

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 158**

51 Int. Cl.:

A61K 31/592 (2006.01)

A61K 38/18 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2015 PCT/EP2015/050817**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15121022**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2015 E 15702156 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3104872**

54 Título: **Paricalcitol para uso en el tratamiento de la anemia inflamatoria**

30 Prioridad:

11.02.2014 ES 201430177

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

22.10.2019

73 Titular/es:

**URIOL RIVERA, MIGUEL GIOVANNI (100.0%)
Plaza Mediterráneo nº 4, 6º-5º
07014 Palma de Mallorca (Illes Balears) ES**

72 Inventor/es:

URIOL RIVERA, MIGUEL GIOVANNI

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

ES 2 728 158 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

PARICALCITOL PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA INFLAMATORIA

5 La presente invención se engloba en el campo de la medicina en general, más concretamente en campo del tratamiento de la anemia inflamatoria. Particularmente la presente invención proporciona paricalcitol, activador selectivo de los receptores de la Vitamina D, para uso en el tratamiento de dicha patología.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10

La anemia inflamatoria, también conocida como anemia de inflamación, es una complicación frecuente en diversas entidades patológicas que se acompañan de procesos inflamatorios manifiestos, principalmente crónicos, aunque también acompaña a enfermedades agudas críticas, cáncer o envejecimiento. Su mecanismo principal se debe a un bloqueo del hierro por los altos niveles de hepcidina circulatorios debidos al estímulo que sobre el promotor de su gen realiza la IL-6 liberada durante dichos procesos inflamatorios, lo que da lugar a un déficit funcional de hierro, así como a un déficit en la producción de eritropoyetina (EPO), además de una destrucción exagerada de hematíes.

15

20

La hepcidina actúa degradando la ferroportina, principal exportador de hierro desde el citoplasma hacia la circulación sanguínea, por lo que se bloquean la absorción de hierro duodenal y la liberación del hierro desde los macrófagos, quedando secuestrado en el interior de los mismos. Eso limita el hierro disponible para la hemoglobinización en los eritroblastos. Una disminución de la eritropoyesis también contribuye a la anemia inflamatoria, tanto por acción directa, como por disminución de la síntesis de eritropoyetina así, como un aumento de la resistencia a su acción, debida a diferentes citoquinas, junto con una disminución de la vida media de los hematíes.

25

La presencia de anemia inflamatoria es un factor asociado a un peor pronóstico dentro de las diversas patologías crónicas, siendo clara esta relación en entidades como la insuficiencia cardíaca, las neoplasias, enfermedades respiratorias y la enfermedad renal crónica (ERC), entre otras y además, su presencia añade un elevado impacto económico en el tratamiento de los grupos de enfermos que la padecen.

30

Dentro de la situación inflamatoria, la presencia de niveles de determinadas citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 β , TNF α e INF γ , entre otras) se han asociado al desarrollo de la anemia inflamatoria. En este sentido como terapia dirigida frente a enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoide, se han utilizado diferentes tratamientos dirigidos a la inhibición y/o neutralización de dichos marcadores inflamatorios, como, por ejemplo, tocilizumab, inhibidor de la IL-6 o infliximab y/o etanercept, inhibidores del TNF α . Estos tratamientos se han asociado a una buena respuesta de la anemia inflamatoria desarrollada en los pacientes que padecen dicha patología, por lo que la inhibición o neutralización de los elevados niveles de estas citoquinas influirían en una mejora de la anemia inflamatoria. Por otro lado, también es conocida la posible acción anti-inflamatoria de la vitamina D, así como de sus análogos y/o precursores. En este sentido, la activación del receptor de vitamina D se ha asociado a la inhibición de diferentes marcadores inflamatorios (IL-6, IL-1 β , INF γ y TNF α).

40

45

La administración de vitamina D y sus análogos sintéticos se ha relacionado en estudios observacionales con una mejoría en la respuesta eritropoyética de pacientes con anemia inflamatoria por enfermedad renal crónica (ERC) que están en tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) (Capuano A. et al., J Nephrol 2009;22:59-68; Albitar S, et al., Nephrol Dial Transplant 1997;12:514-8; Shuja SB, et al., Adv Perit Dial 2003;19:231-5; Goicoechea M, et al., Nephron 1998;78:23-7). Este efecto beneficioso estaría relacionado directamente con el control del hiperparatiroidismo secundario que manifiestan dichos pacientes.

50

55

60

La anemia en la ERC comparte mecanismos fisiopatogénicos similares a los de la anemia inflamatoria. En pacientes con ERC es habitual la condición inflamatoria, la cual está asociada a una síntesis disminuida de la EPO y a una deficiente respuesta a la misma. La fisiopatología de la ERC es común a la anemia ocurrida en otro tipo de pacientes como aquellos con insuficiencia cardíaca, del mismo modo comparten similitudes en cuanto a la sobreexpresión de otras citoquinas como la IL-1 β y la IL-6. El tratamiento de la anemia en pacientes con ERC se sustenta en el empleo de AEE y otros fármacos como los suplementos de hierro. Los AEEs son los mayores contribuidores al coste económico global del manejo de estos enfermos. Asimismo, el uso de dosis altas de AEE se ha asociado a efectos adversos, como desarrollo de hipertensión arterial o dificultad en el control de la misma, ictus, fenómenos trombóticos, así como también un aumento de la mortalidad a nivel cardiovascular. En este sentido, el uso de AEE y suplementos de hierro para el tratamiento de la anemia inflamatoria se ha asociado al desarrollo de complicaciones similares a las descritas en los pacientes con ERC. Por lo tanto, se aconseja necesaria la búsqueda de nuevas medidas terapéuticas capaces de incrementar la efectividad de los AEE y disminuir sus requerimientos de forma segura, para el tratamiento de pacientes que padecen anemia inflamatoria, además del gran impacto desde el punto de vista económico que tendrían las nuevas terapias, al disminuir los requerimientos de AEEs.

65

Como se ha mencionado anteriormente, diversos estudios en su mayoría observacionales, han puesto de manifiesto que la administración de vitamina D y sus análogos sintéticos como el calcitriol (Goicoechea et al. Nephron. 1998;78:23-7), paricalcitol (Shuja SB, et al., Adv Perit Dial 2003;19:231-5) y el alfacalcidol (Albitar S, et al., Nephrol Dial Transplant

1997;12:514-8) se han relacionado con una mejoría en la respuesta eritropoyética en pacientes con anemia asociada a la enfermedad renal y que están siendo tratados con AEE. Hay que tener en cuenta que dicha cualidad se aprecia tras la administración de dosis elevadas de análogos de vitamina D en pacientes con hiperparatiroidismo moderado-severo y además, dichos efectos se observaron tras un periodo de administración de los AEE superior a un año, lo que hace a dicho tratamiento poco recomendable debido a los efectos secundarios que conllevan esas dosis elevadas de análogos de vitamina D. Además, cabe destacar que los resultados mostrados en dichos estudios, en cuanto a la mejoría en la respuesta eritropoyética son debidos al control del hiperparatiroidismo secundario en dichos pacientes y no a un control específico sobre la respuesta eritropoyética.

Es conocido además que, el empleo de calcitriol, análogo sintético de 1,25(OH)₂ vitamina D, presenta como principal factor limitante la inducción de hipercalcemia, hiperfosfatemia y calcificación vascular. Por otro lado, Shuja S.B. et al. (ASAIO Journal; 2003; 49(2):194) divulga los efectos de la administración de paricalcitol (Zemplan) sobre el requerimiento de eritropoyetina en pacientes anémicos que estaban en hemodiálisis. Los resultados ponen de manifiesto que los pacientes tratados con una menor dosis de paricalcitol (0.1 µg/hd) mostraron una resistencia relativa a EPO en relación a los pacientes tratados con dosis mayores (> 10µg/hd), requiriendo los primeros una mayor concentración de EPO en relación a los segundos. Hay que tener en cuenta que los efectos beneficiosos del tratamiento con paricalcitol en la anemia en pacientes ERC sometidos a hemodiálisis, mostrados en el presente estudio, realmente no son debidos a la disminución del requerimiento de EPO producida por el paricalcitol, sino que, como se puede observar en dicho estudio, dicha mejoría en las necesidades de EPO es debida, por un lado a un estado nutricional pésimo (Grupo A) y al control de los niveles de PTH (Grupo C). Los pacientes del Grupo A presentan unos niveles de PTH menores a 150 pg/mL, niveles habituales en pacientes con mal estado nutricional, por lo que los mayores requerimientos de EPO se deberían a dicho mal estado nutricional, por otro lado, los pacientes del Grupo C presenta unos niveles de PTH de 1037 pg/mL, que da lugar a un hiperparatiroidismo severo, por lo que el beneficio sobre la anemia es este último grupo sería atribuible al control de los niveles de PTH. Por dichos motivos, no puede considerarse que el tratamiento con paricalcitol en dicho estudio, muestre un efecto beneficioso en la respuesta eritropoyética. Es más, las dosis de paricalcitol utilizadas por Shuja S.B. et al., son muy elevadas (> 10 µg/diálisis, lo que equivale a una media semanal de 30 µg/semana), y además van asociada a altos niveles de calcio (9,8mg/dl) que son superiores a los niveles máximos recomendados por las guías internacionales.

Nephrol. Dial. Transplant. 2013;28,1672 discute el papel del paricalcitol en la inflamación y en la anemia, y lo sugiere como un posible candidato para uso en el tratamiento de la anemia inflamatoria.

Por otro lado, Riccio E et al., (ERA-EDTA 50TH Congress Istanbul (Turkey). May 2013) describen que la administración oral de paricalcitol mejora los niveles de hemoglobina (Hb) en pacientes con ERC, aunque no hace ninguna referencia en relación a una menor necesidad de AEEs en dichos pacientes. En este estudio merece la pena destacar, por un lado que, el grupo de pacientes tratado con paricalcitol disminuye los niveles de PTH de 147 pg/mL a 93 pg/mL (casi un 40% respecto al basal), frente a una variación de los niveles de PTH de 146 pg/mL a 142 pg/mL (3%) en el grupo control, por lo que parece que el efecto beneficioso del tratamiento con paricalcitol podría ser consecuencia de la disminución de los niveles de PTH, al igual que se describe en el estado de la técnica. Por otro lado, destacar también que los autores de dicho estudio mencionan que el incremento en los niveles de hemoglobina en los pacientes tratados con paricalcitol es debido a una estimulación directa de los precursores eritroides, sin mostrar evidencias de dicha afirmación, más cuando el beneficio sobre los precursores eritroides, está descrito en el estado de la técnica para el tratamiento con el calcitriol que es el grupo que disminuye sus niveles medios de hemoglobina, lo que hace que la conclusión de dicho estudio resulte incoherente.

Por lo tanto, como se pone de manifiesto en los estudios previos, el tratamiento con paricalcitol, en cuanto al menor requerimiento de AEEs para el tratamiento de la anemia inflamatoria, es debido al control ejercido sobre el hiperparatiroidismo secundario. Además, las diferentes formas de Vitamina D utilizadas para el tratamiento de la anemia inflamatoria parecen asociarse a diferentes efectos sobre la anemia y el metabolismo férrico, como queda demostrado en el estudio de Riccio E. et al (ERA-EDTA 50TH Congress Istanbul (Turkey). May 2013).

Por lo tanto, no existe un consenso en el estado de la técnica para el tratamiento efectivo de la anemia inflamatoria mediante el uso de la Vitamina D o análogos/agonistas de la misma. Es más, incluso las actuales guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) de 2012 para el manejo de la anemia (KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease) no recomiendan el tratamiento coadyuvante con Vitamina D (Evidencia 2D) en los pacientes en tratamiento con AEE, en el manejo y tratamiento de la anemia en la enfermedad renal (KDIGO); por lo que su utilización no es habitual.

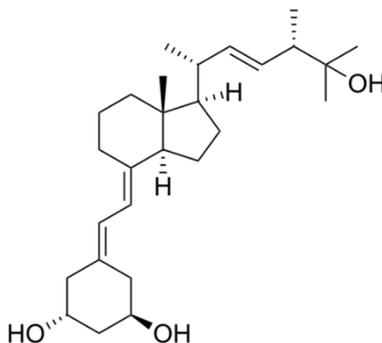
En este sentido, la presente invención propone, en contra de lo divulgado en el estado de la técnica, el uso de paricalcitol en el tratamiento de la anemia inflamatoria, demostrando que dicho compuesto es capaz de disminuir los niveles de marcadores inflamatorios como, la IL-6, además de los niveles de la hepcidina plasmática, mejorando la disponibilidad de hierro a través de su liberación desde los depósitos celulares, dando lugar a un aumento del hierro libre plasmático y una disminución progresiva de los depósitos de hierro que tiene su expresión en la disminución de los niveles de ferritina plasmática. Por otro lado, la presente invención pone de manifiesto que el uso de paricalcitol se asocia a mayores niveles del índice de saturación de transferrina (IST), consecuencia de una mayor movilización del

5 hierro desde los depósitos celulares, por lo que los precursores eritroides tienen un mayor aporte de hierro y por lo tanto, se disminuye la concentración de AEEs necesaria para tener una respuesta eritropoyética óptima, así como también induce a una mayor síntesis de eritropoyetina lo que a su vez daría lugar a una disminución en los aportes de AEEs. Por lo tanto, la presente invención demuestra que la administración de paricalcitol a pacientes que padecen anemia inflamatoria disminuye los requerimientos de AEE en dichos pacientes gracias a una mejora en la utilización del hierro así como a un incremento en los niveles de EPO plasmática y una disminución de marcadores inflamatorios.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10 Para superar los problemas existentes en el estado de la técnica en relación a la provisión de un tratamiento efectivo para los pacientes que padecen anemia inflamatoria, la presente invención describe el paricalcitol para uso en el tratamiento de dicha patología, asociado a un menor requerimiento de AEEs, a una mejor utilización del hierro, a una estabilización de los niveles de Hb, a un incremento en los niveles de EPO plasmática y a una disminución de los marcadores inflamatorios, por parte de dichos pacientes.

15 El paricalcitol (CAS: 131918-61-1) es un análogo sintético de la Vitamina D que se comercializa con el nombre comercial de Zemplar por Abbvie Laboratories. Es un compuesto que, hasta la fecha, se utiliza principalmente para la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (secreción excesiva de hormona paratiroidea) asociado con la insuficiencia renal crónica. Químicamente, es el compuesto 19-nor-1,25-(OH)₂-vitamina D₂ o 19-nor-1,25-dihidroxitivitamina D₂, siendo un análogo de la 1,25-dihidroxicolecalciferol, la forma activa de la vitamina D₂ (ergocalciferol). Su estructura química es:



25 Específicamente, la presente invención describe el uso de paricalcitol para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento de la anemia inflamatoria, preferentemente en la que la dosis de paricalcitol se encuentra comprendida entre 5-10 µg/semana. Alternativamente, la presente invención describe el paricalcitol, a una dosis preferida de entre 5-10 µg/semana, para uso en el tratamiento de la anemia inflamatoria.

30 A efectos de la presente invención, la anemia inflamatoria se define como aquella patología que presenta una deficiencia de hierro debida a una desregulación en el sistema inflamatorio. Las enfermedades que suelen ir asociadas con la anemia inflamatoria son, por ejemplo, enfermedad renal crónica, cáncer, enfermedades infecciosas, etc. Los sujetos que padecen anemia inflamatoria no pueden usar de manera efectiva el hierro para producir nuevos glóbulos rojos aunque los niveles de hierro almacenado en los tejidos corporales sean normales o incluso pueden ser elevados con el consiguiente daño tisular que ello puede suponer. Como resultado, el número de nuevos glóbulos rojos saludables disminuye gradualmente. De manera similar, los niveles de hemoglobina, el componente de los glóbulos rojos que lleva el oxígeno a los tejidos y músculos, también disminuye.

40 El paricalcitol, según se describe a lo largo de la presente invención, para su uso en el tratamiento de la anemia inflamatoria, puede utilizarse en combinación con agentes estimuladores de eritropoyesis. La administración de dichos agentes con el paricalcitol puede realizarse de manera combinada, simultánea o secuencial, para el tratamiento de la anemia inflamatoria. Además, como se demuestra a lo largo de la presente invención, los pacientes que padecen anemia inflamatoria y que están siendo tratados con AEEs, necesitan un menor requerimiento de dichos compuestos cuando se les administra paricalcitol, con las ventajas que dicho menor requerimiento de AEEs conlleva, principalmente asociadas a los efectos secundarios que provocan dichos AEEs.

45 A efectos de la presente invención, los agentes estimuladores de la eritropoyesis se definen como aquellos agentes o compuestos similares a la eritropoyetina, capaces de estimular los procesos eritropoyéticos, encargados de la producción de eritrocitos. Entre los AEEs se encuentra la eritropoyetina natural o EPO así como los AEEs sintéticos que presentan una estructura química similar a la EPO y son capaces de ejercer los mismos efectos biológicos que ésta. Entre los AEEs sintéticos descritos en el estado de la técnica destacan:

- AEEs de primera generación: Epoetina alfa (No. CAS: 113427-24-0): Eprex, Epopen; Epocept, Nanokine, Epofit, Epogin, Binocrit, Procrit; Epoetina beta (No. CAS: 122312-54-3): Neorecomron, Recormon; Epoetina delta (No. CAS: 0261356-80-3): Dynepo; Epoetina zeta (CAS No: 0604802-70-2);

- AEEs de segunda generación: Darbepoetina alfa (Aranesp) (No. CAS:11096-26-7)
- AEEs de tercera generación: CERA: “*Continuous erythropoietin receptor activator*” (Mircera).

5 Otro objeto descrito en la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende paricalcitol, en la que la dosis de paricalcitol está comprendida entre 5-10 µg/semana, en combinación con AEEs y junto con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización preferida, la composición de la invención puede comprender además otro principio activo. En una realización más preferida, dichos principios activos son preferentemente suplementos férricos.

