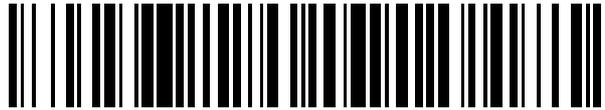


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 121**

51 Int. Cl.:

G16H 50/80 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2006 PCT/US2006/037387**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2007 WO07035958**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2006 E 06815414 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 1940285**

54 Título: **Método, aparato y software para la identificación de respondedores en un entorno clínico**

30 Prioridad:

23.09.2005 US 719896 P

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

04.03.2020

73 Titular/es:

**ACORDA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
420 Saw Mill River Road
Ardsley, NY 10502, US**

72 Inventor/es:

**COHEN, RON;
BLIGHT, ANDREW R. y
MARINUCCI, LAWRENCE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 746 121 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

Método, aparato y software para la identificación de respondedores en un entorno clínico

5 FONDO

5 [0001] Los investigadores clínicos tienen el problema continuo de no poder predecir o planificar con precisión los
 10 ensayos futuros, y no pueden recuperar ni aprender de los ensayos clínicos fallidos. Hay muchas razones para esto.
 15 Primero, las mediciones funcionales de sujetos de ensayos clínicos con ciertos tipos de afecciones, como EM y otras
 dolencias, pueden variar de manera extensa y aleatoria con el tiempo. Esto es problemático, porque si estas
 mediciones se van a utilizar como medidas de resultado del tratamiento, la variabilidad espontánea puede oscurecer
 los efectos relacionados con el tratamiento. Esta interferencia entre cambios espontáneos e inducidos puede ser
 particularmente problemática en condiciones en las que solo un subconjunto de sujetos de prueba responde al
 tratamiento. En estas condiciones, los no respondedores pueden diluir el efecto del tratamiento en los sujetos sensibles
 además de la contaminación de la variabilidad espontánea.

20 [0002] Por otra parte, los ensayos clínicos también con frecuencia se basan en sólo unas pocas mediciones,
 intermitentes en las visitas clínicas ampliamente espaciadas. Estas pocas mediciones de muestra no representarán
 adecuadamente el rango completo de variación de la variable de resultado, ya sea durante el período de comparación
 inicial o durante el período de tratamiento. Cuando la magnitud de la variabilidad espontánea de la población es grande
 en comparación con el efecto del tratamiento esperado en el individuo, puede ser difícil determinar la presencia de
 25 respuesta al tratamiento en función de la diferencia promedio entre los períodos de referencia y de tratamiento. Un
 solo valor periférico grande en una dirección u otra de la media puede enmascarar una respuesta más pequeña pero
 consistente o, alternativamente, producir la impresión de una respuesta que no es realmente consistente durante el
 período de tratamiento. Por lo tanto, existe la necesidad de detectar una respuesta consistente al tratamiento a lo largo
 del tiempo sin encontrar resultados falsos de las variables mencionadas anteriormente.

30 [0003] Por tanto un objeto de la invención consiste en proporcionar un medio para detectar la verdadera respuesta,
 coherente con el tratamiento en el tiempo utilizando un pequeño número de mediciones de sobre-tratamiento y
 períodos sin tratamiento se ha ideado para proporcionar una solución para este problema.

35 [0004] Un objeto adicional de la presente invención consiste en proporcionar un método que implica el examen de la
 frecuencia con que los valores de medida durante el período de tratamiento están fuera de la gama de valores
 registrados durante el período sin tratamiento del ensayo.

40 [0005] El documento WO02051354A2 se refiere a un sistema y método para investigadores médicos en el
 procedimiento o intervención farmacológica, o la eficacia, seguridad, economía o uso del dispositivo, para desarrollar
 y ensayar un modelo de decisión que determine individualmente para los pacientes la probable eficacia, seguridad,
 beneficios económicos y uso de drogas o dispositivos médicos. El modelo utiliza estudios para determinar la fiabilidad
 de las mediciones, criterios de significación clínica, criterios de significación estadística, estudios de la validez interna
 de las evaluaciones de los pacientes en condiciones controladas con placebo doble ciego y no controladas con placebo
 no doble ciego, métodos de confirmar las predicciones del modelo de ensayo clínico, y estudios de predicciones a
 largo plazo del estado de salud a partir de mediciones de resultados, y ensayos clínicos u otros diseños de
 45 investigación médica, para identificar la respuesta de cada individuo al tratamiento.

50 [0006] El documento US2005075832A1 se refiere a un sistema y método de análisis continuo de datos de ensayos
 de un ensayo clínico en curso. Se realiza un análisis estadístico en una base de datos de prueba que contiene datos
 de prueba del sujeto. Si el resultado del análisis estadístico no excede un valor umbral predeterminado, entonces el
 análisis estadístico se repite mientras el ensayo clínico está en curso. En un ensayo clínico cegado, se genera una
 base de datos agrupada a partir de la base de datos del ensayo y una base de datos cegadora antes de realizar el
 análisis estadístico. La base de datos agrupada agrupa los datos del ensayo sujeto según los grupos de estudio.

SUMARIO DE LA INVENCION

55 [0007] La presente invención se define por las reivindicaciones independientes, con características opcionales de
 realizaciones específicas descritas en las reivindicaciones dependientes.

60 [0008] Esta invención se refiere a una aplicación de método, aparato, y el software de ordenador que se puede utilizar
 para analizar efecto terapéutico de un tratamiento de los pacientes en un entorno clínico.

[0009] Más específicamente, la presente invención se puede utilizar para analizar la respuesta de los pacientes en un
 entorno clínico para muchos tipos diferentes de afecciones, incluyendo, pero no limitado a, trastornos neurológicos
 tales como esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, la enfermedad de Alzheimer y ELA.

65 [0010] Un aspecto de la presente descripción se refiere a un método, aparato y programa de software para el análisis
 de datos de tratamiento de pacientes clínicos con el fin de predecir futuros ensayos clínicos.

[0011] Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un método, aparato y programa de software para el análisis de datos de tratamiento de pacientes clínicos con el fin de obtener valor de los ensayos clínicos terminados, independientemente del resultado de la prueba particular.

[0012] Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un método, aparato y programa de software para la selección de individuos en base a la capacidad de respuesta a un tratamiento. El método comprende identificar una pluralidad de individuos; administrando una prueba a cada individuo antes de un período de tratamiento; administrar un tratamiento a una o más de las personas durante el período de tratamiento; administrar la prueba una pluralidad de veces a cada individuo durante el período de tratamiento; y seleccionar uno o más individuos, en donde los individuos seleccionados exhiben un rendimiento mejorado durante la mayoría de las pruebas administradas durante el período de tratamiento en comparación con la prueba administrada antes del período de tratamiento. En ciertos aspectos, el método puede comprender además administrar la prueba a cada individuo después del período de tratamiento, en donde los individuos seleccionados exhiben además un rendimiento mejorado durante la mayoría de las pruebas administradas durante el período de tratamiento en comparación con la prueba administrada después del período de tratamiento.

