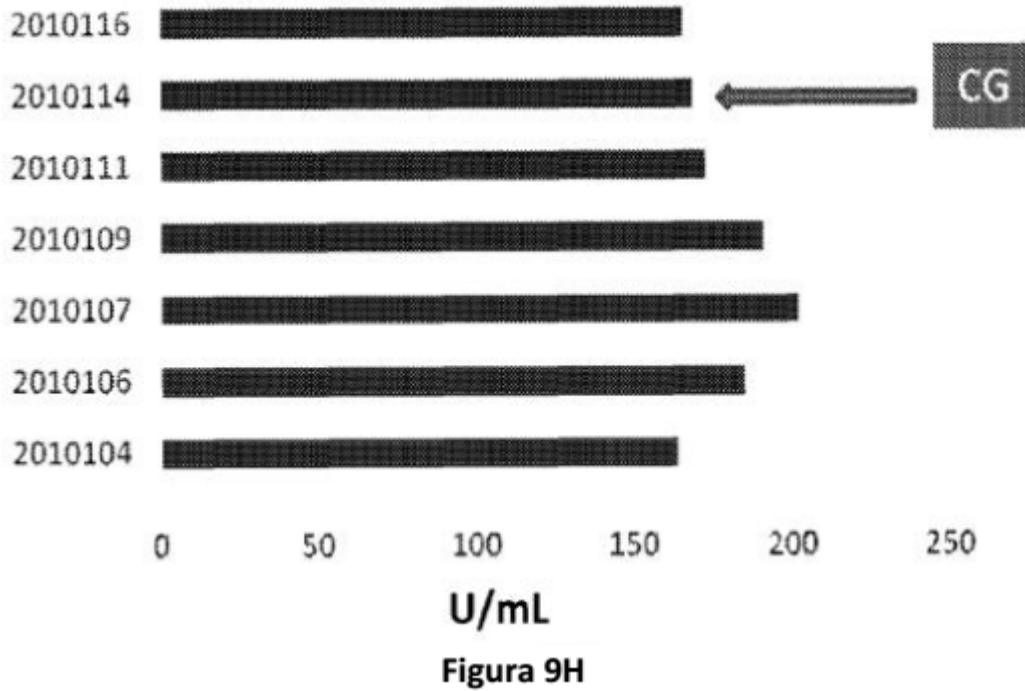


Figura 9F

C1 INH Funcional (Sin ajustar)



C1 INH Fncct (Sin ajustar)