Otro objeto descrito en la presente invención se refiere a la composición farmacéutica descrita previamente para uso en el tratamiento de la anemia inflamatoria.

Descripción de las figuras

15 **Figura 1** muestra el diseño del estudio MIR-EPO (Estudio A). AEEs: Neorecormón y CERA. Los tres primeros meses (meses 0-3) se corresponden con la fase de titulación de dosis de los AEEs y los tres meses restantes (meses 3-6) se corresponden con la fase de mantenimiento de las dosis de AEEs. n: número de pacientes incluido en cada grupo.

20 **Figura 2** muestra un análisis de regresión. La gráfica muestra que el rango de dosis de 5 a 10 µg/semana de paricalcitol (Eje X) predicen una mayor disminución de dosis de la concentración de AEE (UI/semana) (Eje Y). A partir de 10 µg/semana se inicia una elevación de las dosis utilizadas de AEE (n=58, F=3,65, p=0,03, R²=0,11).

25 **Figura 3** muestra un análisis de regresión. La gráfica muestra como las dosis comprendidas entre 5 y 10 µg/semana de paricalcitol, predicen niveles de Hb plasmática en un rango entre 10 y 12 g/dl. En el eje X se muestra la concentración de paricalcitol (µg/semana) y en el eje Y la concentración de Hb (g/dl) (n=58, P< 0,01, F=6,952, R²= 0,27).

Figura 4 muestra el análisis de los requerimientos de AEE en los grupos de pacientes tratados con paricalcitol o con calcitriol, para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (p= 0,002).

30 **Figura 5** muestra el análisis de los niveles de Hb (g/dl) en pacientes tratados con paricalcitol o calcitriol. La figura pone de manifiesto la existencia de niveles superiores de Hb en el grupo de pacientes tratados con paricalcitol (11,89±0,13 g/dl) respecto al grupo tratado con calcitriol (11,10±1,16g/dl) (p=0,007).

35 **Figura 6** muestra el análisis de la variación de los requerimientos de AEE según la utilización o no de suplementos de Fe IV (hierro intravenoso). Aumento de la dosis de AEE en el grupo sin Fe IV (p=0,05, F=3,935, Eta²parcial: 0,44, n=6) (línea gris), frente a disminución de dosis de AEE en aquellos con suplementos de Fe IV (p<0,01, F=5,783, Eta²parcial:0,19, n=25) (línea negra). En el eje X se muestra el tiempo de seguimiento expresado en meses y en el eje Y se expresa la dosis de AEE en forma de logaritmo.

40 **Figura 7** muestra el análisis de los requerimientos de dosis de AEE en los grupos de pacientes tratados sin paricalcitol (grupo AEE, línea negra) y con paricalcitol (grupo AEE+PRC, línea gris). La gráfica muestra la disminución de los requerimientos de AEE en el grupo de pacientes en tratamiento con paricalcitol (línea gris) (n=18, p=0,01, F=4,89, Eta²parcial: 0,22), frente al grupo de pacientes tratados sin paricalcitol (línea negra) (n=8; p=0,39, F=1,09, Eta²parcial:0,26). En el eje X se muestra el tiempo de seguimiento expresado en meses y en el eje Y se expresa la dosis de AEE en forma de logaritmo.

50 **Figura 8** muestra el análisis de los requerimientos de dosis de AEE en el subgrupo de pacientes en tratamiento con Fe IV (n=25). En el grupo de pacientes en tratamiento exclusivo con AEE suplementados con Fe IV (n=7) se objetivó una disminución de la dosis requerida de AEE de: 3,00±0,0 a 2,91±0,05 y 2,70±0,28 (% dosis, log) (F= 1,09, p=0,40, Eta²parcial: 0,30) frente al grupo de pacientes tratados con AEE+PRC y suplementados con Fe IV (n=18): 3,00±0,0 a 2,66±0,18 y 2,42±0,21 (F=4,891, p=0,01, Eta²parcial: 0,22). La diferencia media en el mes 6 de tratamiento entre ambos grupos corresponde a un 24% de dosis de AEE.

55 **Figura 9** muestra la evolución de los niveles de IST (expresado como %) en el grupo de pacientes tratados con AEE sin paricalcitol (AEE, línea discontinua) durante los meses 0, 3 y 6 del estudio: 35,0±6,5, 33,0±5,2 y 29,7±3,2 (F=1,849, p=0,23) y aquellos en tratamiento combinado (AEE+PRC; línea continua): 28,9±2,4, 28,9±2,4 y 29,8±3,9 (F=0,021, p=0,98).

60 **Figura 10.** Evolución de los niveles de IST (expresado como %) en el grupo de pacientes tratados con Fe intravascular (Fe IV) (n=25) además de estar (línea discontinua) o no (línea continua), tratados con paricalcitol, durante 6 meses con mediciones de dichos niveles al comienzo del estudio (mes 0), en el mes 3 y al final del estudio (mes 6).

Figura 11 muestra la evolución de los niveles del IST (expresado como %) relacionados con el tratamiento (línea continua) o no (línea discontinua) con Hidroferol (calcifediol) para el aumento de los niveles de 25 Vitamina D (los números que aparecen en los recuadros se refieren a los niveles de 25(OH) vitamina D, expresados como ng/ml).

5 **Figura 12** muestra la evolución de los niveles de Fe²⁺ a lo largo del estudio en el sub-grupo de pacientes en tratamiento con suplementos de Fe IV (n=25) además de estar (línea discontinua) o no (línea continua) con paricalcitol. En el eje X se muestra el tiempo de seguimiento expresado en meses y en el eje Y la concentración de hierro plasmática (µg/dl).

10 **Figura 13** muestra la evolución de los niveles de ferritina plasmática (ng/ml) a lo largo del estudio. Se aprecia una disminución lineal progresiva en aquellos pacientes sometidos al tratamiento combinado (AEE+PRC, línea gris): 873±102, 701±81 y 632±69 (ng/ml) (F=8,294, p<0,01, Eta²parcial: 0,44) mientras que en los pacientes tratados sólo con AEE (línea negra) se produjo un incremento de dichos niveles en el mes 3 y un descenso drástico en el mes 6: 650±131, 876±197 y 500±96 (ng/ml) (F=3,370, p=0,06, Eta²parcial: 0,32).

15 **Figura 14** muestra la evolución de los niveles de IL-6 en aquellos pacientes en tratamiento sólo con AEE (línea continua) durante los meses 3 y 6 del estudio: 1,11±0,19 y 1,07±0,16 (F=3,87, p=0,10) vs aquellos en tratamiento combinado (PRC+AEE, línea discontinua): 0,78±0,11 y 0,82±0,09 (F=0,14, p=0,70). Los niveles medios de IL-6 en aquellos con AEE fue de 1,09±0,15 frente a aquellos en tratamiento combinado (PRC+AEE, línea discontinua) 0,80±0,08 (F=2,36 y p=0,13).

20 **Figura 15** muestra la disminución de los niveles de hepcidina (pg/ml log) en aquellos pacientes en tratamiento sólo con AEE (línea continua): 2,82±0,12 a 2,50±0,16 (p=0,03, F=7,763), frente a aquellos en tratamiento combinado (línea discontinua): 2,68±0,17 a 2,69±0,12 (p=0,95, F= 0,003).

25 **Figura 16** muestra la evolución de los niveles de Hpcidina (pg/ml (log)) en un modelo ajustado según los niveles de PTHi (parathormona intacta) y VSG (velocidad de sedimentación globular), para el grupo de pacientes sometidos al tratamiento combinado (AEE+PRC, línea discontinua): 2,80±0,12 a 2,72±0,12 (p=0,54, F=0,38) frente a aquellos en tratamiento sólo con AEE (línea continua): 2,82±0,11 a 2,50±0,17 (p=0,24, F=1,827).

30 **Figura 17** muestra un análisis de correlación entre la variación de los niveles de hepcidina (pg/ml) y los niveles de Hb (g/dl) durante los meses 3 a 6 del estudio.

35 **Figura 18** muestra un análisis de correlación entre el grupo de pacientes en tratamiento con AEE (gráfico de la izquierda) frente a aquellos en tratamiento combinado (AEE+PRC) (gráfico de la derecha) entre la variación en los niveles de hematíes (M/ul) y los niveles de hepcidina plasmática (pg/ml).

40 **Figura 19** muestra un análisis de regresión. Curva de regresión cuadrática entre los niveles de hepcidina (pg/ml) (eje Y) y los niveles de eritropoyetina plasmática (mUI/ml log) (eje X). F=6,66, p<0,01, R²: 0,44 (n=20).

45 **Figura 20** muestra la evolución de los niveles de Klotho (pg/ml, log) a lo largo de los meses 3 y del 6 estudio. Se aprecia como los niveles de Klotho son mayores a lo largo del seguimiento en el grupo de tratamiento combinado AEE+PRC (línea discontinua), frente a aquellos sólo en tratamiento con AEE (línea continua): 2,74±0,02 vs 2,57±0,02 pg/ml (log) (p<0,01, F=11,08, Eta²parcial: 0,29).

Figura 21 muestra un análisis de correlación entre los niveles de IST (%) y de Klotho (pg/ml). Se aprecia correlación positiva en el grupo de tratamiento combinado (n=20) AEE+PRC. En el grupo en tratamiento sólo con AEE (n=8) no se aprecia dicha correlación. AEE: Agente estimulado de la eritropoyesis. PRC: paricalcitol.

50 **Figura 22** muestra la evolución de los niveles de Eritropoyetina plasmática (mUI/ml) durante los meses 3 y 6 del estudio. Se aprecia un aumento significativo de los niveles de Eritropoyetina plasmática en el grupo de tratamiento combinado AEE+PRC (n=20), frente a una disminución no significativa en el grupo sólo con AEE (n=8).

55 **Figura 23** muestra la evolución de las medianas de eritropoyetina (mUI/ml) según el tipo de AEE. Se aprecia como la elevación porcentual de los niveles de eritropoyetina es mayor en aquellos pacientes en tratamiento combinado con paricalcitol (+PRC) tanto para aquellos en tratamiento con el AAE Neorecormón como los que estaban en tratamiento con el AEE CERA.

60 **Figura 24** muestra el análisis de correlación entre los niveles de eritropoyetina plasmática (mUI/ml) y de hemoglobina (g/dl) entre el grupo de pacientes en tratamiento sólo con AEE (n=6) vs aquellos en tratamiento combinado (AEE+PRC) (n=18).

65 **Figura 25** muestra la evolución de las dosis de suplementos de Fe IV (mg/mes) entre el grupo de pacientes en tratamiento combinado AEE+PRC y en el grupo de pacientes en tratamiento exclusivo con AEE. En la gráfica se muestran los valores en forma de Media±SD.

Figura 26 muestra la evolución de los niveles de Hb (g/dl) en el grupo de pacientes en tratamiento con AEE (línea negra) (n=8) durante los meses 0, 3 y 6 respectivamente: $12,0 \pm 0,3$, $11,3 \pm 0,3$ y $11,5 \pm 0,3$ (g/dl) ($p=0,24$, $F=1,55$) frente a aquellos en tratamiento combinado (AEE+PRC, línea gris): $11,7 \pm 0,1$, $11,6 \pm 0,3$ y $11,5 \pm 0,2$ (g/dl) ($p=0,82$, $F=0,19$).

5 **Figura 27** muestra la variación de los niveles de Hb (g/dl) expresada en forma de media \pm DE, entre los meses 0-3 (líneas grises) y los meses 3-6 (líneas negras) en el grupo de pacientes tratado sin paricalcitol ($0,73 \pm 1,30$ y $0,22 \pm 1,17$ g/dl, $p=0,25$, $n=8$) y en el grupo de pacientes tratado con la terapia combinada (AEE+PRC): ($0,10 \pm 0,14$ y $0,10 \pm 1,70$ g/dl, $p=0,99$, $n=23$).

10 Descripción detallada de la invención

Una realización de la presente invención es el paricalcitol para uso en el tratamiento de la anemia inflamatoria, en la que la dosis de paricalcitol a administrar se encuentra comprendida entre 5-10 μ g/semana, preferentemente la dosis de paricalcitol a administrar es de 1 μ g/día y más preferentemente la dosis de paricalcitol a administrar es de 5 μ g, dos veces a la semana. Alternativamente, la presente invención describe a su vez el paricalcitol, para ser administrado a una dosis comprendida entre 5-10 μ g/semana, para su uso en el tratamiento de la anemia inflamatoria. Preferentemente la dosis de paricalcitol a administrar, para uso en el tratamiento de la anemia inflamatoria, es de 1 μ g/día y más preferentemente la dosis de paricalcitol a administrar es de 5 μ g, dos veces a la semana.

20 En otra realización preferida, el paricalcitol puede usarse, a las dosis arriba indicadas, en combinación con al menos un agente estimulador de la eritropoyesis (AEE) seleccionado entre Epoetina beta y/o CERA: "Continuous erythropoietin receptor activator" (Mircera®).

25 Otro de los objetos descritos en la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende paricalcitol, para ser administrado a una dosis comprendida entre 5-10 μ g/semana, en combinación con al menos un AEE definido anteriormente y junto con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 En una realización preferida, la dosis de paricalcitol comprendida en la composición farmacéutica, para ser administrada a un paciente que lo necesite, es de 1 μ g/día. En otra realización preferida, la dosis de paricalcitol a administrar es de 5 μ g dos veces a la semana.

Otro de los objetos descritos en la presente invención se refiere a la composición farmacéutica para uso, descrita previamente, caracterizada por que además puede comprender otro principio activo. En una realización más preferida, dicho principio activo es preferentemente, al menos, un suplemento férrico.

35 Como se emplea aquí, el término "principio activo", "sustancia activa", "sustancia farmacéuticamente activa", "ingrediente activo" o "ingrediente farmacéuticamente activo" significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como suero. Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes incluyendo, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y similares, y nutrientes incluyendo glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden prepararse para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.

55 Tales composiciones y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, en una variedad de formas, incluyendo intraperitoneal, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intracecal, intraventricular, oral, enteral, parenteral, intranasal o dérmico. Preferiblemente, la vía de administración es oral o intravenosa.

60 La dosis para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo, tolerancia,... del mamífero. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuestos, en el caso de la presente invención, se refiere a la cantidad de paricalcitol o del principio activo que lo puede acompañar, o de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o de sus combinaciones, que produzcan el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras

causas, por las características propias de dichos profármacos, derivados o análogos y el efecto terapéutico a conseguir. Los “adyuvantes” “excipientes” y “vehículos farmacéuticamente aceptables” que pueden ser utilizados en dichas composiciones son vehículos conocidos por los expertos en la materia.

5 Los términos “adyuvante”, “excipiente”, “aditivo” o cualquiera de sus sinónimos, hacen referencia a una sustancia que ayuda a la absorción, distribución o acción de cualquiera de los principios activos de la presente invención, estabiliza dicha sustancia activa o ayuda a la preparación del medicamento en el sentido de darle consistencia o aportar sabores que lo hagan más agradable. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los ingredientes unidos como por ejemplo almidones, azúcares o celulosas, función de endulzar, función de colorante, función de protección del medicamento como por ejemplo para aislarlo del aire y/o la humedad, función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de presentación como por ejemplo el fosfato de calcio dibásico, función desintegradora para facilitar la disolución de los componentes y su absorción en el intestino, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo.

15 El término excipiente “farmacéuticamente aceptable” hace referencia a que el excipiente esté permitido y evaluado de modo que no cause daño a los organismos a los que se administra. Además, el excipiente debe ser farmacéuticamente adecuado, es decir, un excipiente que permita la actividad del principio activo o de los principios activos, es decir, que sea compatible con el principio activo, en este caso, el principio activo es paricalcitol.

20 Un “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sustancias, o combinación de sustancias, conocidas en el sector farmacéutico, utilizadas en la elaboración de formas farmacéuticas de administración e incluye sólidos, líquidos, disolventes o tensioactivos.

25 El vehículo, al igual que el excipiente, es una sustancia que se emplea en el medicamento para diluir cualquiera de los compuestos de la presente invención hasta un volumen o peso determinado. El vehículo farmacéuticamente aceptable es una sustancia inerte o de acción análoga a cualquiera de las células de la presente invención. La función del vehículo es facilitar la incorporación de otros compuestos, permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición farmacéutica.

30 El término “individuo” o “sujeto”, tal y como se utiliza en la descripción, se refiere a animales, preferiblemente mamíferos, y más preferiblemente, humanos. El término “individuo” o “sujeto” puede ser de cualquier edad, sexo y condición física.

35 Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración.

EJEMPLOS

Métodos:

40 Con el objetivo de evaluar los beneficios del uso del paricalcitol sobre la anemia de características inflamatorias, se han desarrollado 3 estudios diferentes. En un primer estudio, se analizaron los beneficios a nivel fisiopatológico del tratamiento con paricalcitol en pacientes con anemia de características inflamatorias (Estudio A: MIR-EPO). Además, se llevaron a cabo dos estudios de corte transversal en los que se confirmó por un lado, las dosis óptimas de paricalcitol (Estudio B) y por otro lado, las diferencias entre dos análogos de vitamina D utilizados en práctica clínica habitual (calcitriol vs paricalcitol) (Estudio C).

Descripción de los estudios:

50 a) **Estudio A (Estudio MIR-EPO):**

Estudio prospectivo, controlado en el que se determinó la evolución de las dosis de AEEs, dosis de suplementos de Fe, evolución de los niveles de Fe, de transferrina, de ferritina, del índice de saturación de transferrina, de los niveles de hemoglobina y de los marcadores no convencionales asociados a la anemia inflamatoria: Hpcidina e IL-6 y análisis de hormonas asociadas a una mejor respuesta eritropoyética. También se evaluó la variabilidad de la hemoglobina. El número de pacientes incluidos en el presente estudio fue de 31. Los AEEs utilizados por los pacientes fueron la Epoetina-beta (Neorecormón) y CERA.