[0013] Un aspecto adicional se refiere a un método de selección de individuos basado en la capacidad de respuesta a un tratamiento, comprendiendo el método la identificación de una pluralidad de individuos; administrar una prueba a cada individuo antes de un período de tratamiento; administrar un tratamiento a una o más de las personas durante el período de tratamiento; administrar la prueba una pluralidad de veces a cada individuo durante el período de tratamiento; administrar la prueba a cada individuo después del período de tratamiento; y seleccionando uno o más individuos, en donde los individuos seleccionados exhiben un rendimiento mejorado durante la mayoría de las pruebas administradas durante el período de tratamiento en comparación con el mejor rendimiento de la prueba administrada antes del período de tratamiento y la prueba administrada después del período de tratamiento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0014]

Figura 1 es un diagrama de flujo ejemplar que muestra una forma en la que el proceso inventivo puede presentarse en una realización asistida por computadora para que los datos de tratamiento de un ensayo clínico de un número dado de pacientes puedan analizarse para determinar los respondedores en el mismo; **Figura 2** es un diagrama de flujo ejemplar que muestra una forma en la que la generación de distribución de probabilidad del proceso inventivo puede presentarse en una realización asistida por computadora para ofrecer una línea de base comparativa contra los valores del respondedor; **Figura 3** es un diagrama de bloques de nivel de sistema generalizado de un sistema ejemplar que emplea el proceso inventivo descrito en este documento; y **Figuras 4 (a) - 4 (d)** son histogramas y gráficos de distribución de poblaciones de respondedores y no respondedores que se muestran en el contexto de una utilización ilustrativa de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0015] Antes de describir las presentes composiciones y métodos, se ha de entender que esta invención no se limita a las moléculas, composiciones, metodologías o protocolos descritos particulares, ya que estos pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en la descripción tiene el propósito de describir únicamente las versiones o realizaciones particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

[0016] Los términos utilizados en este documento tienen significados reconocidos y conocidos por los expertos en la técnica, sin embargo, por conveniencia e integridad, términos particulares y sus significados se exponen a continuación.

[0017] También hay que señalar que, como se usa aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el", y "la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen los mismos significados que los entendidos comúnmente por un experto en la materia. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en este documento se puede usar en la práctica o prueba de las realizaciones de la presente invención, ahora se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en este documento se incorporan por referencia. Nada en este documento debe interpretarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a anteceder dicha divulgación en virtud de la invención anterior.

[0018] "Software" significa todas las formas de código ejecutable por vía electrónica, con independencia de la lengua empleada para la codificación, la arquitectura específica del sistema codificado, y con independencia del medio de almacenamiento utilizado (disco, descarga, ASP, etc.).

[0019] Los términos "paciente" y "sujeto" significan todos los animales incluyendo seres humanos. Los ejemplos de pacientes o sujetos incluyen humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas, ratas, cerdos, etc.

[0020] Por lo tanto, un aspecto de la invención se refiere a un proceso para proporcionar que la frecuencia mencionada anteriormente se compare entre los grupos de tratamiento y control, así como con las predicciones de un modelo informático simple basado en la generación de números aleatorios. Por lo tanto, si hay mediciones j realizadas durante el tratamiento y k mediciones realizadas durante el período sin tratamiento, se puede generar un modelo de computadora que predecirá la frecuencia con la que un subconjunto dado de las mediciones j excederá el mayor de las mediciones sin tratamiento k . Esto se efectúa usando el método y el programa de computadora de la presente invención para generar miles de cadenas de números aleatorios $j + k$ dentro de un rango preestablecido y ensayando la frecuencia con la cual los números en el conjunto j exceden todos los números en el conjunto k . En el transcurso de miles de iteraciones, será posible determinar la probabilidad de que 1,2,3... j del conjunto j excederá todos los k establecidos dentro de cualquier iteración.

[0021] A modo de sólo un ejemplo, cuando j y k son números enteros pequeños (por ejemplo, >3 , <8), habrá una probabilidad relativamente alta de que solo (o al menos) uno del conjunto j supera el máximo del conjunto k , pero la probabilidad disminuirá rápidamente para números más altos del conjunto j , con la menor probabilidad de que todos los números en el conjunto j sean más altos que el máximo del conjunto k . Como tal, el modelo podrá generar una distribución de probabilidad para la cantidad de mediciones j en tratamiento que probablemente excedan el máximo de las mediciones sin tratamiento k . Los datos de los ensayos clínicos para cada sujeto individual o paciente P pueden examinarse directamente para determinar el número de mediciones en tratamiento que exceden la medición máxima sin tratamiento. La distribución del número de mediciones j que exceden la medición máxima k para individuos en el grupo tratado puede compararse con una distribución similar para el grupo tratado con placebo u otro grupo de comparación.

[0022] Las diferencias en la distribución deberían estar presentes para los números más altos de mediciones j que exceden la medición k máxima. Estas diferencias permiten establecer un criterio adecuado para el número mínimo de valores de j que exceden el valor máximo de k que representa una alta probabilidad de una respuesta al tratamiento, basado en una clara separación de probabilidad en la parte superior del rango. Un criterio de trabajo sería que una respuesta al tratamiento es probable cuando la mayoría de las mediciones de j excedan la medición máxima de k , bajo la condición de que j y k coincidan con enteros pequeños (más o menos uno). La probabilidad de que la mayoría de los valores de j estén por encima del rango de los valores de k debería ser baja en función de la variabilidad aleatoria.

[0023] De manera similar, los datos de ensayos clínicos también pueden ser en comparación con la distribución de probabilidad del modelo de ordenador para comprobar que la distribución de probabilidad de los datos de comparador es similar al modelo de número aleatorio y que no hay una desviación profunda de las predicciones del modelo que indicaría un efecto relacionado con el período de tratamiento que fue independiente del tratamiento.

[0024] Una vez que el criterio para la respuesta puede ser establecida mediante la comparación de las distribuciones tratadas y de comparación, a continuación, en estudios posteriores este criterio se puede utilizar para identificar el número de personas que parecen responder al tratamiento en los grupos activamente tratados y de comparador o tratados con placebo y la importancia de las diferencias en la tasa de respuesta pueden determinarse mediante pruebas estadísticas sencillas de esas frecuencias. Cuando se configura como tal, las características de la respuesta al tratamiento del grupo de respuesta también se pueden examinar, sin diluir por la población que no responde. Sin embargo, como se puede apreciar, las descripciones anteriores con respecto a detalles tales como los comparadores específicos empleados, el número y tipo de pruebas empleadas, el número o pacientes, el número de tratamientos con y sin tratamiento pueden modificarse para adaptarse a necesidades particulares del clínico y la afección específica y/o fármaco que se examina.