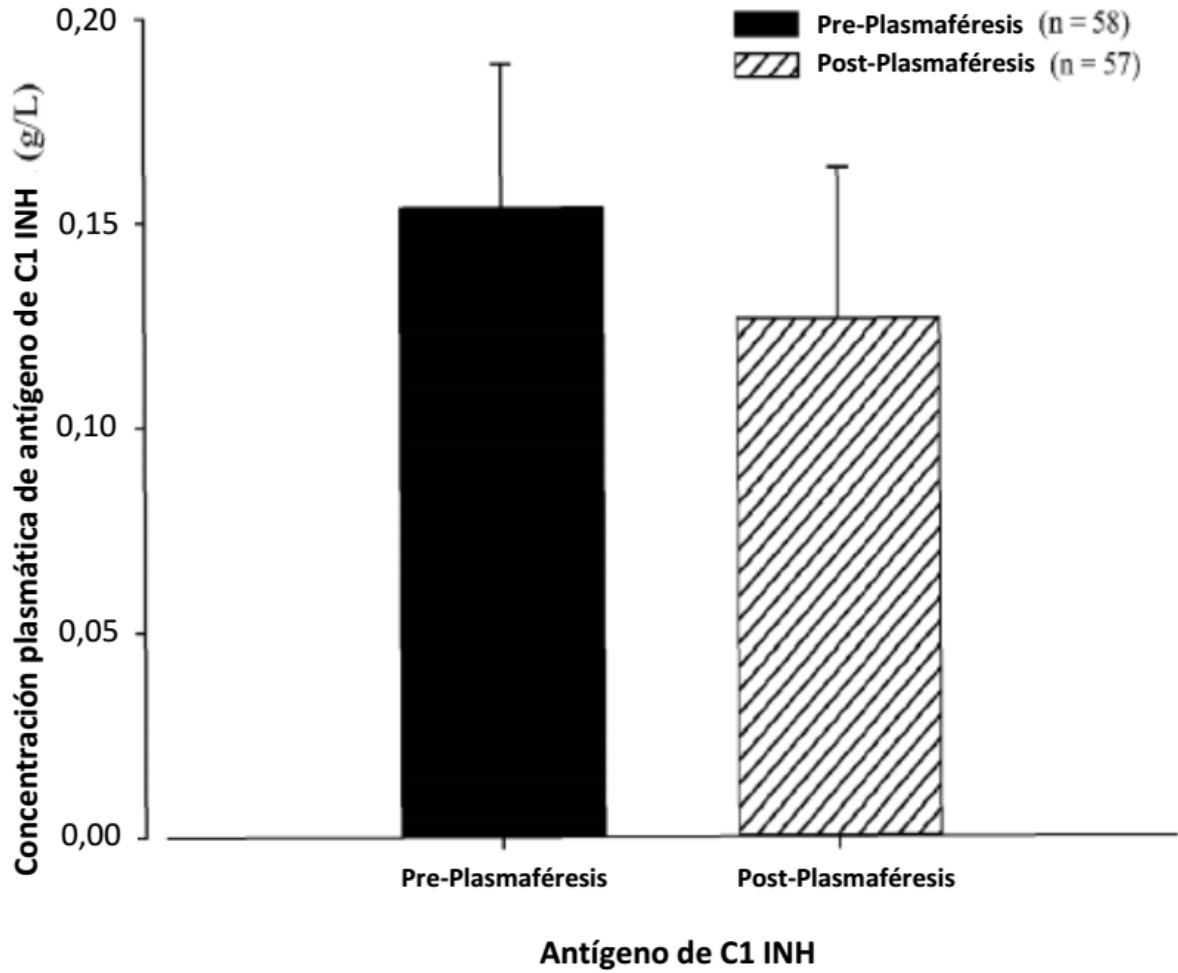


Figura 10A

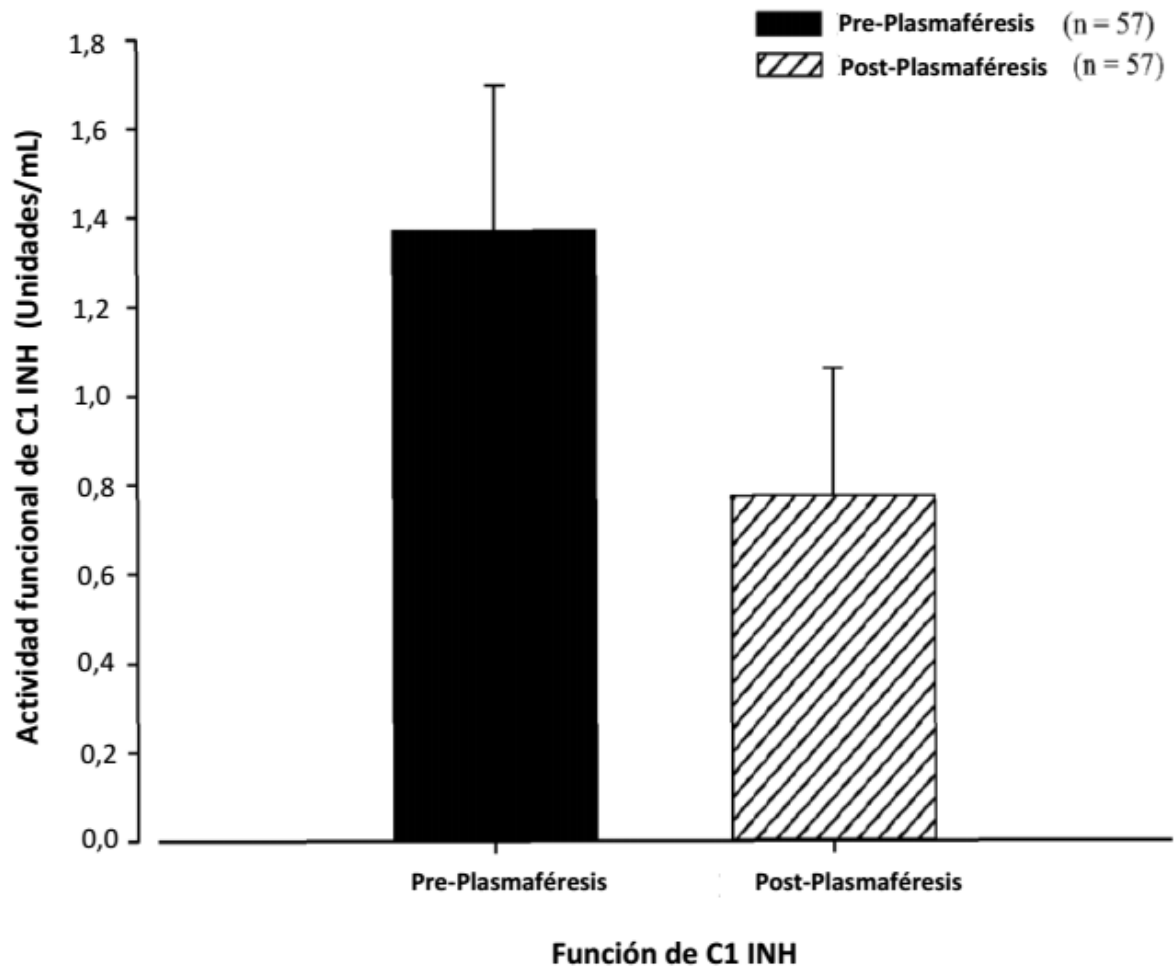


Figura 10B