60 El presente estudio es un estudio de casos y controles de tipo prospectivo controlado, observacional y analítico. El estudio duró 6 meses. Durante los primeros tres meses se obtuvieron las titulaciones de dosis de los AEEs y los tres meses restantes se corresponden con la fase de mantenimiento. Los datos mostrados en la presente invención forman parte del estudio MIR-EPO (EudraCT: 2009-015511-40) <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. El diseño del estudio MIR-EPO evaluó pacientes en tratamiento con un agente eritropoyético (Epoetina-beta-Neorecormón o CERA). En dichos pacientes se analizaron las diferencias entre los grupos con y sin paricalcitol, por lo que los resultados mostrados en la presente invención se refieren específicamente a los grupos:

- Grupo de pacientes en tratamiento con paricalcitol (paricalcitol + AEE), o lo que es lo mismo, tratamiento combinado y,
- Grupo de pacientes en tratamiento único con un AEE.

5 Pacientes. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para su participación en el estudio, el cual fue aprobado por el comité local de ética y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Se incluyeron un total de 31 pacientes. Los pacientes seleccionados pertenecen a la Unidad de Diálisis Crónica del Hospital Universitario Son Espases (HUSE) de Palma de Mallorca y de la Unidad de Hemodiálisis Crónica de la Policlínica Miramar. Las características basales de los pacientes incluidos en el presente estudio se muestran en la Tabla 1.

10

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos en el Estudio A.

N=31	AEE-PRC (n=8)	AEE+PRC (n=23)	P-valor
Edad (años)	53 ± 18	62 ± 16	0,24
Tiempo en diálisis(meses)	28 (23 - 40)	32 (18 - 49)	0,58
IMC (Kg/m ²)	22 (20 - 31)	27 (24 - 33)	0,15
Hb (g/dl)	12 ± 0,9	11,7 ± 0,8	0,43
Kt/v	1,55 ± 0,2	1,55 ± 0,2	0,99
PCRn (g/Kg/día)	0,79 (0,72 – 1,15)	1 (0,81- 1,0)	0,29
IST %	29,7(23-40)	26 (21 - 36)	0,41
Ferritina (ng/ml)	650 ± 373	873 ± 492	0,25
Fe ²⁺ (µg/dl)	66 (53 - 85)	71 (52 - 76)	0,84
Transferrina (mg/dl)	170 (133 –196)	156 (144 – 185)	0,80
Recuento eritrocitario (M/µl)	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,2	0,42
VSG 1º h (mm)	16 ± 11	38 ± 23	0,01
Colesterol total (mg/dl)	137 ± 59	144 ± 34	0,68
Albúmina(g/l)	39,3 ± 2,4	39,6 ± 3,8	0,85
25(OH) Vitamina D (ng/ml)	27 ± 11	22 ± 12	0,30
Calcio (mg/dl)	8,6 ± 0,6	9,0 ± 0,6	0,13
P (mg/dl)	4,1 ± 1	4,4 ± 1,4	0,58
PTHi (pg/ml)	163 ± 127	327 ± 159	0,01
Ac Fólico (ng/ml)	17,8 ± 14	19,4 ± 13,3	0,76
Vitamina B12 (pg/ml)	487 (389 – 681)	417 (313 – 673)	0,56
Beta-epoetina inicial (UI/sem)	7000(3250- 8500)	5000(4000-9000)	1,00
Suplementos de Fe Si, n(%)	7 (87%)	18 (78%)	1,00

15 *Media ±DE, mediana (p25 - p75).Kt/v: Dosis de diálisis, nPCR: tasa normalizada de catabolismo proteico, IST%: Índice de saturación de transferrina, VSG: Velocidad de sedimentación globular, PTHi: Parathormona intacta. AAE: Agente estimulador de la eritropoyetina, PRC: paricalcitol. Análisis según T-student o U de Mann-Whitney según fuera necesario.*

Criterios de inclusión en el estudio: Pacientes ≥ 18 años de edad, hemodiálisis con el mismo tipo de filtro durante los 3 meses previos a la inclusión en el estudio, $KT/V \geq 1,2$ (según técnica de Daugirdas-2ª generación), concentración de Hb entre 10,5 y 12g/dl al menos durante las 12 semanas previas a la inclusión en el estudio, tratamiento previo con dosis estables de EPO (beta-epoetina) +/- 1000 UI durante las 12 semanas previas al inicio del estudio, saturación de transferrina $\geq 20\%$ y concentraciones séricas de ferritina >100 ng/ml.

Criterios de exclusión del estudio: Insuficiencia cardiaca grado IV (NYHA), episodio de sangrado activo o antecedente de transfusión durante todo el tiempo de estudio, causas no renales de anemia, neoplasias, déficit de ácido fólico o vitamina B12, hemoglobinopatías, hemólisis, aplasia pura de glóbulos rojos secundaria a eritropoyetina, infección aguda o crónica o enfermedad inflamatoria sintomática o no controlada, hipertensión arterial (HTA) pobremente controlada que precise la suspensión del tratamiento EPO humana recombinante (hrEPO), tratamiento concomitante inmunosupresor con hemoglobina no controlada, trombocitopatías y/o aplasia medular.

Protocolo de ajuste de las dosis de AEEs: la dosificación de AEEs se evaluó mediante la determinación de hematimetría con periodicidad mensual en ambos grupos de tratamiento, procediendo al ajuste de las dosis de AEE según protocolo a las 4 semanas del inicio de tratamiento, o previamente si clínica o analíticamente fuera necesario, prolongando el periodo de estudio durante 24 semanas (**Figura 1**).

Se incrementará la dosis de AEE según los siguientes parámetros:

- Un 25% si se produce un descenso de Hb < 2 g/dL o si Hb ≥ 9 y < 11 g/dL.
- Un 50% si se produce un descenso de Hb ≥ 2 g/dL o si Hb es < 9 g/dL.

Se disminuirá la dosis de AEE según los siguientes parámetros:

- Un 25% si se produce un aumento de Hb ≥ 1 g/dL ó si las concentraciones de Hb están entre 12 y 13 g/dL.
- Un 50% si se produce un aumento de Hb > 2 g/dL.

Se procederá a la suspensión temporal durante un mes y se reintroducirá disminuyendo un 25% la menor dosis administrada de AEE, si la Hb > 14 g/dL.

Para mantener un seguro y adecuado tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, se podrá iniciar tratamiento con paricalcitol en los pacientes que lo precisen; sin embargo, esto será considerado como criterio de exclusión del estudio.

La administración de los suplementos hierro serán siempre por vía intravenosa y con el objetivo de mantener el índice de saturación de la transferrina (%IST) por encima del 20%.

Determinaciones analíticas: todas las muestras de sangre fueron analizadas en el laboratorio central del HUSE, empleando la metodología realizada en la práctica clínica habitual:

- Hb: La determinación de la hemoglobina se realizó de forma mensual previamente a la sesión de diálisis y día correspondiente. El análisis de las muestras se llevó a cabo mediante citometría de flujo (CELL-DYN Sapphire® - Abbott) en el laboratorio central del HUSE.
- Klotho: Human Soluble α -Klotho Assay Kit – IBL. ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) tipo sandwich usando dos tipos de anticuerpos de alta especificidad Anti-Human Klotho (67G3 y 91F1). Utilizando el TeTra MeltilBenzidina (TMB) como agente cromógeno.
- Hecpídina: DGR Hecpídina Prohormone ELISA kit. ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) de tipo competitivo con anticuerpos anti Pro-Hecpídina (policlonales).
- IL-6: Quantikine ELISA Human IL-6 immunoassay. ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) tipo sandwich usando anticuerpos específicos para IL-6 monoclonales de ratón y policlonales.
- Eritropoyetina: Quantikine IVD ELISA Human Erythropoietin Immunoassay. ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) tipo sandwich "DAS" (Double Antibody Sandwich) con anticuerpos monoclonales de ratón y policlonales de conejo contra eritropoyetina recombinante humana.

La determinación de los parámetros inflamatorios no convencionales se realizó en los meses 3 y 6 del estudio, debido a que se considera que los 3 primeros meses del estudio son de titulación de dosis de AEE y los últimos tres meses son en fase de mantenimiento, como se ha mencionado previamente. Al igual que las determinaciones de hemograma, las extracciones se realizaron previamente a la sesión de diálisis correspondiente a mitad de semana.

Biobanco: Para el análisis de marcadores de anemia inflamatoria: IL-6, hecpídina, eritropoyetina y los niveles plasmáticos de Klotho, se recuperaron muestras obtenidas y almacenadas según protocolo en el biobanco del HUSE (Código: PNT/BB/PA/000.01) y que se corresponden a los meses 3 y 6.

b) Estudio B:

Estudio transversal diseñado para evaluar las diferencias entre el calcitriol y el paricalcitol asociadas al consumo de AEEs, ambos usados en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. Se incluyeron un total de 92 pacientes de la

Unidad de Diálisis Crónica del Hospital Universitario Son Espases (HUSE) de Palma de Mallorca y de la Unidad de Hemodiálisis Crónica de la Policlínica Miramar. Los pacientes sometidos al tratamiento con calcitriol fueron un total de 31 y los pacientes sometidos al tratamiento con paricalcitol fueron un total de 61. El AEE analizado fue Epoetina-beta (Neorecormón).

5

Las características clínicas de los pacientes incluidos en el Estudio B se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes incluidos en el Estudio B.

N = 92	Media ± DE	Valor mínimo	Valor máximo
Hb (g/dl)	16,62 ± 1,3	8	15
IST %	27,6 ± 10,5	6	54
Ferritina	321(152-625)	27	1455
PTHi (pg/ml)	299(190-550)	20	2700
Epoetina-beta (UI/semana)	4000(2000-5500)	0	19000
<i>Epoetina-beta, Si/No (n%)</i>	76(83)/16(17)		
<i>Suplementos Fe IV, Si/No, n (%)</i>	72(78)/20(22)		

10 *Hb: hemoglobina, IST: índice de saturación de transferrina, PTHi: parathormona intacta. Media ± DE, mediana (p25-p75).*

c) Estudio C:

15 Estudio transversal diseñado para evaluar la distribución de las dosis de paricalcitol (µg/semana) asociado a una mejor respuesta eritropoyética. Es decir, el objetivo es evaluar la capacidad predictiva de las dosis de paricalcitol (µg/semana) sobre las dosis de AEE (UI/semana), además de evaluar las dosis de paricalcitol para predecir los niveles de Hb (g/dl) e identificar las dosis de paricalcitol asociados a unos niveles Hb en un rango entre 10 y 12 g/dl, que son los niveles considerados como óptimos.

20 Un total de 58 pacientes fueron incluidos en el presente estudio. El AEE analizado fue Epoetina-beta (Neorecormón). Las características clínicas de dichos pacientes se muestran en la **Tabla 3**. En dicha Tabla 3 se muestran también los resultados comparativos entre el grupo de pacientes en tratamiento con AEE y aquellos con el tratamiento combinado (AEE+paricalcitol).

25

Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio C.

N = 58	Media ± DE	Valor mínimo	Valor máximo
<i>Edad (años)</i>	60 ± 13	23	83
<i>Sexo (V / M), n (%)</i>	30 (52) /28 (48)		
<i>Hb(g/dl)</i>	11,38 ± 1,6	7,4	15,4
<i>IST%</i>	30 ± 11	11	68
<i>PTHi (pg/ml)</i>	215 (150-368)		
<i>Paricalcitol (mcg/sem)</i>	5 (0-7)		
<i>Epoetina-beta (UI/semana)</i>	4500(2000-9250)		
<i>Paricalcitol, Si/No (n%)</i>	37(64)/21(36)		
<i>Epoetina-beta, Si/No (n%)</i>	46(79)/12(21)		

Media ± DE, mediana (P25-P75). PTHi: parathormona intacta, IST: índice de saturación de transferrina, Hb: Hemoglobina.

Análisis estadístico: Los resultados obtenidos se presentan en forma de media \pm DE o en forma de porcentaje, según fuera necesario. La comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann Whitney según su distribución. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba Chi² o prueba exacta de Fisher. La comparación entre medias repetidas a lo largo del seguimiento se realizó mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas o prueba de Wilcoxon según la distribución de las mismas, ajustando el punto de significación para comparaciones múltiples. Los cambios en las variables en las ramas de estudio a lo largo del estudio se analizarán mediante un modelo lineal general para medidas repetidas, previa transformación logarítmica para asegurar una distribución normal de la muestra. En el caso de no conseguir una adecuada distribución normalizada, se utilizarán métodos no paramétricos. Para la comparación múltiple entre pares de datos correlacionados se utilizará la corrección de Bonferroni. El análisis estadístico se realizará con el paquete estadístico SPSS 18.0 para Windows.

Debido a que se utilizaron 2 tipos diferentes de AEEs (Epoetina beta y CERA), con el objetivo de homogenizar el resultado en cuanto a las necesidades de estos fármacos, se realizó una transformación de las dosis de AEEs a sus valores porcentuales, correspondiendo el 100% de dosis al momento cero (Mes 0).

Dosis óptimas de paricalcitol para la obtención de una mejor respuesta eritropoyética y estabilización de los niveles plasmáticos de Hb (Datos obtenidos del Estudio C).

Para determinar las dosis más adecuadas necesarias para obtener los mejores niveles de Hb y menores necesidades de AEE, se realizó un análisis de regresión entre los niveles de Hb, las dosis de AEEs y las dosis de paricalcitol en el grupo de pacientes del Estudio C (**Figura 2**). Como se puede observar en dicha **Figura 2**, las dosis comprendidas entre 5 y 10 μ g se asocian a menores necesidades de AEE. Esta tendencia se modifica cuando las dosis de paricalcitol aumentan, por lo que según el presente modelo de regresión, la administración de dosis de paricalcitol mayores a 10 μ g/semana predice un mayor consumo de AEE.

Al analizar las relaciones entre las dosis de paricalcitol y los niveles de Hb, el análisis de regresión, pone de manifiesto que en el rango de dosis comprendido entre 5 y 10 μ g/semana, los niveles de Hb se encuentran entre 10 y 12 g/dl (**Figura 3**), valores considerados óptimos para los niveles de Hb en este grupo de pacientes (Estudio C) derivado de la necesidad o no de AEE.

Por lo tanto, las dosis óptimas de paricalcitol para la obtención de unos niveles de Hb plasmática idóneos de entre 10 y 12 g/dl, acompañados de unas menores necesidades de AEE, para el tratamiento de pacientes con anemia inflamatoria, se encuentran en el rango comprendido entre 5 y 10 μ g/semana.

Adicionalmente se evaluó en el grupo de pacientes incluidos en el Estudio C, la probabilidad de presentar niveles de Hb superiores a 10 g/dl, que según recomendaciones actuales puede considerarse como un nivel en el que no se precise de la administración de AEEs, apreciándose que la posibilidad de presentar unos niveles de Hb superiores o iguales a 10 g/dl, es 6 veces mayor en aquellos que están siendo tratados con el tratamiento combinado (AEE+PRC) vs aquellos sólo en tratamiento con AEE (73% vs 27% , $p < 0,01$, X^2 : 7,91, OR: 6,1 (IC 95%: 1.6-23,38).

Por otro lado, al analizar el grupo de pacientes en tratamiento combinado (AEE+PRC) (Estudio A), se observa una asociación significativa en dicho grupo en relación con unos mayores niveles de Hb, frente al grupo de pacientes que estaban siendo tratados únicamente con AEE. Además, dicho beneficio se observa a pesar de recibir un 45% menos de dosis de AEE como se muestra en las **Tablas 1 y 4**.

Tabla 4. Niveles de Hb en pacientes tratados con terapia combinada (AEE+PRC) frente a pacientes tratados únicamente con AEE.

	AEE+PRC (n=19)	AEE (n= 27)	p-valor
Hb (g/dl)	11,5 \pm 1,2	10,9 \pm 1,3	P=0,005*
Dosis AEE (UI/semana)	5000 (4000-8000)	9000 (4000-12000)	0,07**

(*):t-Student, (**):U de Mann-Withney, AEE: Agente estimulador de la eritropoyesis, PRC: paricalcitol

La administración de paricalcitol en los pacientes en diálisis se realizó de 1 a 3 veces por semana, al igual que la administración del AEE específico que se utilizó, por lo que la administración conjunta no supondría dificultades, ni cambios en las pautas habituales de tratamiento en estos pacientes. El rango de dosis de paricalcitol incluye dosis de 5 μ g/semana, estas dosis permitirían su utilización en pacientes con anemia sin ERC, debido al mejor perfil que presenta el paricalcitol respecto a otros agonistas de la vitamina D, como el calcitriol, sobre el metabolismo calcio-fósforo, y también porque no se produciría una sobre-supresión de los niveles de la hormona PTH asociados a la producción de una enfermedad ósea dinámica, que sería un aspecto importante de seguridad para la administración de paricalcitol. Es decir, el rango de dosis propuesto por la presente invención puede ser utilizado de forma segura tanto en pacientes con

ERC e hiperparatiroidismo secundario, así como en aquellos pacientes sin ERC ni hiperparatiroidismo secundario, que presenten exclusivamente anemia inflamatoria.

5 **Análisis comparativo entre paricalcitol y calcitriol (Estudio B).**

Para determinar si el tratamiento con calcitriol era capaz de dar lugar a los mismos resultados obtenidos mediante el tratamiento con paricalcitol, se analizaron los grupos de pacientes incluidos en el Estudio B (**Tabla 2**), uno de los grupos tratado con paricalcitol (n=61) y el otro grupo tratado con calcitriol (n= 31).

10 Como se muestra claramente en la **Figura 4** el grupo de pacientes tratado con paricalcitol requiere dosis de AEEs de aproximadamente 4000 UI/semana, mientras que el grupo de pacientes tratado con calcitriol muestra un requerimiento de 9000 UI/semana, para el control del hiperparatiroidismo secundario ($p= 0,002$. Test de Mann-Whitney).