[0025] Por lo tanto, como se ve en un aspecto a modo de ejemplo de la divulgación, el aspecto más amplio de la invención puede ser detallado como que comprende un método, un método de una instancia o ejecutado en un aparato electrónico tal como un ordenador, y/o un medio legible por ordenador ejecutando los siguientes pasos de: identificar una pluralidad de registros relacionados con pacientes en una base de datos clínica, comprendiendo dichos registros mediciones para pacientes relacionadas con pruebas administradas durante un período de no tratamiento y un período de tratamiento; identificar al menos una prueba en dicha pluralidad de registros relacionados con mediciones de cada individuo durante un período sin tratamiento; identificar al menos una prueba en dicha pluralidad de registros relacionados con mediciones de cada individuo durante un período de tratamiento; identificar una medida de referencia de cada individuo durante dicho período sin tratamiento; realizar una distribución estadística en dicha pluralidad de registros para identificar la probabilidad de que dichas mediciones en tratamiento y sin tratamiento excedan dicha línea de base para comparar dichas mediciones con dicha línea de base; y seleccionando uno o más individuos ("respondedores"), en donde los individuos seleccionados exhiben un rendimiento mejorado durante la mayoría de las pruebas administradas durante el período de tratamiento en comparación con una respuesta mejor (por ejemplo, más rápida, más fuerte, etc.) de la prueba administrada en el período sin tratamiento. Sin embargo, como se puede apreciar, la invención puede tomar la forma de un medio legible por computadora para ejecutar los pasos detallados anteriormente, o alternativamente, puede comprender un sistema basado en computadora para seleccionar individuos basados en la respuesta a un tratamiento, que comprende:

5 un módulo de memoria para almacenar mediciones de pacientes, y para almacenar al menos un primer conjunto de instrucciones relacionadas con la entrada y análisis de dichas mediciones de pacientes, y un segundo conjunto de instrucciones para emitir información de respuesta de dichas mediciones de pacientes; una unidad central de procesamiento para ejecutar dicho primer y segundo conjunto de instrucciones; y un módulo de salida para emitir dicha información de respuesta.

10 **[0026]** Por consiguiente, como se ve en las Figs. 1, 2 y 3, es una representación ejemplar del proceso inventivo en: un diagrama de flujo generalizado (Fig. 1) (que muestra los pasos 100 a 130, con reinicios opcionales para rediseñar o volver a realizar el proceso para restablecer resultados indeseables); un diagrama de flujo generalizado sobre un enfoque para generar una distribución estadística especializada y única (por ejemplo, el paso 114 de la Fig. 1) utilizada dentro del proceso general (por ejemplo, los pasos 100-130) en la Fig. 1; y una configuración de hardware (aparato) ejemplar (Fig. 3), sobre la cual se procesa el flujo ejemplar en las Figs. 1 y 2 son ejecutados por el software inventivo. El software inventivo para ejecutar los procesos descritos anteriormente, y para analizar los datos ingresados, genera información útil, como los datos del respondedor. El software y el proceso de la invención pueden estar incorporados en la computadora de cualquier forma de código legible, y pueden estar contenidos en cualquier medio legible por computadora, como un disco duro (ya sea basado en PC o servidor remoto), disco, CD, etc. Cuando se configura como tal, las mediciones de los pacientes P se formatean como señales que pueden recibir el aparato de la Figura 3 para que el proceso inventivo y el software puedan transformarse en salidas útiles para un usuario. Esta información emitida puede ser recibida por el aparato para ser procesada y analizada por el proceso inventivo para uso de un usuario que puede recibir las señales emitidas que se han formado mediante los pasos descritos en este documento. Como tal, el efecto técnico es tal que cuando las señales se procesan de acuerdo con lo anterior, el resultado tangible y útil es que los ensayos clínicos pueden ser mejor planificados y/o analizados por investigadores que pueden identificar a los respondedores a un tratamiento dado para una afección de casi cualquier naturaleza en formas que no estaban disponibles hasta ahora. En cualquier caso, para lograr este resultado deseable, debe enfatizarse que las figuras incluidas son meramente ilustrativas, y pueden reconfigurarse o revisarse de muchas maneras diferentes, como puede apreciar un experto en la materia.

30 **[0027]** En una aplicación de ejemplo específicas de un aspecto de la presente descripción, un método para analizar el tratamiento de una afección ilustrativa, tal como se proporciona la esclerosis múltiple. En tal ejemplo, el objetivo podría ser emplear el proceso inventivo general y el software descrito en este documento para mostrar los resultados de un estudio clínico completado, o estructurar un estudio clínico futuro que tenga como objetivo identificar a los respondedores de un grupo de pacientes que reciben un determinado tratamiento ejemplar. Al hacerlo, se pueden emplear muchos indicadores, pero en la ilustración ejemplar indicada en los *Apéndices A, B, C, D y E* adjuntos (cada uno de los cuales se incorpora explícitamente por referencia en su totalidad), tales indicadores pueden ser mediciones tan específicas como aumento de la velocidad de marcha en pacientes, o aumento del tono muscular o la fuerza muscular en pacientes.

40 **[0028]** Por lo tanto, en la afección ejemplar dada y tratamiento clínico representado en los *Apéndices A, B, C, D, y E*, típicamente sería de esperar que sólo una parte de los pacientes con EM tuvieran axones de relevancia funcional apropiados que son susceptibles a estos efectos farmacológicos, dada la patología altamente variable de la enfermedad. Sin embargo, cuando el proceso inventivo y el software se emplean de la manera descrita aquí, y como se ilustra ampliamente en las Figs. 1, 2 y 3, la metodología innovadora identifica y caracteriza el subconjunto de pacientes que responden al fármaco ejemplar fampridina.

50 **[0029]** Para este fin, la presente invención proporciona un método de selección de individuos en base a la capacidad de respuesta a un tratamiento. En un aspecto, el método comprende identificar una pluralidad de individuos; administrar una prueba a cada individuo antes de un período de tratamiento; administrar un tratamiento, que incluye, entre otros, administrar un agente terapéutico o medicamento a una o más de las personas durante el período de tratamiento; administrar la prueba una pluralidad de veces a cada individuo durante el período de tratamiento; y seleccionar uno o más individuos, en donde los individuos seleccionados exhiben un rendimiento mejorado durante la mayoría de las pruebas administradas durante el período de tratamiento en comparación con la prueba administrada antes del período de tratamiento. En ciertos aspectos, el método puede comprender además administrar la prueba a cada individuo después del período de tratamiento, en donde los individuos seleccionados exhiben además un rendimiento mejorado durante la mayoría de las pruebas administradas durante el período de tratamiento en comparación con la prueba administrada después del período de tratamiento

60 **[0030]** Es importante tener en cuenta que este aspecto selecciona sujetos que muestran un patrón de cambio que es consistente con una respuesta al tratamiento, pero no define las características completas de esa respuesta. El criterio en sí mismo no especifica la cantidad de mejora ni especifica que la mejora debe ser estable en el tiempo. Por ejemplo, una disminución progresiva en el efecto durante el transcurso del período de estudio, incluso una que resulte en velocidades más lentas que el valor máximo sin tratamiento, no sería excluida por el criterio; Como ejemplo específico, los cambios desde el valor máximo sin tratamiento de, respectivamente, + 20%, + 5%, + 1% y -30% durante el período de tratamiento doble ciego serían calificados como respuesta bajo el criterio, pero en realidad muestran un cambio promedio neto negativo para todo el período, poca estabilidad y un punto final negativo. Los análisis post-hoc de los

estudios discutidos con mayor detalle a continuación indican que podemos esperar que los respondedores definidos por la consistencia del efecto también demuestren una mayor magnitud y estabilidad del beneficio. Por lo tanto, como se indica en los *Apéndices A, B, C, D y E*, la existencia de un subconjunto de pacientes que responden consistentemente al medicamento puede ser respaldada por observaciones cuantitativas en los estudios clínicos ejemplares que se analizan a continuación.

[0031] Como se ha señalado más en la aplicación ejemplar del proceso inventivo y el software en el ensayo clínico ilustrativo descrito en los *Apéndices A, B, C, D, y E*, antes del tratamiento, los sujetos en estos dos ensayos exhibieron velocidades medias de caminata en la medición TW25 de aproximadamente 2 pies por segundo (ft/seg). Este es un déficit significativo, ya que la velocidad de caminata esperada para un individuo no afectado es de 5-6 pies/seg. Los sujetos en MS-F202 fueron seleccionados para el tiempo de caminata TW-25 en el examen de 8-60, que es equivalente a un rango de velocidad de 0,42-3,1 pies/seg. La variabilidad del estado funcional es una característica inherente de la EM, y esto se puede ver en la medición repetida de la velocidad al caminar en el transcurso de semanas o meses. En cualquiera de las tres visitas durante el período de tratamiento estable, el 15-20% de los sujetos tratados con placebo mostraron una mejora >20% con respecto a la velocidad inicial de la caminata, un umbral elegido como uno que probablemente indique un verdadero cambio en la velocidad de la caminata sobre las fluctuaciones de fondo. Una proporción mayor de los sujetos tratados con Fampridina-SR mostró tales mejoras, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, dado el tamaño de la muestra y la tasa de respuesta al placebo.

[0032] Teniendo en cuenta las a menudo grandes variaciones en función experimentadas por las personas con EM, es difícil para el sujeto o un observador capacitado separar una mejora relacionada con el tratamiento de una mejora relacionada con la enfermedad sin el elemento de consistencia en el tiempo. Por lo tanto, se podría esperar que la consistencia del beneficio sea una medida más selectiva del verdadero efecto del tratamiento que la magnitud del cambio. Sobre la base de esta justificación, las respuestas de los sujetos individuales en el ensayo EM-F202 se examinó para determinar el grado en que su velocidad de marcha mostró una mejoría durante el período de tratamiento doble ciego y volvió a los valores previos al tratamiento después de dejar el medicamento, en el seguimiento. Este examen sujeto por sujeto arrojó un subgrupo de sujetos cuyo patrón de velocidad de marcha a lo largo del tiempo parecía ser consistente con una respuesta al fármaco. Esto condujo al análisis ilustrado en la Figura 1. Esto compara los grupos tratados con placebo y Fampridina-SR con respecto al número de visitas durante el período de tratamiento doble ciego en el que la velocidad de caminata en el TW25 fue más rápida que la velocidad máxima de las cinco visitas sin tratamiento (cuatro visitas antes de la aleatorización y una visita de seguimiento después del período de tratamiento farmacológico).

[0033] El grupo tratado con placebo mostró un claro patrón de disminución exponencial en el número de sujetos con un mayor número de visitas "positivas". Esto es lo que se esperaría de un proceso aleatorio de variabilidad. En contraste, el patrón de respuesta en el grupo tratado con Fampridina-SR divergió fuertemente de esta distribución; un número mucho mayor de sujetos tratados con Fampridina-SR mostraron tres o cuatro visitas con velocidades de caminata más altas que la velocidad máxima de las cinco visitas sin tratamiento y menos de la mitad de la proporción esperada no tuvo visitas con velocidades más altas. Estos resultados indican que hubo una subpoblación de sujetos en el grupo tratado con Fampridina-SR que experimentó un aumento constante en la velocidad de caminata relacionada con el tratamiento.

[0034] Este análisis sugiere que un criterio relativamente muy selectivo para un respondedor de tratamiento probablemente sería: un sujeto con una velocidad de caminar más rápido por lo menos tres (es decir, tres o cuatro) de las cuatro visitas durante el período de tratamiento doble ciego en comparación con el valor máximo para las cinco visitas sin tratamiento. Las cuatro visitas antes del inicio del tratamiento doble ciego proporcionan una línea de base inicial contra la cual medir la consistencia de la respuesta durante las cuatro visitas de tratamiento. La inclusión de la visita de seguimiento como un componente adicional de la comparación se consideró valiosa principalmente al excluir a aquellos sujetos que no mostraron la pérdida esperada de mejoría después de dejar el medicamento. Es probable que se trate de sujetos que por casualidad mejoraron sus síntomas de EM en el momento del inicio del tratamiento, pero cuya mejora no se revirtió con la interrupción del medicamento porque en realidad no estaba relacionado con el medicamento. Por lo tanto, la incorporación de la visita de seguimiento como parte del criterio puede ayudar a excluir los falsos positivos, si la velocidad TW25 sigue siendo alta en el seguimiento.