15 Se analizó además la asociación de los niveles de Hb entre ambos grupos de pacientes (paricalcitol vs calcitriol) y como se puede apreciar en la **Figura 5**, el grupo de pacientes tratado con paricalcitol muestran unos mayores niveles de Hb ($11,89\pm 0,13$) respecto al grupo de pacientes tratado con calcitriol ($11,10\pm 1,16$) ($p=0,007$).

20 Los presentes resultados ponen por tanto de manifiesto que la utilización de paricalcitol, se asocia a menores necesidades de AEEs en comparación con la utilización de calcitriol. Se aprecia además, asociación entre el uso de paricalcitol y mayores niveles de Hb, mientras que la media de Hb en aquellos pacientes sometidos al tratamiento con calcitriol fue significativamente inferior. Ambos grupos no presentaban diferencias significativas en el grado de hiperparatiroidismo secundario, sin embargo, aquellos pacientes en tratamiento con paricalcitol presentaron mayores niveles de IST (%) a pesar de recibir en el momento del estudio inferiores dosis de suplementos intravenosos de Fe IV, como se muestra en la siguiente tabla (**Tabla 5**):

25 **Tabla 5.**

	Paricalcitol (n=61)	Calcitriol (n=31)	p-valor
PTHi (pg/ml)	276 (170-449)	358 (230-623)	0,18
Ferritina (ng/ml)	494 (244-701)	168 (111-298)	<0,01
ITS%	30±10	24±10	<0,01
Suplementos de Fe IV (mg/mes)	50 (25-63)	75 (50-100)	<0,01

PTHi: Parathormona intacta, IST: Índice de saturación de transferrina.

30 Estos resultados ponen de manifiesto las diferencias entre ambos análogos de la vitamina D, presentando el paricalcitol un mejor perfil tanto en las necesidades de AEE, con unos mayores niveles de Hb y un mejor patrón ferrocínético que el calcitriol.

35 **Análisis de las necesidades de AEEs en el grupo de pacientes con tratamiento combinado y en el grupo de pacientes con tratamiento exclusivo con AEE (Estudio A).**

Los datos obtenidos pertenecen al estudio MIR-EPO (Estudio A), descrito anteriormente en detalle (**Tabla 1**).

40 La variación porcentual de las dosis de AEEs de los 31 pacientes incluidos en el estudio para los meses 3 y 6 fue de: $94\pm 8\%$ (76–112%) y de $93\pm 11\%$ (69-116%) ($p= 0,87$), respectivamente, resultados que demuestran que dichos pacientes eran estables en relación a las dosis administradas de AEEs.

La suplementación intravenosa de hierro (Fe^{2+} IV), como el predictor principal de las necesidades de agentes eritropoyéticos, mostró una disminución media de la dosis de AEE del $36\pm 14\%$ (IC 95%: 5-66%) ($p=0,02$) (**Figura 6**).

45 El análisis comparativo de la evolución de los requerimientos de AEE entre el grupo de pacientes tratados sin y con paricalcitol, puso de manifiesto una disminución significativa en el grupo con paricalcitol (n=18, $p=0,01$, $F=4,89$, Eta^2 parcial: 0,22) respecto al grupo de pacientes tratados sin paricalcitol (n=8; $p=0,39$, $F=1,09$, Eta^2 parcial: 0,26) (**Figura 7**).

50 Para determinar si las variaciones de AEE son independientes del tratamiento con hierro (Fe^{2+}), se analizó nuevamente la evolución de las necesidades de AEE en el subgrupo de pacientes que recibió suplementos intravenosos de Fe (Fe IV.) (n=25). Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que en el mes 6 del estudio, el grupo de pacientes en tratamiento con paricalcitol utilizó de media un 24% menos de dosis de AEE (**Figura 8**). Así el subgrupo que tenía tratamiento con AEE (n=7) mostró una disminución de dosis de: $3,00\pm 0,0$ a $2,91\pm 0,05$ y $2,70\pm 0,28$ (UI/sem, log) ($F= 1,09$, $p=0,40$, Eta^2 parcial: 0,30) a lo largo del estudio frente al subgrupo que tenía el tratamiento combinado con AEE+PRC (n=18): $3,00\pm 0,0$ a $2,66\pm 0,18$ y $2,42\pm 0,21$ ($F=4,891$, $p=0,01$, Eta^2 parcial: 0,22).

Análisis de la evolución del índice de saturación de la transferrina (IST) (Estudio A).

La evolución de los niveles medios del IST (%) a lo largo del estudio en los pacientes incluidos en el Estudio A, fueron de: 30,5±15, 30,0±13 y 29±17 durante los meses 0, 3 y 6, respectivamente.

5 Al analizar la evolución entre los dos grupos de pacientes, sin y con paricalcitol, se aprecia que la disminución de los niveles de IST es mayor en aquellos pacientes del grupo tratado sin paricalcitol (**Figura 9**).

10 Tras comprobar que la no administración de hierro se asoció con una disminución de los niveles de IST y para determinar de forma independiente al uso de hierro en el comportamiento de los niveles de IST entre el grupo de pacientes sin y con paricalcitol, se evaluó la evolución de los niveles de IST entre ambos grupos incluyendo sólo aquellos en tratamiento con Fe IV (n = 25). Los resultados pusieron de manifiesto que el grupo sin paricalcitol al final del estudio presentaba niveles inferiores de IST respecto a los niveles que presentaba al comienzo del estudio, mientras que por el contrario, el grupo con paricalcitol al final del estudio presentaba niveles superiores de IST respecto a los niveles que presentaba al comienzo del estudio (**Figura 10**). Como se aprecia en dicha **Figura 10**, la media de IST (%) en los meses 0, 3 y 6 en el grupo de pacientes tratados sin paricalcitol (n=7) fue de 34±19, 31±15 y 29±9 (F=1,05, p=0,41) y en el grupo de pacientes tratados con paricalcitol (n=18) fue de 25±6, 24±5 y 30±19 (F=0,92, p=0,41) respectivamente.

20 Es importante destacar que el déficit de vitamina D se asocia con el riesgo de padecer anemia, por lo que se presupone que la suplementación con vitamina D o análogos de la misma, podría asociarse a claros efectos beneficiosos; sin embargo se ha apreciado que el efecto del hidroferol (calcifediol), la forma biológicamente activa de la Vitamina D, no es beneficioso sobre el IST, incluso se ha observado que pacientes en tratamiento con calcifediol presentan menores niveles de IST al final del estudio (6 meses) (**Figura 11**). Como se aprecia en dicha **Figura 11**, existe una variación significativa de los niveles de IST (%) en el grupo de pacientes tratados con hidroferol: 29±12, 33±14 y 25±9 (F=3,33, p=0,04, Eta²parcial: 0,17) frente al grupo de pacientes tratados sin hidroferol: 31±15, 25±8 y 35±22 (F=1,38, p=0,26, Eta²parcial: 0,09). La explicación sería un defecto de absorción intestinal de hierro, debido a la absorción de calcio producida por la vitamina D. Se observó cómo los niveles superiores de 25(OH)vitamina D, se asocian a menores valores de IST (%) (**Figura 11**). Esta característica fisiológica podría ser compartida por el calcitriol, lo cual explicaría en parte lo observado del estudio comparativo entre paricalcitol y calcitriol (Estudio B). En cambio, este efecto no deseable sobre el IST, estaría controlado en el caso del uso del paricalcitol, pues su estructura química le confiere una menor capacidad de absorción intestinal de Ca²⁺ y evitaría así la disminución de la absorción intestinal del hierro.

Análisis de la evolución de los niveles de hierro en el grupo de pacientes con tratamiento combinado (AEE+PRC) respecto al grupo de pacientes tratados sólo con AEE (Estudio A).

35 Los niveles de hierro (Fe²⁺) durante los meses 0, 3 y 6 del estudio fueron de 70±28, 68±30 y 65±32 µg/dl (F=0,21, p=0,80), en el análisis entre el grupo con y sin paricalcitol se apreció como el grupo sin paricalcitol (n=8) presentó los siguientes valores medios: 78±40, 70±36 y 64±18 µg/dl (F=2,82, p=0,13) y el grupo con paricalcitol (n= 23): 68±23, 68±28 y 66±37 µg/dl (F=0,01,p=0,98).

40 El análisis de la evolución de los niveles de Fe²⁺ entre aquellos pacientes en tratamiento con suplementos de Fe IV. (n=25) según pertenezcan al grupo sin o con paricalcitol se aprecia en la **Figura 12**. Como se observa en dicha **Figura 12** el análisis entre el sub-grupo de pacientes en tratamiento sin paricalcitol (n=7) presentó los siguientes valores medios: 79±43, 67±37 y 64±20 µg/dl (F=2,03, p=0,22) y el grupo con paricalcitol (n= 18): 61±16, 57±14, 68±37 µg/dl (F=0,80, p=0,46).

50 Integrando los resultados, se puede concluir que aunque la media general muestra una tendencia a la disminución de los niveles plasmáticos de Fe²⁺, esta disminución viene determinada por la disminución que presentan aquellos pacientes que no están en tratamiento con paricalcitol. Así, también la elevación del Fe²⁺ en aquellos pacientes en tratamiento con paricalcitol que se aprecia al final del estudio, explicaría el aumento en el IST (%) observado en este subgrupo, ya que el Fe²⁺ tiene correlación positiva con el IST (%).

Análisis de la evolución de los niveles de ferritina plasmática (Estudio A).

55 Los resultados mostrados en el grupo de pacientes incluido en el Estudio A ponen de manifiesto una disminución de los depósitos de hierro a lo largo del estudio siendo las medias: 815±469, 744±435 y 598±320 ng/ml (F=5,63, p<0,01, Eta²parcial: 0,15) para los meses 0 3 y 6, respectivamente. La disminución de los niveles de ferritina también se observó al analizar el grupo de pacientes sólo en tratamiento con AEE (n=8) (650±373, 867±558 y 500±271 (ng/ml), F=8,65, p=0,01, Eta²parcial: 0,74), al igual que en el grupo de pacientes con tratamiento combinado (AEE+PRC) (n=23), siendo los valores medios para los meses 0, 3 y 6: 873±492, 701±389 y 632±334 (ng/ml), F=8,29, p<0,01, Eta²parcial:0,41) (**Figura 13**).

Análisis de la expresión de diferentes marcadores inflamatorios (Estudio A).Evolución de niveles de Interleuquina-6 (IL-6).

5 Los niveles de IL-6 (pg/ml,log) no variaron a lo largo del estudio ($0,89\pm 0,46$ y $0,91\pm 0,83$; $p=0,83$, $F=0,04$).

El análisis comparativo entre grupos en tratamiento combinado (AEE+PRC) vs aquellos en tratamiento sólo con AEE no evidenció variaciones a lo largo del tiempo de seguimiento, presentando niveles inferiores de esta citoquina el grupo que recibía el tratamiento combinado con paricalcitol.

10

Debido a que no son muy conocidos los factores que influyen en la evolución de estos marcadores, se ajustó el modelo estadístico según valores de PTHi y de VSG. Los resultados obtenidos mostraron una evolución similar en ambos grupos, siendo inferiores los niveles de IL-6 en el grupo en tratamiento combinado (**Figura 14**).

15 Evolución de los niveles de hepcidina.

Los valores medios de la hepcidina durante el estudio fueron de: $2,72\pm 0,57$ vs $2,62\pm 0,45$ pg/ml,log ($F=0,67$, $p=0,42$). En el grupo de pacientes sin paricalcitol se apreció una disminución de los niveles de hepcidina al final del estudio ($2,82 \pm 0,12$ vs $2,50 \pm 0,16$ pg/ml,log, $p=0,03$, $F= 7,76$) y en los pacientes con paricalcitol la evolución fue de $2,62 \pm 0,17$ vs $2,69 \pm 0,12$, $p= 0,95$, $F = 0,00$). No se apreciaron diferencias significativas en los valores medios de este marcador pro-inflamatorio entre ambos grupos (AEE vs PRC+AEE: $2,66\pm 0,16$ vs $2,68\pm 0,11$ pg/ml,log ($p=0,91$) (**Figura 15**).

20

Al realizar el análisis comparativo ajustado según los niveles de PTHi y VSG, se apreció que los valores medios de hepcidina plasmática durante los meses 3 y 6 del estudio, evolucionaron de forma similar en el grupo de pacientes tratados con AEE y el grupo tratado con AEE+PRC (**Figura 16**). La evolución similar de este parámetro en ambos grupos de tratamiento, durante los meses 3 y 6 del estudio, teniendo en cuenta que dicha fase del estudio se considera como la fase de mantenimiento, es importante debido a que la evolución de los niveles de hepcidina durante dicha fase de mantenimiento (mes 3 a mes 6) correlacionan de forma inversa con la variación observada en los niveles de hemoglobina (**Figura 17**). Dicha correlación inversa, se observa también para la evolución del número de hematíes en el grupo que recibía paricalcitol, sin presentar esta correlación el grupo de pacientes que no recibían paricalcitol (**Figura 18**).

25

30

Estos resultados confirman el beneficio del tratamiento con paricalcitol, ya que el principal determinante de los niveles de hepcidina es la concentración de eritropoyetina plasmática como se apreció mediante un análisis de regresión entre niveles de hepcidina (pg/ml) y de eritropoyetina (mU/ml) (log) realizado al final del estudio (**Figura 19**).

35

Además, el presente estudio pone de manifiesto que los niveles de hepcidina disminuyeron de forma similar tanto en los pacientes tratados sólo con AEE como en los pacientes sometidos al tratamiento combinado (AEE+PRC); a pesar de que estos últimos recibieron una menor dosis de AEE. También resulta interesante mencionar como en el grupo de pacientes con tratamiento combinado la disminución de los niveles de hepcidina si correlaciona con unos mayores niveles de Hb, lo que representa una adecuada respuesta fisiológica.

40

Por otro lado, la presente invención muestra como los niveles hepcidina se asocian de forma directa con los niveles de ferritina (en aquellos con tratamiento combinado ($r=0,55$, $p= 0,03$), por lo que la disminución de los niveles de ferritina derivados de un tratamiento combinado y, no a base de dosis elevadas de AEE, tendría un efecto diferente del tratamiento combinado, no descrito hasta ahora en el estado de la técnica, que radica en la disminución de la sobrecarga tisular de Fe^{2++} (dando lugar a los elevados niveles de ferritina plasmática), evitando de esta manera sus efectos adversos relacionados (García-Yébenes I, et al., Neurochem Int. 2012 Dec: 61:1364-9; Gujja P, et al., J Am Coll Cardiol. 2010 Sep: 56:1001-12).

45

50

Evolución de los niveles Klotho soluble plasmático.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto una disminución significativa de los niveles de Klotho a lo largo del estudio siendo sus valores medios a los 3 y 6 meses: $2,72\pm 0,14$ a $2,66\pm 0,14$ pg/ml,log, respectivamente ($p<0,01$, $F=12,74$, Eta^2 parcial:0,31).

55

El análisis comparativo entre el grupo de pacientes tratados exclusivamente con AEE frente al grupo de pacientes sometidos al tratamiento combinado, AEE+PRC, puso de manifiesto una disminución de los niveles de Klotho (pg/ml) (log) en ambos grupos de pacientes a lo largo del tiempo de seguimiento (entre los 3 y 6 meses). Los niveles de Klotho en el grupo con tratamiento combinado fueron de: $2,59\pm 0,10$ a $2,55\pm 0,09$ pg/ml (log) ($p=0,22$, $F=1,77$, Eta^2 parcial: 0,20) vs $2,77\pm 0,12$ a $2,70\pm 0,14$ pg/ml (log) ($p<0,01$, $F=11,08$, Eta^2 parcial: 0,36) obtenidos en el grupo tratado exclusivamente con AEE. Sin embargo, a pesar de la disminución de los niveles en el grupo de pacientes sin paricalcitol, también se apreció que los niveles medios de Klotho fueron mayores en el grupo de tratamiento combinado: $2,74\pm 0,02$ vs $2,57\pm 0,02$ pg/ml (log) ($p<0,01$, $F= 11,08$, Eta^2 parcial: 0,29) (**Figura 20**).

60

65

Por otro lado, también se puso de manifiesto una correlación positiva en la evolución de los valores de IST y de Klotho en los meses 3 y 6 en aquellos pacientes en tratamiento combinado (AEE+PRC), mientras que en aquellos tratados sólo con AEE no se apreció dicha correlación (**Figura 21**).

5 Se realizó un análisis de correlación entre la evolución de los niveles de Klotho y la presencia de hierro libre entre los meses 3 y 6 del estudio, que mostró significación estadística en aquellos pacientes sometidos al tratamiento combinado ($p < 0,01$, $r = 0,60$, $n = 20$) frente a la correlación no significativa en aquellos pacientes sometidos al tratamiento sólo con AEE ($r = 0,31$, $p = 0,45$, $n = 8$).

10 Por lo tanto, los resultados mostrados evidencian que los mayores niveles de Klotho plasmático en aquellos pacientes en tratamiento combinado se asocian a un mayor nivel de hierro libre plasmático y a un mejor IST (%), que determinan una menor tasa de destrucción del hematíe (inhibición la eritropoyesis) y, además, se asociaría a una mayor facilidad para la producción de los hematíes a nivel de la médula ósea.

15 **Análisis de la evolución de los niveles de eritropoyetina plasmática (Estudio A).**

Una de las causas principales del desarrollo de la anemia en los pacientes con ERC deriva de la disminución de los niveles de eritropoyetina secundaria al deterioro de la función renal. Al ser el riñón el órgano principal encargado de la síntesis eritropoyetina, la administración de menores dosis de eritropoyetina resultaría en una lógica disminución de los niveles plasmáticos de esta hormona en sangre. En el estado de la técnica se relaciona la administración de vitamina D o análogos de la misma, con una disminución de la resistencia a la eritropoyetina; sin embargo, nunca se ha evaluado que el tratamiento con dichos compuestos, además de disminuir los requerimientos de AEEs, induzca un aumento de la síntesis endógena de eritropoyetina.