[0035] Como se describe en el Ejemplo 5 en el *Apéndice A*, este criterio de respuesta se encontró con 8,5%, 35,3%, 36,0% y 38,6% de los sujetos en el placebo, 10 mg, 15 mg, y 20 mg grupos de tratamiento b.i.d., respectivamente, mostrando una diferencia altamente significativa y consistente entre el placebo y los grupos de tratamiento farmacológico. Dado que había poca diferencia en la respuesta entre las tres dosis examinadas, se realizaron análisis más detallados comparando los grupos tratados con Fampridina-SR agrupados con el grupo tratado con placebo. Los resultados completos de este análisis para estudio se describen en las siguientes secciones. Estos muestran que el grupo de respuesta así identificado experimentó un aumento promedio >25% en la velocidad de caminata durante el período de tratamiento y que este aumento no disminuyó durante el período de tratamiento. El grupo de respuesta también mostró un aumento en el puntaje de Impresión Global del Sujeto y una mejora en el puntaje en el MSWS-12. Por lo tanto, al utilizar el proceso inventivo y el software, fue posible identificar que los respondedores experimentaron mejoras clínicamente significativas en sus síntomas de EM, y el tratamiento con fampridina aumentó significativamente las posibilidades de tal respuesta. Al hacerlo, se estableció una línea de base que mostraba la comparabilidad entre

los grupos de análisis de respuesta, y luego se realizaron análisis sobre las variables demográficas de línea de base, las características neurológicas clave y las variables de eficacia relevantes en la línea de base. En general, los grupos de análisis de respondedores fueron comparables para todas las variables de características demográficas y de línea de base, con ciertas excepciones.

5
 [0036] Habiendo demostrado la utilidad clínica de mejores velocidades de marcha consistentemente durante el período doble ciego como criterio de la capacidad de respuesta, la cuestión de la magnitud del beneficio será de interés. Las diferencias observadas entre los respondedores de fampridina y el grupo placebo para las variables funcionales en este estudio son exactamente lo que esperaríamos ver en las variables funcionales en un estudio de enriquecimiento en el que después de un período inicial, solo se ingresan los respondedores de fampridina, seguidos de un lavado y aleatorización a placebo o fampridina. Los que no responden a la fampridina, aunque no brindan información de eficacia relevante, sí brindan información de seguridad con respecto a aquellas personas que reciben tratamiento con fampridina pero no muestran ningún beneficio clínico aparente. Como tal, se realizaron análisis de respuesta de estos grupos.

15
 [0037] En un aspecto ejemplar adicional, un método de selección de individuos en base a la capacidad de respuesta a un tratamiento se deriva de la ejecución de una distribución de rango de disparidad y su aplicación en un entorno de ensayo clínico. En este aspecto, se utiliza una nueva distribución de "disparidad de rango" (RDD) para calcular la probabilidad de que un número dado de elementos (como pacientes) en un conjunto caiga fuera del rango, en una medida determinada, de todos los artículos (pacientes) en otro conjunto. La aplicación de esta distribución a la evaluación de datos de un ensayo clínico real se describe y demuestra una nueva forma eficiente de análisis de respuesta. Como apreciarán los expertos en la materia, se pueden desarrollar muchas aplicaciones adicionales de la distribución de rango en entornos clínicos y de otro tipo.

25
 [0038] Los datos de ejemplo de la principio fundamental detrás de un rango de distribución se pueden describir de la siguiente manera rudimentaria. Supongamos que hay tres urnas; llámalos X, Y y Z. Supongamos que la urna Z contiene 10 pajitas de longitudes ligeramente diferentes. Un árbitro selecciona cinco popotes, los coloca en la urna X y coloca los cinco popotes restantes en la urna Y. ¿Cuál es la distribución de probabilidad de que un número dado de popotes en la urna Y sea más largo que la paja más larga en urna X?

- 30
- La probabilidad es 5 de 10 para que la urna X proporcione la paja más larga. Del mismo modo, existe una probabilidad de 5/10 de que la urna Y no tenga pajitas más grandes que la paja más grande en la urna X.
 - Para que la urna Y tenga exactamente una paja más grande que la paja más grande en la urna X:

- 35
- + la urna Y primero debe tener la pajita más grande (una probabilidad de 5/10);
 - + las 5 pajitas en la urna X deben ser las más grandes entre las 9 pajitas restantes (una probabilidad de 5/9).

Entonces, la probabilidad de que la urna Y tenga exactamente una pajita más grande que la pajita más grande en la urna X es $\times 5/10 \times 5/9$.

- 40
- Para que la urna Y tenga exactamente dos pajitas más grandes que la pajita más grande en la urna X, la urna Y debe primero tener:

- 45
- + la pajita más grande para empezar (una probabilidad de 5/10);
 - + la pajita segunda más grande entre las 9 restantes (una probabilidad de 4/9);

+ las 5 pajitas en la urna X deben ser las más grandes entre las 8 pajitas restantes (una probabilidad de 5/8). Así que la probabilidad de que la urna Y tenga exactamente dos pajitas más grande que la paja más grande en urna X es $\times 5/10 \times 4/9 \times 5/8 = 5/10 \times 5/9 \times 4/8$

- 50
- Continuando esta lógica, si dejamos que la variable aleatoria T represente el número de popotes en la urna Y que son más grandes que la paja más grande en la urna X, obtenemos la siguiente distribución:

t	[P (T = t)]	[P (T = t)] x 100%
0	5/10	50,00%
1	5/10 x 5/9	27,78%
2	5/10 x 5/9 x 4/8	13,89%
3	5/10 x 5/9 x 4/8 x 3/7	5,95%
4	5/10 x 5/9 x 4/8 x 3/7 x 2/6	1,98%
5	5/10 x 5/9 x 4/8 x 3/7 x 2/6 x 1/5	0,40%

Tenga en cuenta que la probabilidad de cualquier evento (es decir, $T \in \{0, 1, 2, 3, 4, 5\}$) es 1.

[0039] Como otro ejemplo, supongamos que la urna Z tiene 8 pajas de diferente longitud, 5 de los cuales se colocan en urna X y 3 en urna Y. ¿Cuál es la distribución de probabilidad de que un número dado de pajitas en urna Y son más largos que la paja mas larga en la urna X? Mediante la lógica equivalente descrita anteriormente, obtenemos la siguiente distribución:

5

t	[P (T = t)]	[P (T = t)] x 100%
0	5/8	62,50%
1	5/8 x 3/7	26,79%
2	5/8 x 3/7 x 2/6	8,93%
3	5/8 x 3/7 x 2/6 x 1/5	1,79%

Tenga en cuenta que la probabilidad de cualquier evento (es decir, $T \in \{0, 1, 2, 3\}$) es 1.

10

15

[0040] Mediante el uso de varias combinaciones de paja en urna X y urna Y, el problema se puede generalizar para que urna X contenga S-pajas y urna Y contenga T-pajas. Esto lleva a la siguiente definición.

20

[0041] **Definición 1:** Que N represente el conjunto de enteros positivos. Una variable aleatoria Y tiene la distribución, que nosotros llamaremos la distribución de disparidad de rango (RDD) cuando (para S y $T \in \mathbf{N}$ y $Y \in 0 \cap \mathbf{N}$ de modo que $0 \leq Y \leq T$)

25

$$P(Y = y) = \begin{cases} \frac{S}{S+T}, & y = 0 \\ \frac{S}{S+T} \times \prod_{k=1}^y \frac{T-k+1}{S+T-k}, & \text{de otro modo} \end{cases} \quad (1)$$

30

[0042] Esto conduce a la correspondiente función de distribución acumulativa F (y):

35

$$F(y) = P(Y \leq y) = \begin{cases} 0, & y < 0 \\ \frac{S}{S+T}, & y = 0 \\ \sum_{j=0}^y P(Y = j), & \text{de otro modo} \end{cases} \quad (2)$$

40

45

50

[0043] Mientras que la discusión anterior proporciona la distribución de probabilidad para el número de casos en los que X excede del rango de los elementos de Y, las mismas consideraciones cubrirán el caso contrario: el número de casos en los que los elementos de X caigan por debajo de la gama de los elementos de Y.

55

[0044] Esta distribución tiene numerosas aplicaciones potenciales: por ejemplo, en un ensayo clínico donde las mediciones de un aspecto particular de la enfermedad muestran una variación esencialmente aleatoria con el tiempo. En tal caso, podemos estar obligados (por ejemplo, por los horarios de visitas a la clínica) para obtener solo una pequeña muestra de mediciones de cada paciente en el transcurso de un período de referencia y una pequeña muestra de mediciones durante un período de tratamiento. El RDD proporciona una forma simple y efectiva de identificar a las personas que muestran un cambio de rango inesperado en la dirección positiva o negativa, lo que indica un beneficio constante o un empeoramiento constante que se asocia temporalmente con el tratamiento. Además de hacer comparaciones entre grupos, podemos comparar la distribución de los cambios en el grupo placebo con el RDD esperado para identificar y medir cualquier cambio temporal debido a factores como los efectos placebo y la progresión o remisión de la enfermedad natural.

60

65

[0045] Sería de esperar que la consistencia del beneficio del tratamiento sea una medida más eficaz de la respuesta (es decir, de la causalidad) que la simple limitación a examinar la magnitud del cambio entre la visita promedio de línea de base y la visita de tratamiento promedio. Esto se debe a que un beneficio significativo y consistente puede ser de magnitud pequeña y una gran desviación aleatoria, que ocurre durante cualquier medición individual, puede tener un efecto sustancial pero sin sentido en el valor promedio en un pequeño número de mediciones de muestra.

[0046] **Ejemplo 1 - Base teórica:** Suponiendo un ensayo clínico de tal manera que para cada paciente haya mediciones S sin medicamentos de una función afectada particular y mediciones T con medicamentos. Supongamos que Y representa el número de mediciones con medicamentos que son mejores (por ejemplo, más normales) que la mejor medición sin medicamentos. Suponga que Y sigue la distribución de disparidad de rango (RD). Por ejemplo, si hay S = 5 visitas sin medicamentos y T = 5 visitas con medicamentos, entonces la distribución de probabilidad de Y, es:

y	[P (Y = y)] x 100%
0	50,00%
1	27,78%
2	13,89%
3	5,95%
4	1,98%
5	0,40%

[0047] Esta distribución implica que, si el tratamiento activo no tiene ningún efecto esperaríamos que la proporción de pacientes que experimentan una mejora constante, reflejada por 4 o 5 mediciones de drogas mejor que la mejor medición de drogas, fuera de 2,5%. La hipótesis nula de que los grupos son iguales con respecto a la proporción de sujetos con una mejora constante puede probarse usando una prueba estándar como la prueba exacta de Fisher, una prueba de ji-cuadrado o para muestras estratificadas (por ejemplo, por centro de estudio) la prueba Cochran-Mantel-Haenszel. Las desviaciones significativas de esta frecuencia esperada en el grupo de tratamiento activo, pero no en el grupo de placebo, nos llevarían a concluir que el tratamiento y los grupos de placebo son diferentes. Las diferencias significativas entre las tres distribuciones (tratamiento activo, placebo y RD esperada) indicarían un efecto del tratamiento superpuesto a un cambio temporal debido a otros factores.

[0048] Por lo tanto, la identificación de una respuesta consistente como se representa por 4 o 5 de las mediciones con medicamentos como mejor que la mejor medición sin medicamentos proporciona un criterio particularmente claro para un análisis de respondedores. Un análisis tradicional de respondedores establecería un nivel arbitrario de cambio promedio (por ejemplo, 10%, 20%) por encima del cual un sujeto de prueba sería calificado como respondedor. En general, no existe una justificación clínica o estadística clara para tal criterio ni un método a priori para su estimación. Por otro lado, un criterio de consistencia basado en el RDD puede ser clínicamente significativo (basado en la relación consistente con el tratamiento a lo largo del tiempo), estadísticamente apropiado (basado en un umbral de probabilidad estadística, aquí aproximadamente 2,5% para un criterio unilateral) y se puede calcular a priori, dado el diseño del ensayo.

[0049] A continuación se muestra un breve resumen de un enfoque general para determinar los parámetros adecuados para un criterio de respuesta basado en el concepto de coherencia a través de mediciones. Un enfoque general para determinar un criterio de respuesta apropiado para un ensayo clínico podría derivarse de la siguiente manera: Dejar que,

X_{es} ($i = 1, 2, \dots, I$ y $s = 1, 2, \dots, S$) represente la s^a medición sin medicamentos para el paciente i .
 Y_{it} ($i = 1, 2, \dots, I$ y $t = 1, 2, \dots, T$) represente t^a medición del fármaco para el paciente i .

Suposiciones:

- Cada medición de X e Y aborda la misma variable de resultado: Z (usamos X e Y para diferenciar las mediciones durante diferentes periodos de tiempo: fuera del fármaco y dentro del fármaco).
- Inicialmente, suponga que no hay efecto del tratamiento y que no hay un efecto longitudinal en la medida de resultado. Es decir que con el tiempo, en el mejor de los casos, existe una correlación insignificante dentro del paciente. Si existe tal efecto, se hará evidente en el análisis mismo.