25 En este sentido, la presente invención muestra un incremento de los niveles de eritropoyetina en plasma en el grupo de pacientes sometidos al tratamiento combinado (AEE+PRC), siendo los valores medios en el mes 3 y 6: 10,1 mUI/ml (4,96–16,8 mUI/ml) y 18,1 mUI/ml (8,2–26,1 mUI/ml) ($p = 0,01$), respectivamente, respecto a los valores obtenidos en los pacientes sometidos al tratamiento sólo con AEE (**Figura 22**). Como se observa en dicha **Figura 22**, los valores medianos de EPO en el grupo de pacientes sin paricalcitol desde el mes 3 al 6 fueron de: 14,5 (4,7–19) a 13,3 (10–21) mUI/ml ($p = 0,46$) y en el grupo con paricalcitol los valores aumentaron desde 86 (4,6–16,7) a 20,2 (7,2–33,6) mUI/ml ($p = 0,02$).

Debido a que durante el estudio se utilizaron dos formas diferentes de AEE, se realizó un sub-análisis de las evoluciones de los niveles de eritropoyetina según el tipo de AEE (Neorecormón y CERA) que habían recibido cada grupo de pacientes y en relación al tratamiento con o sin paricalcitol (**Figura 23**), apreciándose que, en ambos grupos, el uso conjunto con paricalcitol se asocia a mayores elevaciones porcentuales de las concentraciones plasmáticas de eritropoyetina.

40 Para evaluar el efecto del aumento de los niveles de eritropoyetina plasmática se realizó un análisis de correlación entre la variación de los niveles de eritropoyetina plasmática y la variación de los niveles de hemoglobina, apreciándose que en aquellos pacientes en tratamiento combinado (AEE+PRC) se observa una correlación positiva acorde con la respuesta fisiológica esperada; sin embargo de forma llamativa, se apreció una correlación negativa en el grupo tratado sólo con AEE, lo que indica que posiblemente, el aumentar los niveles de eritropoyetina mediante un aumento de dosis de AEE no conllevaría una mejoría en la respuesta eritropoyética (**Figura 24**).

45 **Análisis de la evolución de las dosis de Fe IV entre el grupo de pacientes tratados sin y con paricalcitol (Estudio A).**

50 No se apreció variación de la dosis de Fe IV a lo largo del tiempo del estudio (**Figura 25**). El grupo sin paricalcitol recibió 113 ± 22 mg, 75 ± 25 y 100 ± 46 mg/sem ($p = 0,20$, $F = 2,091$), mientras que la evolución en grupo con paricalcitol fue de 96 ± 13 , 109 ± 20 y 96 ± 19 ($p = 0,64$, $F = 0,43$).

55 **Análisis de la estabilidad de los niveles de hemoglobina en el grupo de pacientes tratado con o sin paricalcitol (Estudio A).**

Los niveles de Hb a lo largo del estudio MIR-EPO (Estudio A) no variaron de forma significativa, apreciándose que la evolución de los mismos fue diferente entre el grupo de tratamiento con AEE frente a aquellos en tratamiento combinado (AEE+PRC) como se aprecia en la **Figura 26**.

60 Como se ha mencionado previamente, la variabilidad de la hemoglobina está asociada a una discreta pero mayor mortalidad en los pacientes en tratamiento con AEEs. En este sentido, en la presente invención se analizó la variabilidad de los niveles de Hb a lo largo del estudio en ambos grupos de pacientes. Los resultados muestran como esta variabilidad es inferior en aquellos pacientes en tratamiento combinado con AEE y paricalcitol frente a aquellos en tratamiento únicamente con AEE (**Figura 27**). Dicha figura pone de manifiesto que la variación de los niveles de Hb entre los meses 0-3 (líneas grises) y los meses 3-6 (líneas negras) entre el grupo de pacientes en tratamiento con AEE

(n=8) fue: $0,73 \pm 1,30$ y $-0,22 \pm 1,17$ ($p= 0,25$) y en el grupo de pacientes en tratamiento combinado (n=23): $0,10 \pm 0,14$ y $0,10 \pm 1,70$ ($p= 0,99$), entre los meses 0 a 3 y 3 a 6, respectivamente.

5 Este importante grado de estabilización de los valores de hemoglobina en el grupo de pacientes en tratamiento combinado, conlleva implícito un efecto no analizado hasta el momento y que tendría un especial interés en la respuesta eritropoyética. Si como hemos observado, la utilización de AEE más paricalcitol se asocia a mejores niveles de Hb, la elevación no controlada de los niveles de Hb y obviamente de los hematíes podría generar estados de poliglobulia y de hiperviscosidad deletéreos para la salud.

10 Al analizar la variación media de los niveles de Hb entre aquellos en tratamiento combinado (AEE más paricalcitol) vs aquellos en tratamiento con AEE, encontramos una correlación lineal inversa entre las variaciones comprendidas entre los meses 0 y 3 y los meses 3 y 6 ($r= -0,57$, $P=0,004$), es decir, se aprecia como aquellos pacientes que aumentaron sus niveles medios de Hb al tercer mes respecto al mes 0 disminuyeron de forma correlacionada sus niveles medios de hemoglobina entre los meses 3 y 6 del estudio.

15 Por lo tanto, los resultados ponen de manifiesto que el uso de paricalcitol en el grupo de pacientes con tratamiento combinado ha producido un estricto control de los niveles de hemoglobina; por lo que, bajo esta condición, podría considerarse que la activación selectiva del receptor de vitamina D, según se demuestra en la presente invención, mediante el uso de paricalcitol, resulta indispensable en el tratamiento de la anemia inflamatoria.

20 Todos los resultados mostrados en la presente invención evidencian que el tratamiento con paricalcitol tiene un efecto beneficioso sobre la ferrocínica, asociado dicho efecto beneficioso, al mejor perfil sobre los niveles de citoquinas inflamatorias y hepcidina, lo cual a su vez se asocia a una mejor utilización de los depósitos tisulares de hierro. Además, los menores niveles de hepcidina se asocian a mayores niveles de Hb y a un mayor número de hematíes, esta correlación inversa se produce en aquellos pacientes en tratamiento con paricalcitol y concuerda con las propiedades atribuidas a la hepcidina, pero en los datos mostrados en la presente invención, no se aprecia correlación entre la disminución de los niveles de hepcidina y el hipotético aumento del número de hematíes en aquellos que no reciben paricalcitol, lo que sugiere un fenómeno de bloqueo fisiológico a la disminución de la hepcidina en este grupo de pacientes. También se apreció en ellos, como el IST disminuyó a pesar del aumento de dosis de Fe IV, que unido a la disminución de los niveles de ferritina plasmática, nos lleva a concluir el mayor consumo de hierro derivado de una actividad eritropoyética aumentada por las mayores dosis de AEE que precisa este grupo de pacientes, respecto al grupo con paricalcitol.

35 De forma opuesta, en el grupo de pacientes en tratamiento con paricalcitol, se apreció una correlación inversa entre los niveles de hepcidina y el número de hematíes, y un aumento de los niveles de IST, a pesar de recibir menores dosis de Fe IV, lo cual añadido a la disminución de los niveles de ferritina nos indica que ha existido un aporte endógeno de hierro, o lo que es lo mismo, se ha inducido una movilización adecuada de los depósitos intracelulares de hierro, todo ello manteniendo constantes los niveles de hemoglobina plasmática.

40 Conviene mencionar además que los niveles de hepcidina en el grupo de pacientes que recibió paricalcitol, presentó una evolución similar al grupo tratado sólo con AEE, grupo que precisó de una mayor dosis de AEE. La justificación de este hecho vendría determinada por la elevación de los niveles de eritropoyetina en los pacientes que recibieron paricalcitol, ya que como se demuestra a lo largo de la presente invención, es el nivel de eritropoyetina plasmática el que induce una inhibición de la expresión de los niveles de hepcidina.

45 Por otro lado, la presencia de unos mayores niveles de Klotho en aquellos pacientes tratados con paricalcitol podría ser una nueva propiedad en el tratamiento de la anemia inflamatoria. Se ha descrito que los hematíes en los pacientes en situaciones como la ERC, ferropenia, déficit de eritropoyetina y a nivel de experimentos animales el déficit de Klotho se asocia a un proceso de muerte prematura llamada eriptosis. Se aprecia como los niveles de Klotho correlacionan de forma positiva con los niveles de hierro plasmático.

50 En el análisis comparativo, pacientes en tratamiento combinado presentaron correlación directa entre la evolución de los niveles de hierro plasmático y de Klotho, sin apreciarse esa relación en el grupo que no recibió paricalcitol.

55 El consumo de AEE mostró como el grupo en tratamiento con paricalcitol precisó menores dosis de agentes eritropoyéticos respecto al grupo sin paricalcitol para mantener niveles similares de Hb plasmática. Este efecto fue independiente de la administración de suplementos de hierro como se apreció en el estudio. La determinación de los niveles plasmáticos de eritropoyetina muestra como a lo largo del tiempo aquellos pacientes en tratamiento con paricalcitol, elevaron sus concentraciones plasmáticas. Este efecto fue también independiente a la administración de AEE y de sus dosis, pues precisamente en este grupo de pacientes las dosis administradas fueron inferiores. La explicación a este fenómeno podría estar relacionada con una menor eliminación de las concentraciones plasmáticas de eritropoyetina o lo que parece más probable con una mayor síntesis endógena de la misma.

60 La evolución de los niveles medios de Hb en el grupo de pacientes con tratamiento combinado, mostró una estabilidad de dicha molécula muy importante y nunca descrita por otros tratamientos, apreciándose una correlación inversa

importante entre el grado de variación de los valores de Hb entre los meses 0 y 3 y la variación apreciada entre los meses 3 y 6 del estudio, lo que le confiere al tratamiento con paricalcitol un efecto regulador sobre la eritropoyesis.

5 Como se puede apreciar de los resultados mostrados en la presente invención, en el grupo de pacientes que no
recibieron paricalcitol, el aumento de las dosis de hierro (entre el mes 3 y 6) no se asoció a un aumento significativo de
los niveles de Hb, ni a un aumento del IST, es más, por los resultados obtenidos el aumento de dosis de AEE y el
10 consiguiente aumento de los niveles de eritropoyetina en plasma, podrían no asociarse a una mejor respuesta sobre la
Hb, incluso parece que podría derivar en peores niveles de hemoglobina, por lo que el tratamiento de la anemia en este
grupo de pacientes se encuentra limitado por la menor eficacia de su tratamiento. Por el contrario, la utilización del
paricalcitol se asoció a una mejor utilización del hierro, una elevación de los niveles de eritropoyetina y una respuesta
adecuada a la misma.

15 En resumen, las propiedades antiinflamatorias, junto con el aumento de niveles de eritropoyetina en los pacientes que
reciben paricalcitol, confieren a éste un interesante papel como terapia coadyuvante en pacientes con anemia de
características inflamatorias, como consecuencia de una mejor utilización del hierro y de la disminución de necesidades
de agentes eritropoyéticos.

REIVINDICACIONES

1. Paricalcitol para uso en un método para el tratamiento de la anemia inflamatoria, en la que la dosis de paricalcitol a administrar está comprendida entre 5-10 µg/semana.
- 5 2. Paricalcitol para uso, según la reivindicación 1, donde la dosis de paricalcitol a administrar es de 1 µg/día.
3. Paricalcitol para uso, según la reivindicación 1, donde la dosis de paricalcitol a administrar es de 5 µg dos veces a la semana.
4. Paricalcitol para uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con al menos un agente estimulador de la eritropoyesis, donde el agente estimulador de la eritropoyesis se selecciona de entre epoetina beta y/o Activador Continuo del Receptor de Eritropoyetina (CERA).
- 10 5. Composición farmacéutica que comprende paricalcitol con al menos un compuesto seleccionado entre epoetina beta y/o Activador Continuo del Receptor de Eritropoyetina (CERA) y junto con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, para uso en un método para el tratamiento de la anemia inflamatoria, en la que la dosis de paricalcitol a administrar está comprendida entre 5-10 µg/semana.
- 15 6. Composición farmacéutica para uso, según la reivindicación 5, caracterizada por que la dosis de paricalcitol es de 1 µg/día.
7. Composición farmacéutica para uso, según la reivindicación 5, caracterizada por que la dosis de paricalcitol es de 5 µg dos veces a la semana.