Establezca un criterio de consistencia C que sea una relación (ρ) entre las mediciones fuera del medicamento y cada medición dentro del medicamento de manera que:

$$C_{it} = \begin{cases} 1 & \text{si } f(X_{it}) \geq Y_{it} \\ 0 & \text{de otro modo} \end{cases}$$

5 y calcule el número de visitas al medicamento que cumplen con el criterio $C_i = \sum_{i=1}^T C_{it}$, elija un valor $\lambda \leq T$ de manera que el criterio de respuesta se defina como:

$$10 \quad C_{iR} = \begin{cases} 1 & \text{si } C_i \geq \lambda \\ 0 & \text{de otro modo} \end{cases}$$

15 Para los ensayos clínicos, una buena regla general es elegir λ de modo que la tasa de respuesta teórica no sea superior al 5%, es decir:

$$0 \leq [P(C_{iR})=1] \leq 0.05$$

20 **[0050] Ejemplo 2 - Experiencia práctica:** Lo siguiente se basa en los datos de un ensayo clínico que examinó los efectos de un tratamiento novedoso para mejorar la velocidad de la marcha en pacientes diagnosticados con una enfermedad crónica y se diseñó con 5 medicamentos y 4 evaluaciones con medicamentos de la velocidad al caminar. Los sujetos fueron asignados al azar para recibir drogas activas o placebo en una proporción de 3:1. Para un paciente dado, si dejamos que Y represente el número de velocidades de caminata medidas con el medicamento que son más rápidas que la velocidad de marcha más rápida sin medicamentos y supongamos que Y sigue el RDD, tenemos:

25 Tabla 1. Tabla que muestra la distribución teórica de las visitas al fármaco con velocidades de caminata más rápidas que la velocidad de caminata más rápida sin medicamentos usando el RDD.

y	[P (Y = y)] x 100%
0	55,56%
1	27,78%
2	11,90%
3	3.97%
4	0,79%

40 **[0051]** La aplicación del enfoque general para determinar un criterio de respuesta apropiada, respuesta al tratamiento se definió como una velocidad de caminar más rápida en al menos 3 de los 4 visitas con medicamentos en comparación con la velocidad más rápida medida durante los 5 visitas sin medicamentos. Hubo 205 pacientes con intención de tratar incluidos en el análisis primario de eficacia (47 placebo y 158 tratamiento activo). La Tabla 2 a continuación resume el resultado clave del estudio.

45 Tabla 2. Tabla que muestra el porcentaje de respondedores, seleccionados para una mejora constante en la velocidad de la marcha en los grupos tratados con placebo y con el fármaco activo. Valor p calculado a partir de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, que controla el centro de estudio.

	Placebo (N = 47)	Fármaco (N = 158)
Porcentaje de respondedores	8,5%	36.7%
valor p	<0.001	

55 **[0052]** Como se puede ver, la tasa de respuesta de placebo (8,5%) fue muy cerca de la tasa de respuesta teórica de aproximadamente 5%. De hecho, cuando examinamos la distribución de frecuencias para el grupo tratado con placebo en el Gráfico A, a continuación, vemos que la distribución observada de mejores mediciones en el fármaco fue similar a la esperada de la RDD, lo que sugiere efectos temporales o placebo insignificantes en este juicio. Por otro lado, la distribución de las mediciones en el grupo tratado activamente fue significativamente diferente de las distribuciones teóricas y de placebo. En particular, hubo grandes diferencias en la proporción de sujetos que no mostraron mediciones más rápidas que la medición más rápida sin medicamentos y que mostraron 3 o 4 visitas más rápidas. Esto indica que

el tratamiento activo pero no el tratamiento con placebo se asocia con una mejoría más consistente de lo que se esperaría del RDD, y que nuestra selección del criterio de respuesta basado en la probabilidad estadística es razonable en la práctica.

5 **[0053]** La figura 4 (a): Histograma que muestra la proporción de sujetos en los dos grupos de tratamiento que experimentaron un número dado de las evaluaciones de caminar durante el tratamiento que eran más rápidos que la velocidad más rápida medida durante el período sin tratamiento. Estas distribuciones se comparan con la distribución de probabilidad RD esperada.

10 **[0054]** La utilidad de esta forma de análisis de la respuesta se muestra tanto por la diferenciación de los grupos de tratamiento y control y por la capacidad de demostrar que, en ausencia de tratamiento activo, no hubo cambio significativo independiente en el grupo de placebo que indicaría cambios independientes del tratamiento relacionados con el tiempo o con los efectos placebo.

15 **[0055]** La aplicación de este criterio para "análisis de la respuesta consistente" permite un muestreo muy eficiente. Esto se muestra al comparar tres formas de análisis de los datos de este estudio en las Figuras 4 (b) - (d). Simplemente al examinar la distribución de los cambios medios entre la línea de base y los períodos de tratamiento en una comparación cuantitativa tradicional (en la Figura 4 (c)) vemos una tendencia a mejorar en el grupo tratado con el fármaco, y esperaríamos que dicha diferencia se resolviera con significación estadística en un estudio mucho más amplio). Sin embargo, en este estudio la diferencia no fue significativa por ANOVA. Un análisis de respuesta tradicional, que establece un umbral de mejora del 15% (Figura 4 (c)) muestra nuevamente una clara tendencia favorable, con muchos más "respondedores" en el grupo activo, pero esto no es estadísticamente significativo con el tamaño de muestra disponible (utilizando la prueba de Cochran-Mantel Haenszel). Se obtienen resultados similares con otros umbrales de respuesta arbitrarios, por ejemplo, 10% o 20%. Aplicando el criterio de "respuesta consistente", vemos una respuesta altamente estadísticamente significativa con el tamaño de muestra disponible (Figura 4 (d), Tabla 2). El análisis general no solo se vuelve más sensible por el criterio de respuesta consistente, sino que este enfoque, a diferencia de los otros dos, también nos permite: a) mostrar que la tasa de respuesta al placebo no es significativamente diferente de la esperada por la variabilidad aleatoria (Figura 4 (a), Tabla 2); y b) saber antes del ensayo que la tasa de falsos positivos esperados para el criterio es aproximadamente del 5% (Tabla 1) en función de la distribución de probabilidad RD.

25 **[0056]** La figura 4(b): Distribución de los cambios en la velocidad media a pie entre la línea de base, el período de pre-tratamiento y el periodo de tratamiento doble ciego para los pacientes asignados al azar a placebo o tratamiento activo. Aunque parece haber una diferencia en los cambios medios entre los grupos de tratamiento, esto no fue estadísticamente significativo según ANOVA.

30 **[0057]** La figura 4 (c): La aplicación de un análisis de respuesta tradicional a los datos en la Figura 4 (b), con un umbral para "respuesta" fijado en la mejora >15%. Esto muestra que la distribución de los cambios entre los que no respondieron en el grupo tratado con medicamentos es muy diferente de la del grupo placebo, lo que indica la presencia de un número significativo de falsos negativos entre los que no respondieron y los falsos positivos entre los que respondieron. Un total de 7 pacientes tratados con placebo se registraron como respondedores, para una tasa de falsos positivos del 14,8% en ese grupo. La tasa de respuesta en el grupo tratado con medicamentos fue de 44,2%. El diferencial de respuesta fármaco-placebo fue, por lo tanto, del 29,4%, pero esto no fue estadísticamente significativo. Claramente, el umbral elegido para la definición de respuesta afectará el número de respondedores en ambos grupos de tratamiento, pero no cambiaría la naturaleza arbitraria de la división entre respondedores y no respondedores.