Figura 1

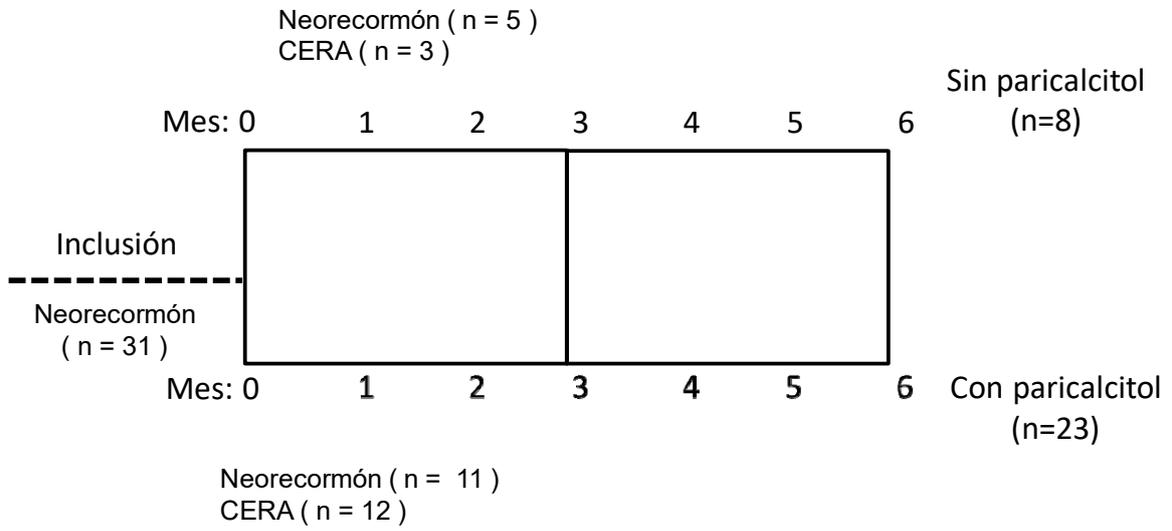


Figura 2

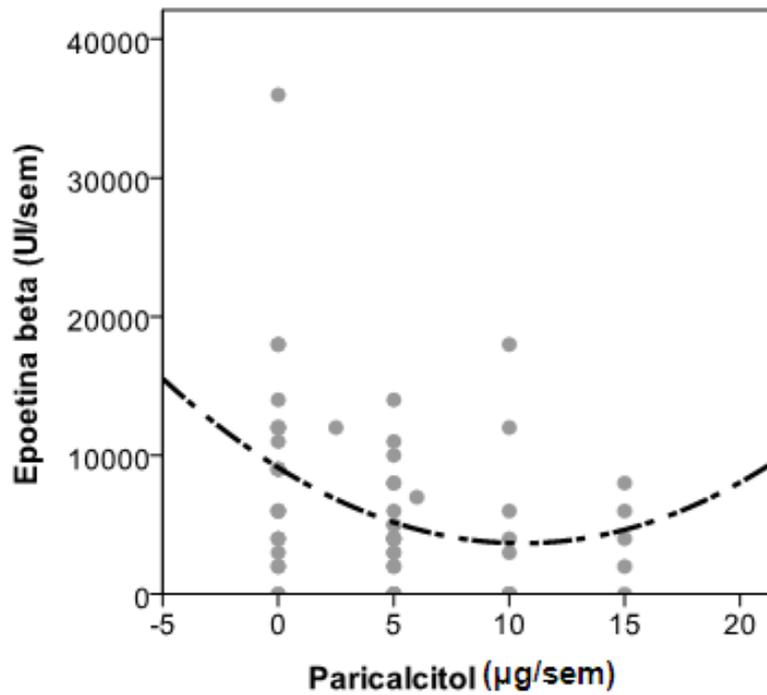


Figura 3

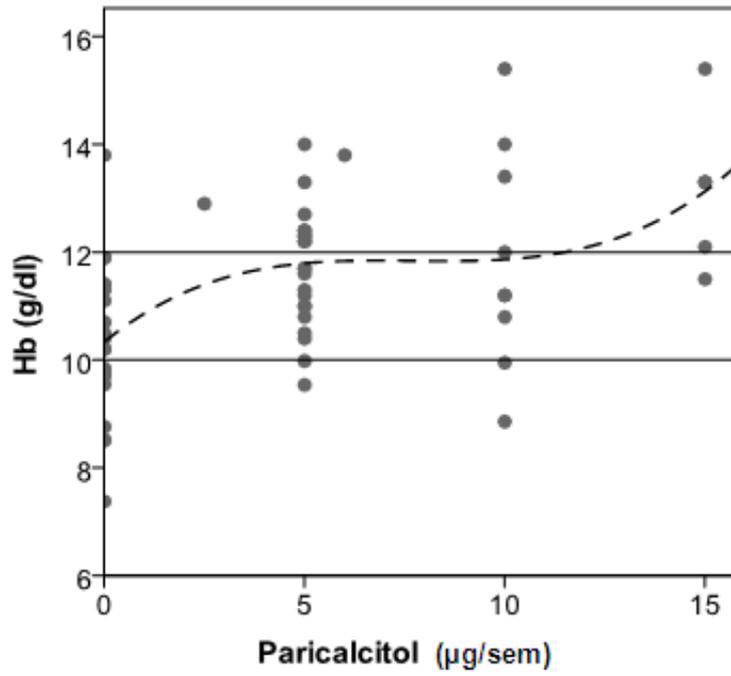


Figura 4

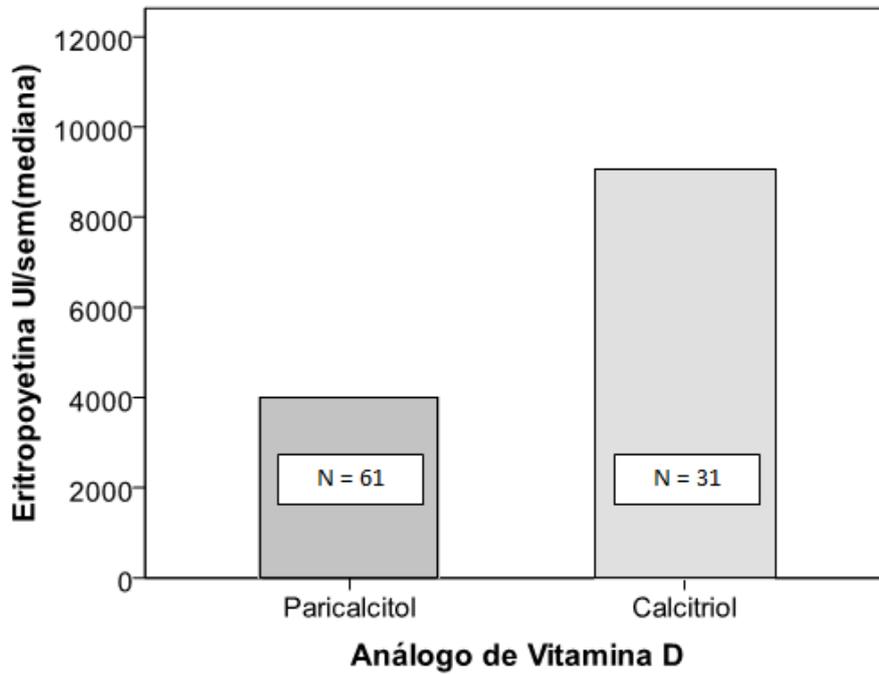


Figura 5

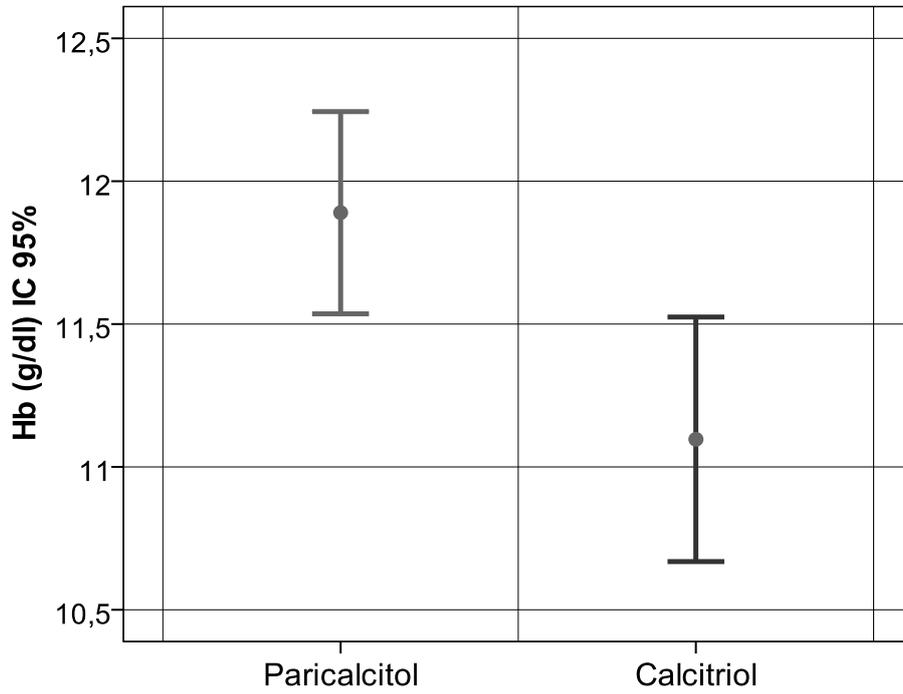


Figura 6

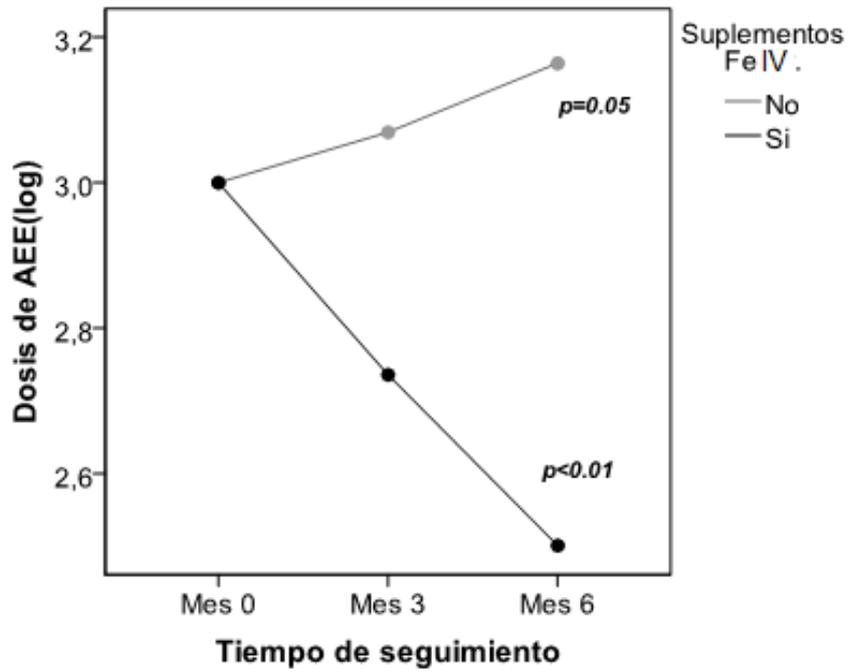


Figura 7

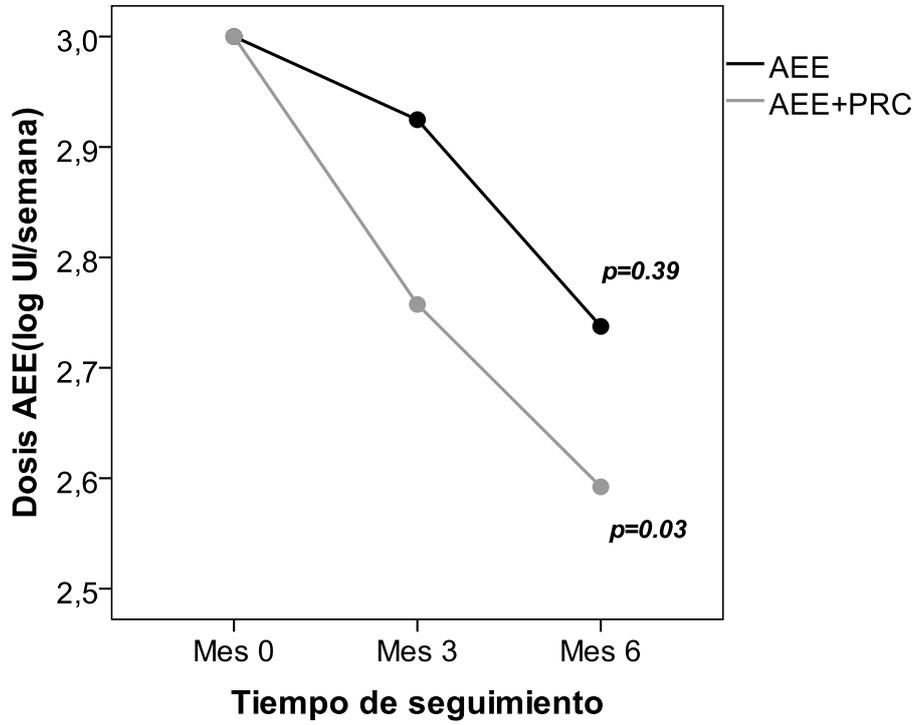


Figura 8

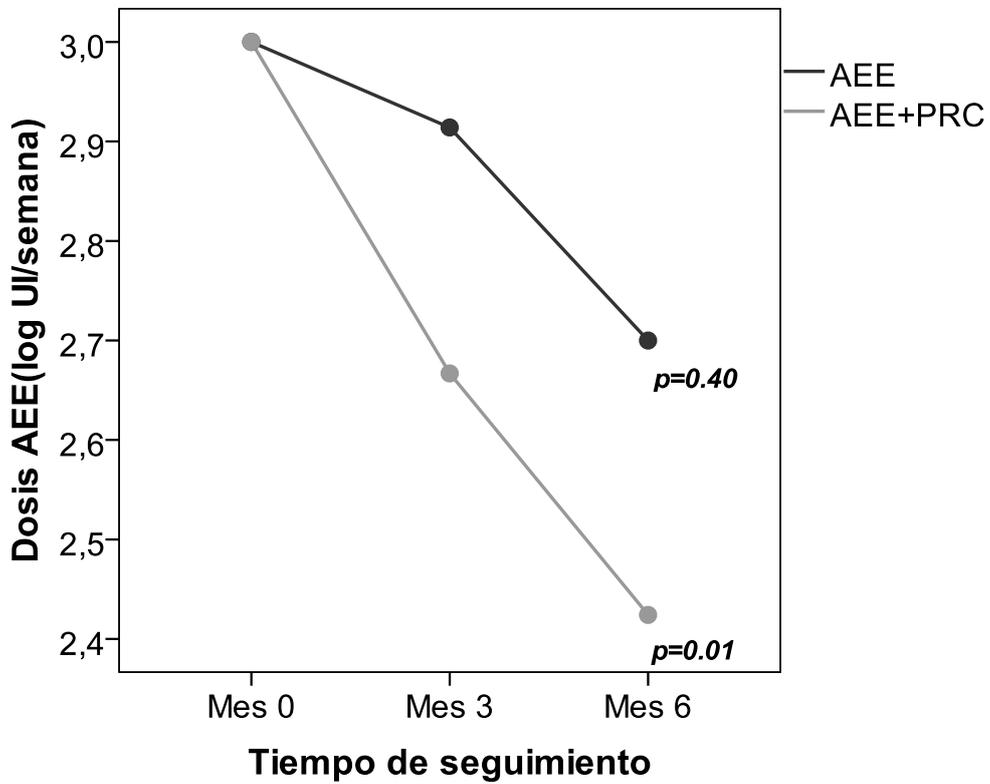


Figura 9

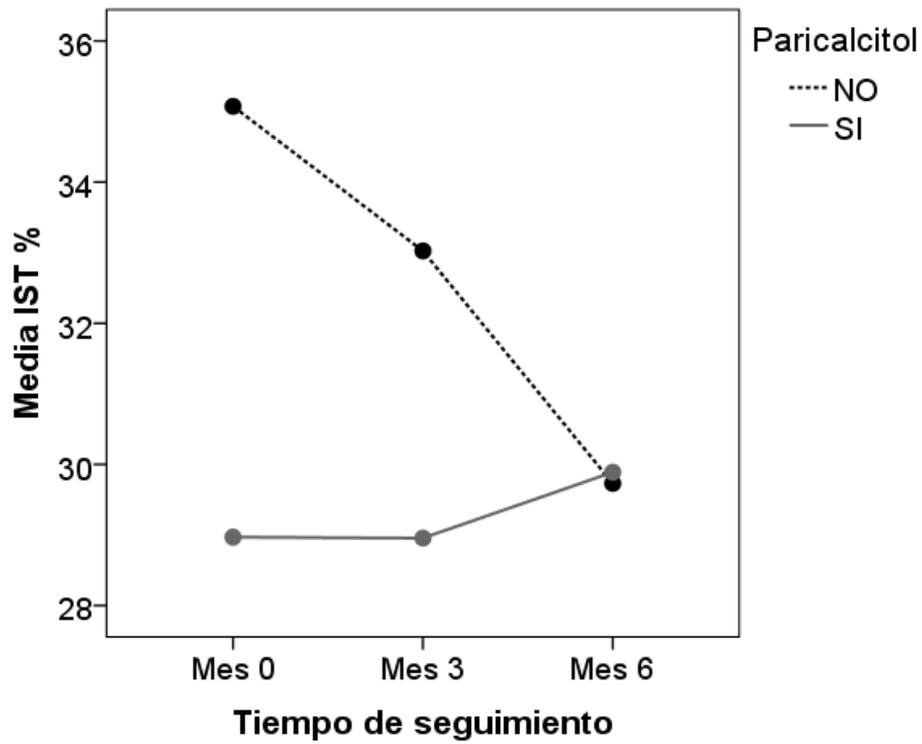


Figura 10

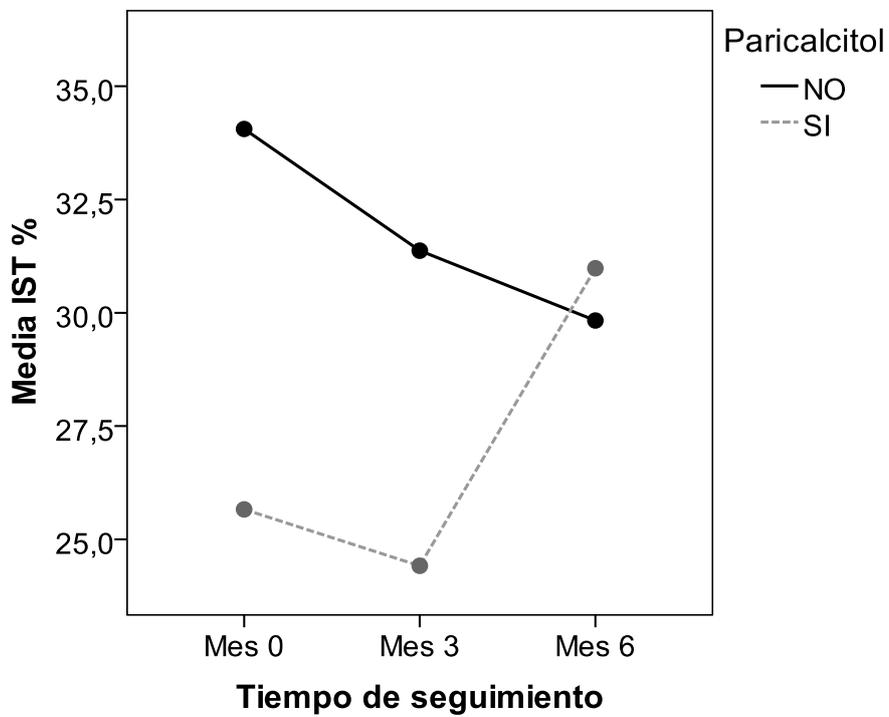


Figura 11

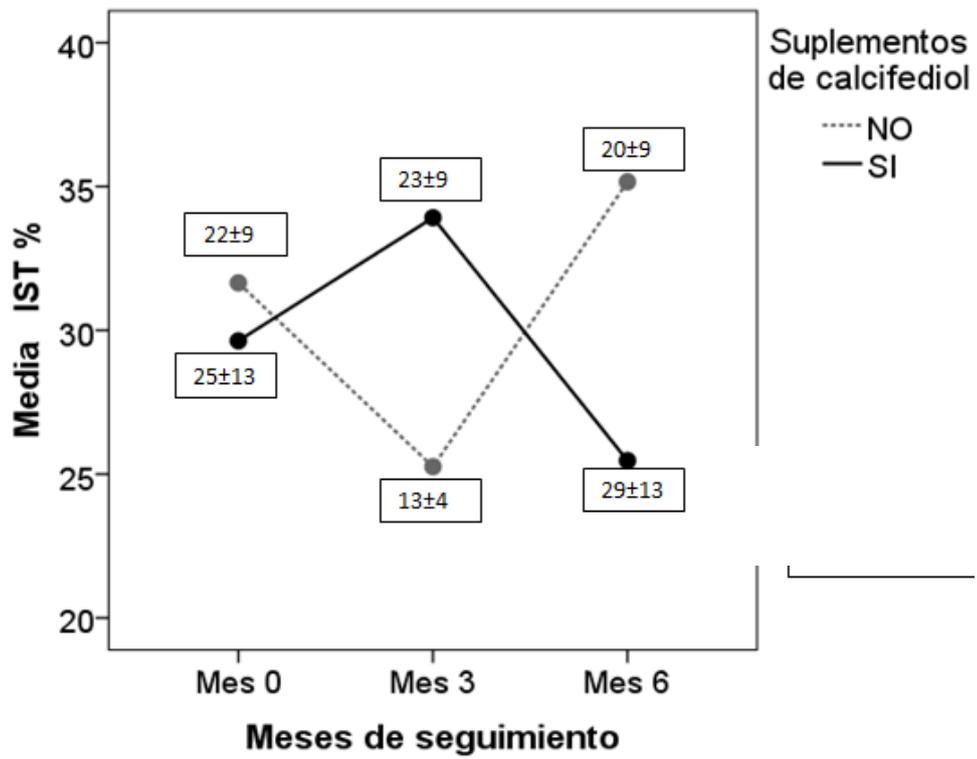


Figura 12

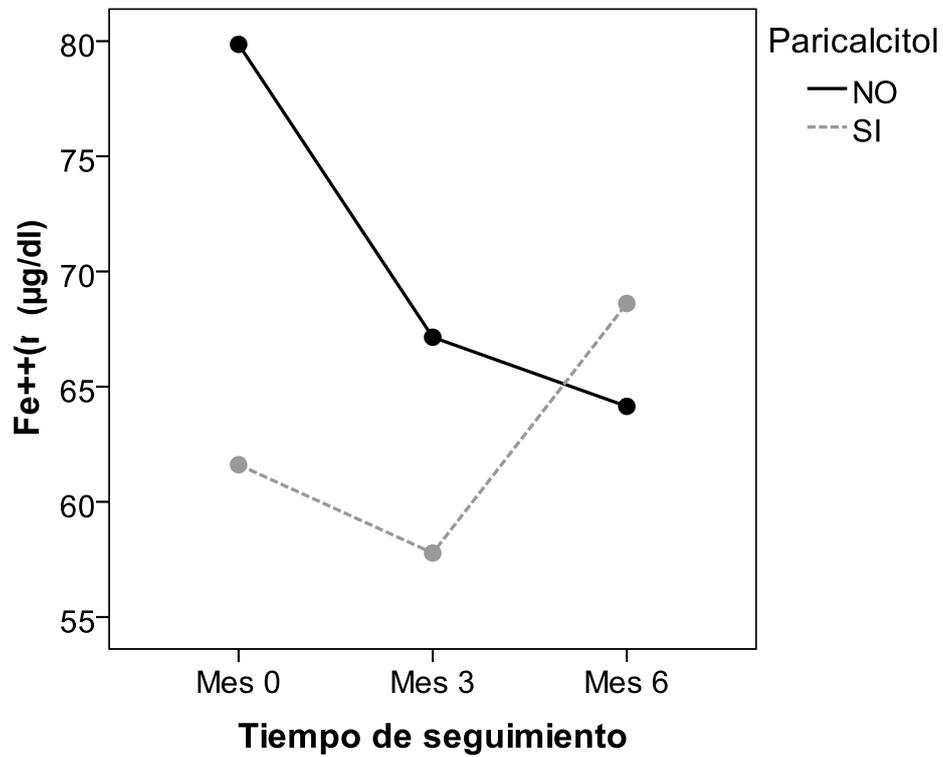


Figura 13

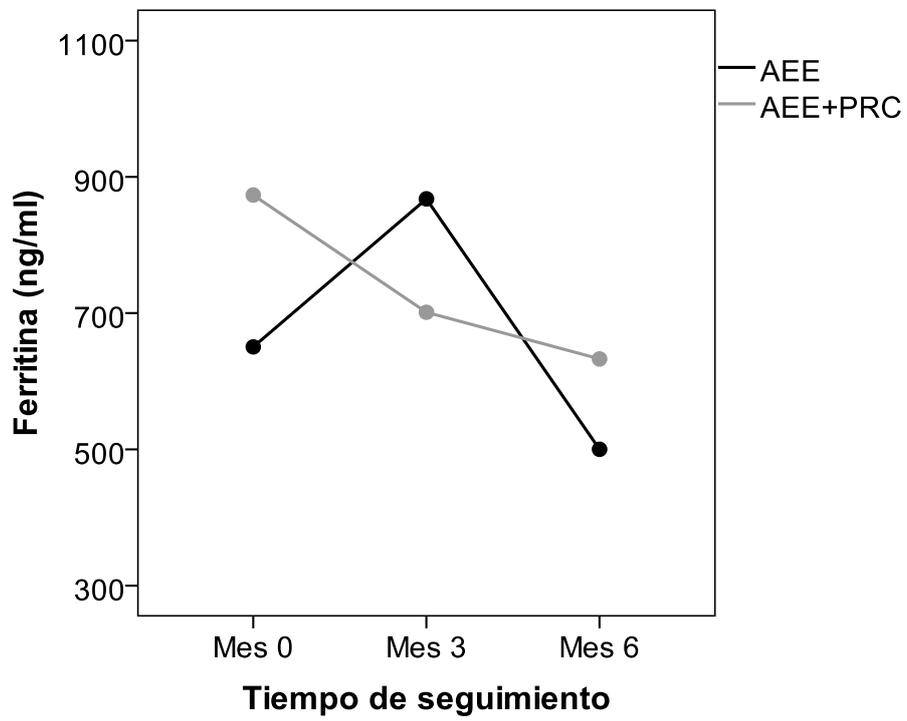


Figura 14

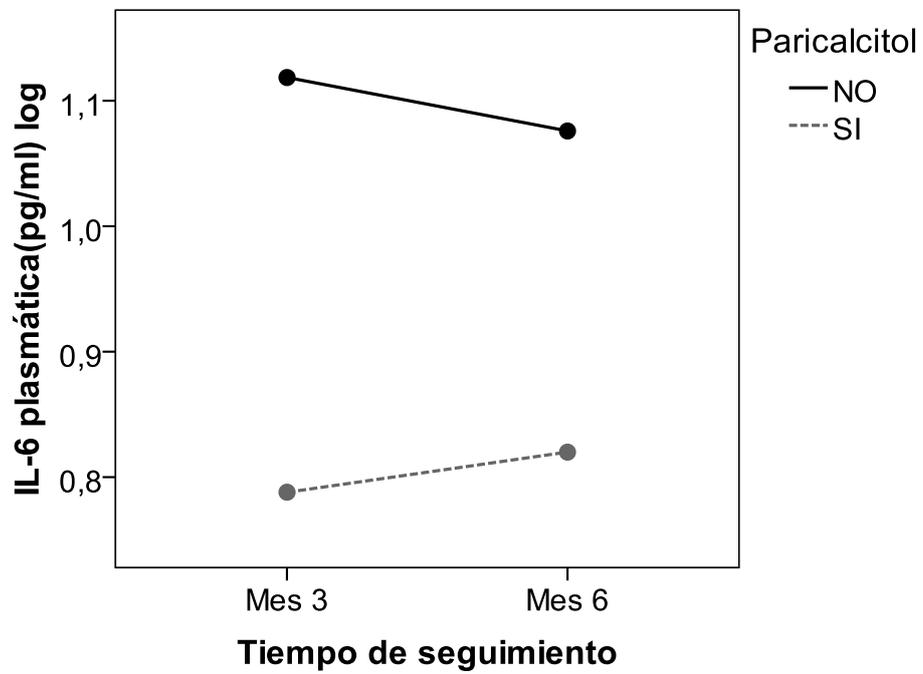


Figura 15

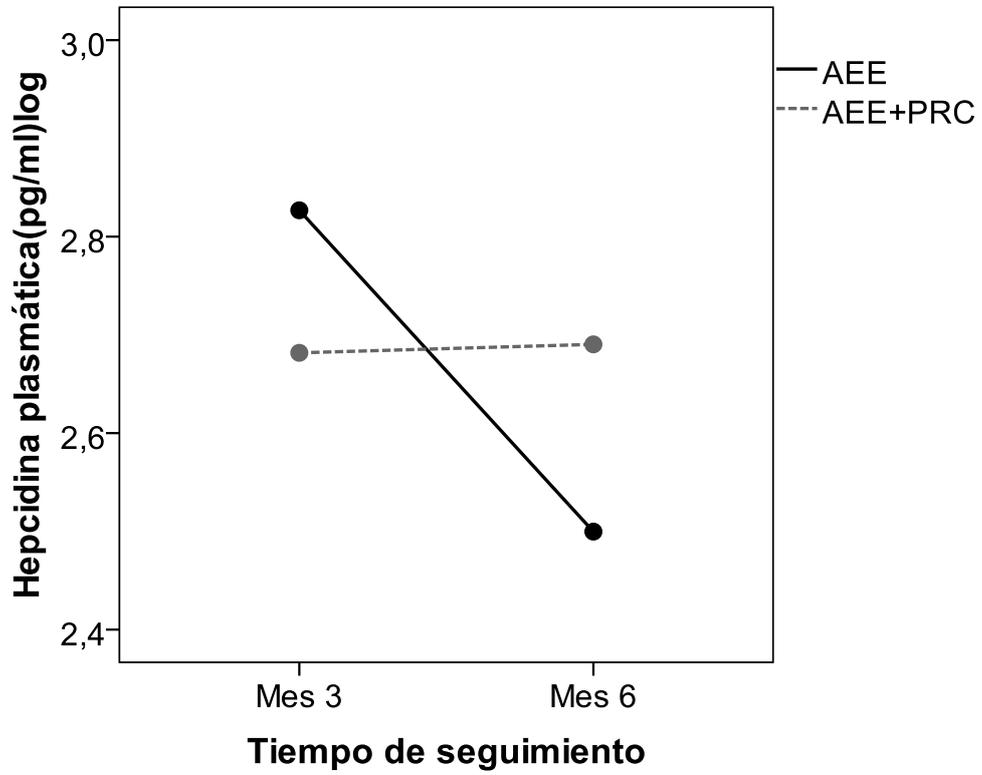


Figura 16

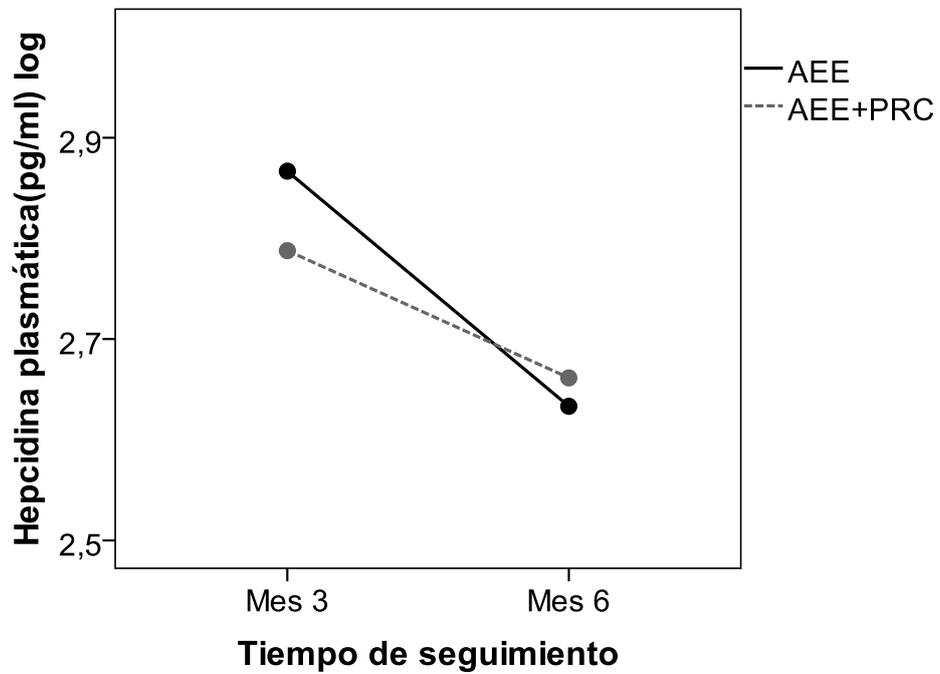


Figura 17

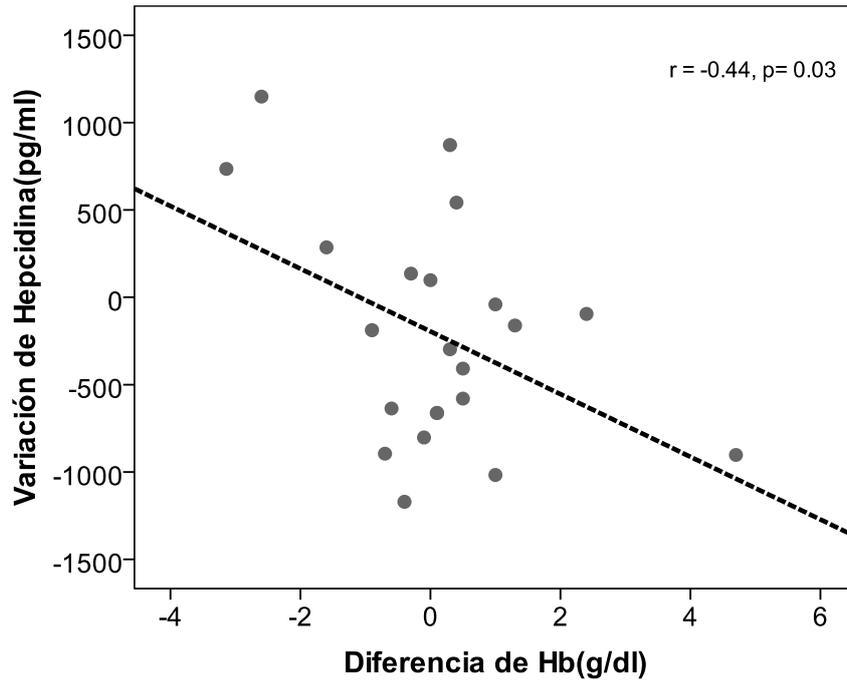


Figura 18

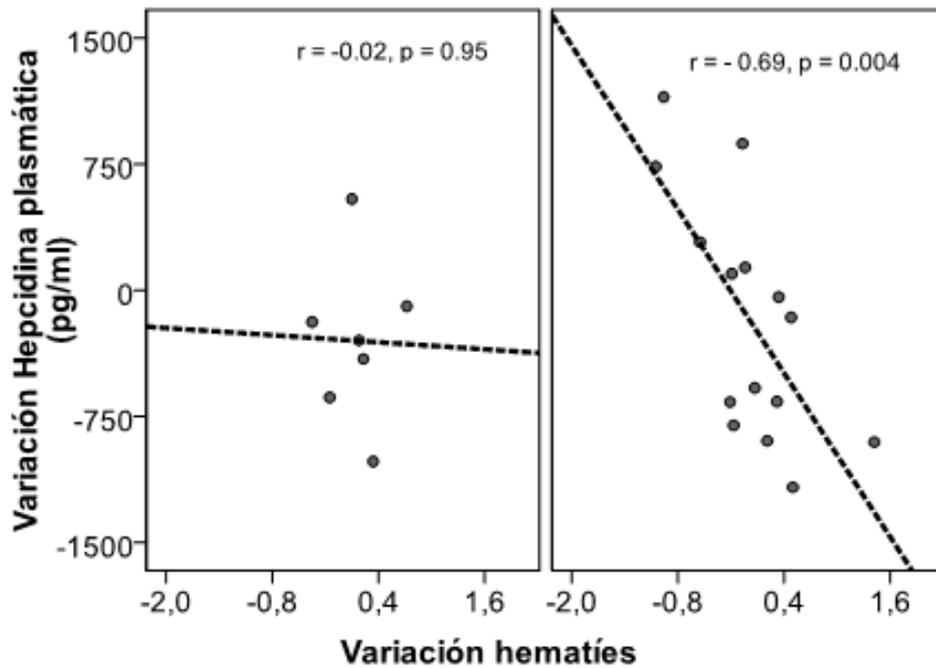


Figura 19

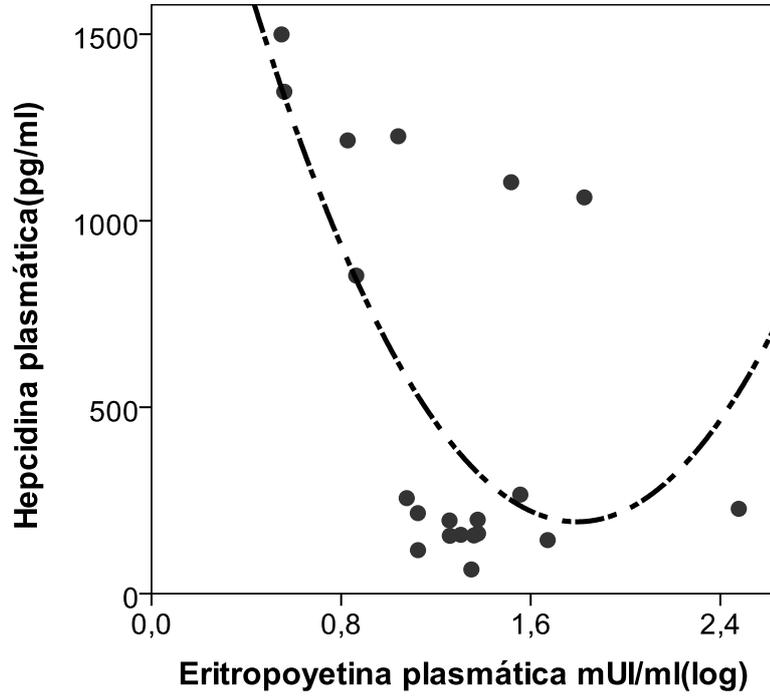


Figura 20

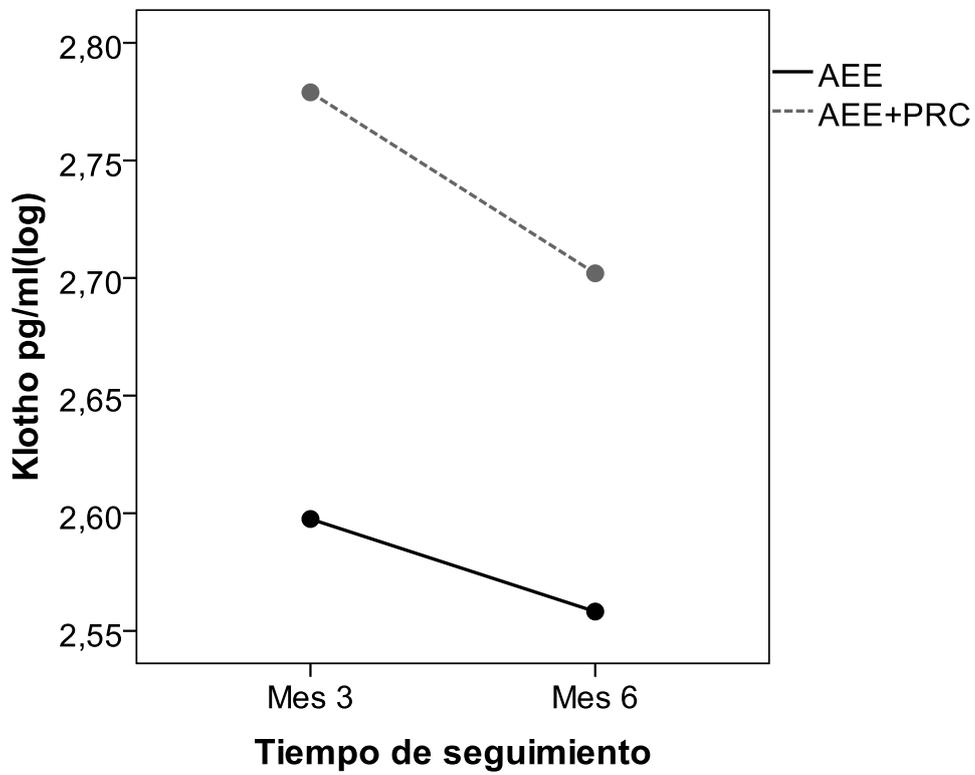


Figura 21

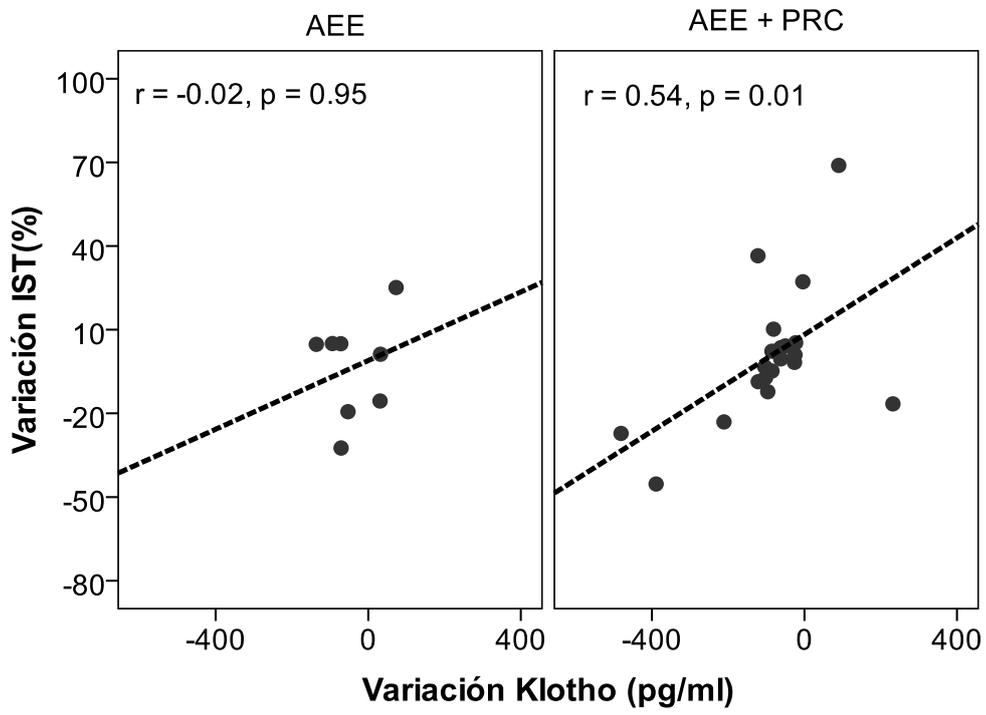


Figura 22

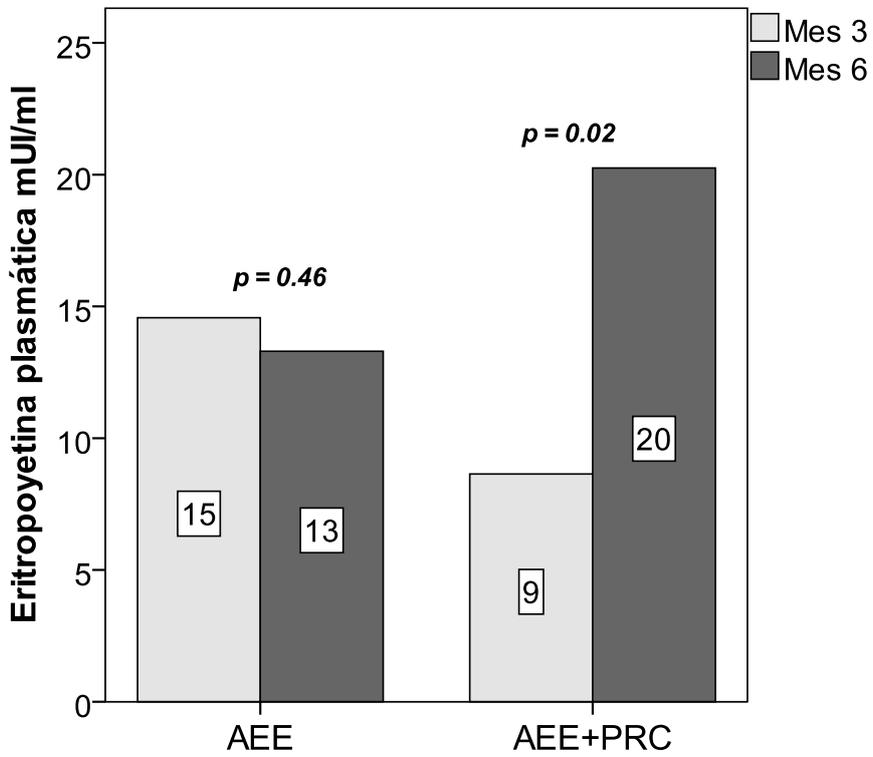


Figura 23

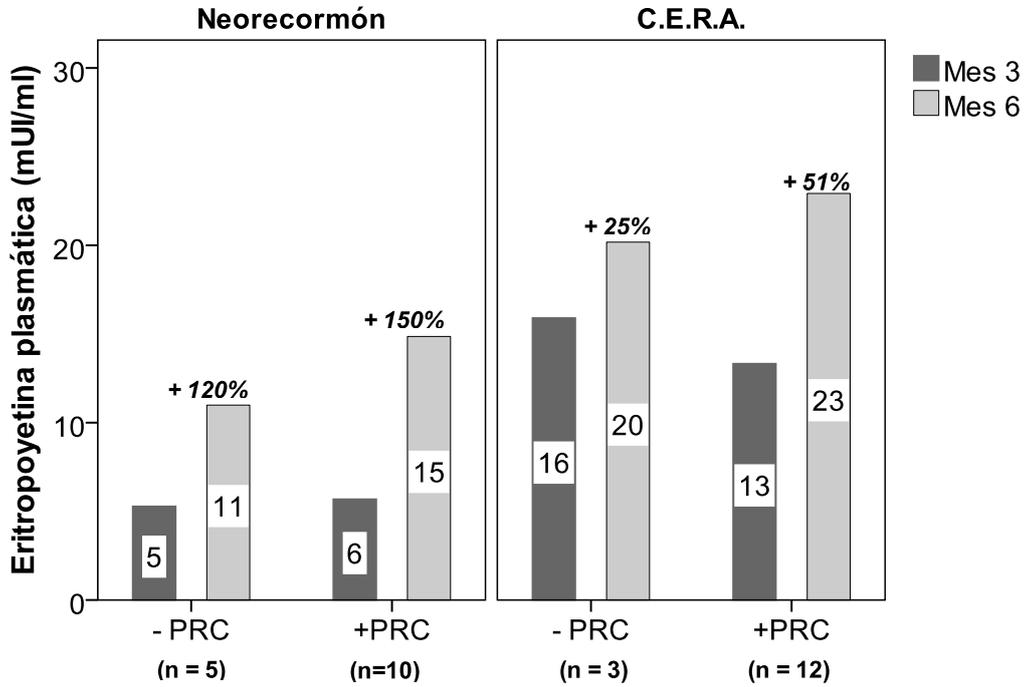


Figura 24

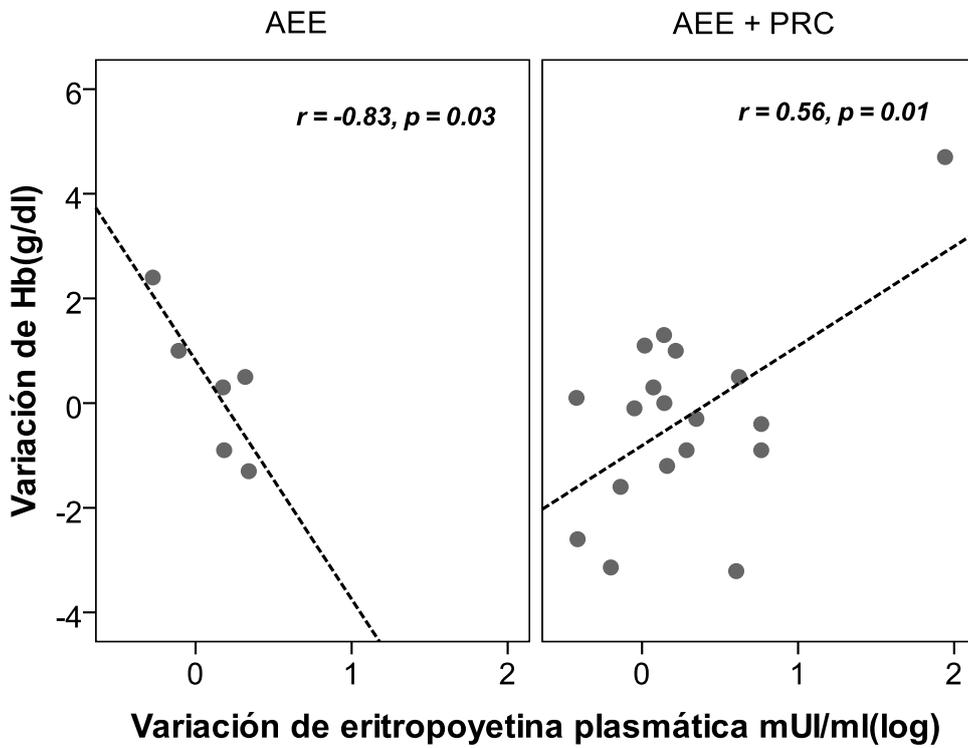


Figura 25

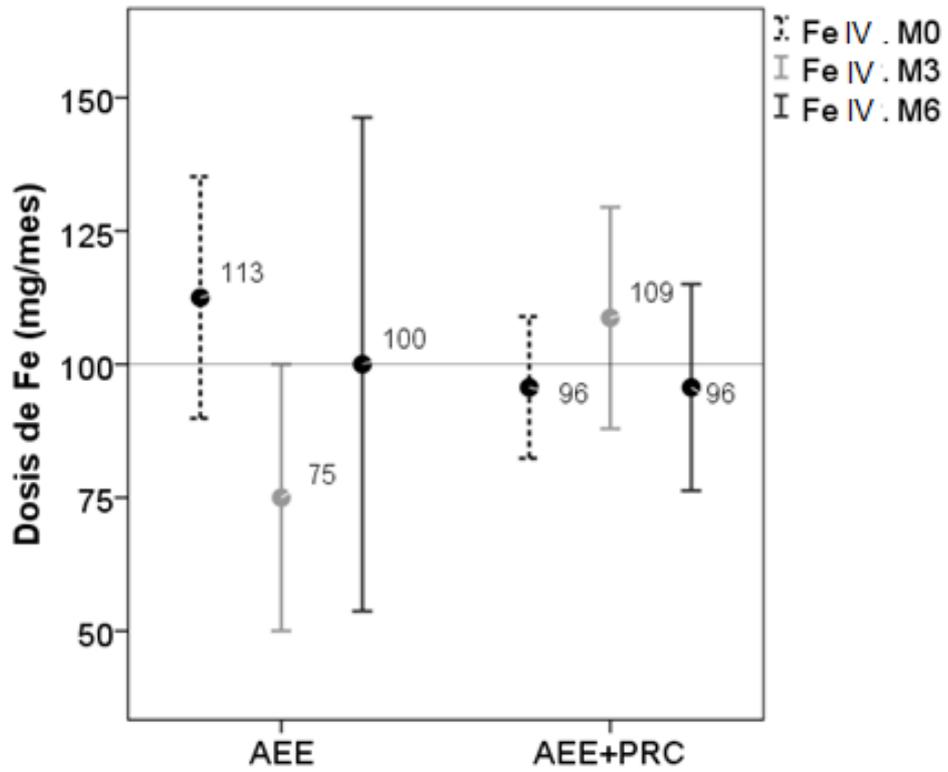


Figura 26

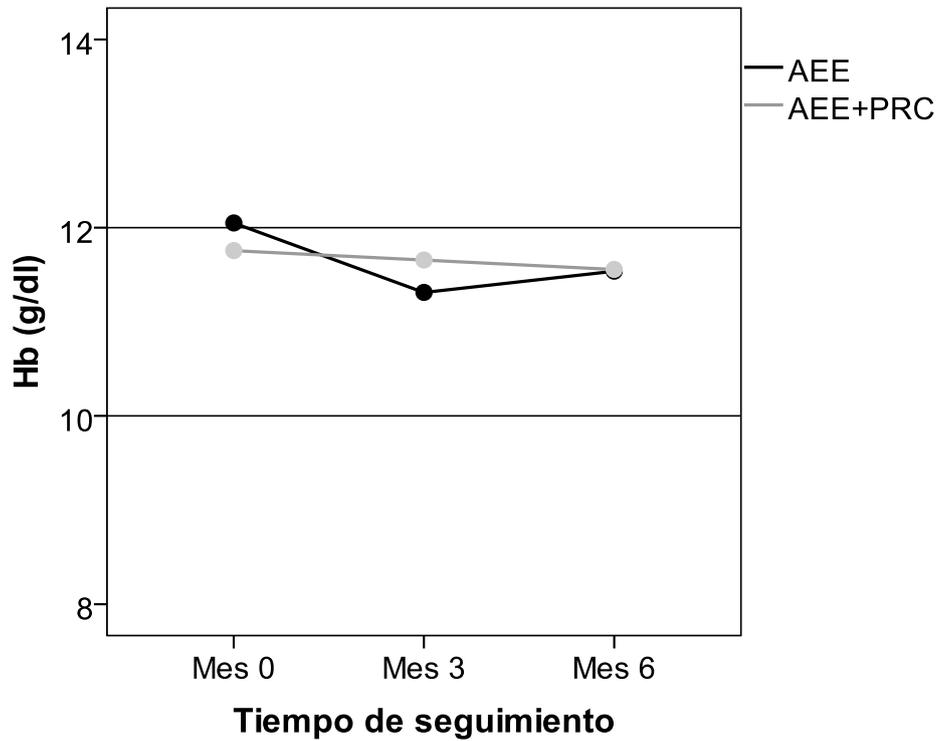
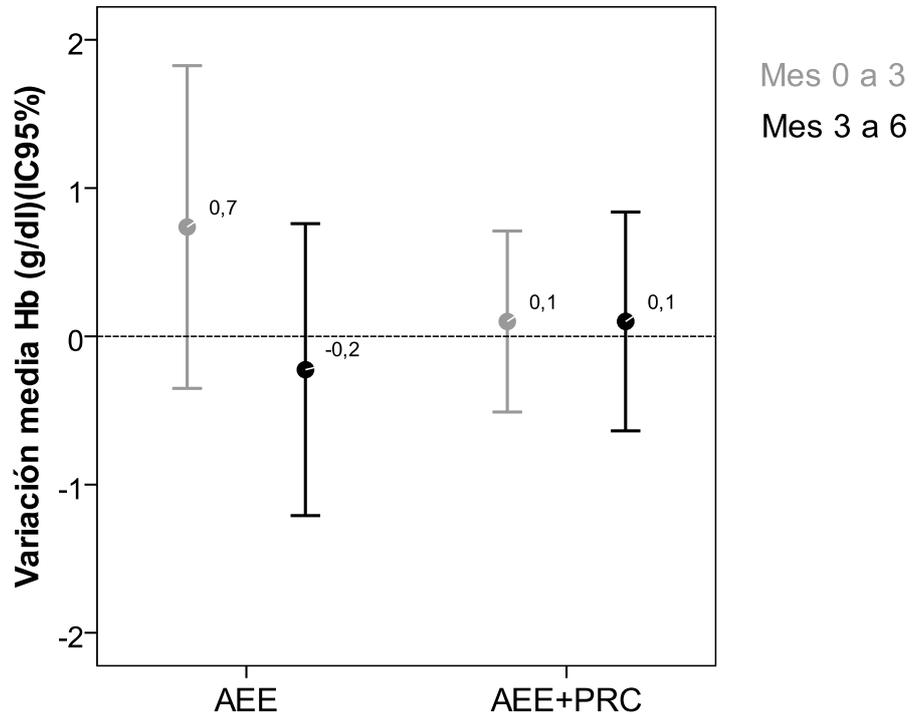


Figura 27



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- **CAPUANO A. et al.** *J Nephrol*, 2009, vol. 22, 59-68 [0006]
- **ALBITAR S et al.** *Nephrol Dial Transplant*, 1997, vol. 12, 514-8 [0006] [0008]
- **SHUJA SB et al.** *AdvPerit Dial*, 2003, vol. 19, 231-5 [0006] [0008]
- **GOICOCHEA M et al.** *Nephron*, 1998, vol. 78, 23-7 [0006]
- **GOICOCHEA et al.** *Nephron.*, 1998, vol. 78, 23-7 [0008]
- **SHUJA S.B. et al.** *ASAIO Journal*, 2003, vol. 49 (2), 194 [0009]
- **RICCIO E et al.** *50th ERA-EDTA Congress*, May 2013 [0011]
- **RICCIO E. et al.** *ERA-EDTA 50TH Congress*, May 2013 [0012]
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 131918-61-1 [0016]
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 113427-24-0 [0020]
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 122312-54-3 [0020]
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 0261356-80-3 [0020]
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 0604802-70-2 [0020]
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 11096-26-7 [0020]
- Continuous erythropoietin receptor activator. *Mircera* [0020]
- **GARCIA-YEBENESL et al.** *NeurochemInt.*, December 2012, vol. 61, 1364-9 [0092]
- **GUJJA P et al.** *J Am Coll Cardiol.*, September 2010, vol. 56, 1001-12 [0092]