35 **[0058]** La figura 4 (d): La aplicación del análisis de respuesta consistente (medidas repetidas) a los mismos datos de la figura 4 (b) selecciona una población no respondedora que está cerca del grupo tratado con placebo en su distribución. Solo 4 sujetos en el grupo placebo se registraron como respondedores, para una tasa de falsos positivos del 8,5%. La tasa de respuesta en el grupo tratado con drogas fue del 37,2%. El diferencial de respuesta fármaco-placebo fue, por lo tanto, del 28,7%, similar al 29,3% visto con el enfoque tradicional de análisis de respuesta que se muestra en la Figura 4 (b). Sin embargo, en este caso hubo una menor frecuencia de falsos positivos en el grupo placebo, y la diferencia entre las tasas de respuesta del grupo de tratamiento fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$, Tabla 1).

40 **[0059] Ejemplo 3:** La aplicación de esta distribución es particularmente poderosa en el contexto de un análisis de respuesta de medidas repetidas del tipo proporcionado por el Ejemplo 2. Sin embargo, puede ser útil en varias situaciones más simples, por ejemplo, en un caso de muestreo industrial de productos. Podría sospecharse que la planta A está produciendo artículos con una resistencia a la rotura inferior a los de la planta B. Para la prueba destructiva de los artículos de las dos plantas, es probable que deseemos minimizar el tamaño de la muestra. Si tomamos muestras de 5 de cada 100 artículos de la próxima ejecución de producción en cada planta y determinamos que la resistencia a la rotura de más de 2 de estos artículos de la planta A cae por debajo del rango de los 5 probados de la planta B, tendríamos apoyo para la sospecha respecto a una diferencia entre las plantas. Más específicamente, sabríamos que hay menos de un 2,5% de probabilidad, sobre la base de la variabilidad aleatoria (Ejemplo 1), de que

4 o 5 de las muestras de A caigan por debajo del rango de falla para las de la planta B.

[0060] La distribución de disparidad de rango, por lo tanto, describe el comportamiento esperado de dos pequeñas muestras de una población común. Específicamente, define la probabilidad de que cualquier número dado de valores en una muestra de esa población caiga fuera del rango de valores en la otra muestra, ya sea en la dirección positiva o negativa. Esta distribución se puede aplicar a formas novedosas de análisis estadístico de muestras pequeñas. Se describe un ejemplo de aplicación a un análisis de respuesta de medidas repetidas en un ensayo clínico. La definición de una respuesta consistente, basada en la distribución de disparidad del rango de muestra, mejora la sensibilidad, así como el significado estadístico y clínico de dicho análisis.

[0061] Ejemplo 4: Además, el método, el sistema y el software de la presente invención se utilizaron en las pruebas de Fampridina-SR sobre la caminata de personas con esclerosis múltiple (EM) durante un ensayo de fase 3, cuyos resultados se anunciaron el 25 de septiembre de 2006. En particular, este ensayo clínico de fase 3 de Fampridina-SR para caminar en personas con esclerosis múltiple (EM) fue una confirmación de la pertinencia del enfoque inventivo. Al utilizar el método, sistema y software de la presente invención, se logró significación estadística en los tres criterios de eficacia definidos en la Evaluación de Protocolo Especial (SPA) por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Como resultado de la utilización de las técnicas inventivas, una proporción significativamente mayor de personas que tomaron Fampridina-SR tuvieron una mejora constante en la velocidad de la caminata, el resultado primario del estudio, en comparación con las personas que tomaron placebo (34,8 por ciento frente a 8,3 por ciento) según lo medido por Caminata Cronometrada de 25 pies (p menor que 0,001). Además, el efecto se mantuvo en este estudio durante todo el período de tratamiento de 14 semanas (p menor que 0,001) y hubo una mejoría estadísticamente significativa en la Escala de caminata EM de 12 ítems (MSWS-12) para respondedores de caminata frente a los no respondedores (p menor que 0,001). El aumento promedio en la velocidad de la caminata durante el período de tratamiento en comparación con el valor inicial fue del 25,2 por ciento para el grupo que respondió al medicamento frente al 4,7 por ciento para el grupo placebo. Se observó una mayor tasa de respuesta en la caminata cronometrada de 25 pies en los cuatro tipos principales de EM. Además, se observaron aumentos estadísticamente significativos en la fuerza de las piernas tanto en los respondedores Fampridina-SR caminata cronometrada (p menos de 0,001) como en los no respondedores Fampridina-SR caminata cronometrada (p = 0,046) en comparación con el placebo.

[0062] Aunque la presente invención ha sido descrita en considerable detalle con referencia a ciertas realizaciones preferidas de la misma, son posibles otras versiones. Por lo tanto, el alcance de las reivindicaciones adjuntas no debe limitarse a la descripción y las versiones preferidas contenidas dentro de esta especificación.

Apéndice A

[0063] El texto a continuación se reproduce simplemente con fines ilustrativos, es un extracto de la patente de la Solicitud de Estados Unidos nº 11/102.559, cuya totalidad se incorpora a la presente como referencia.

EJEMPLO 5

[0064] Este ejemplo proporciona una realización de un método de tratamiento de sujetos con una formulación de liberación sostenida de fampridina y un análisis de respondedores de la presente invención. Este fue un estudio de tratamiento de fase 2, doble ciego, controlado con placebo, de grupo paralelo, de 20 semanas en 206 sujetos diagnosticados con esclerosis múltiple. Este estudio fue diseñado para investigar la seguridad y la eficacia de tres niveles de dosis de Fampridina-SR, 10 mg bid, 15 mg b.i.d. y 20 mg b.i.d. en sujetos con EM clínicamente definida. El criterio de valoración principal de eficacia fue un aumento, en relación con la línea de base, en la velocidad de caminata, en la caminata cronometrada de 25 pies. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron pruebas manuales de los músculos de las extremidades inferiores en cuatro grupos de músculos de las extremidades inferiores (flexores de cadera, flexores de rodilla, extensores de rodilla y dorsiflexores de tobillo); la prueba de clavija de 9 hoyos y la prueba de adición auditiva en serie estimulada (PASAT 3"); la puntuación de Ashworth para espasticidad; puntuaciones de frecuencia/gravedad de espasmos; así como las impresiones globales de un clínico (CGI) y de sujeto (SGI), la impresión global de un sujeto (SGI), el Inventario de calidad de vida de esclerosis múltiple (MSQLI) y la Escala de caminata EM de 12 elementos (MSWS-12).

[0065] En la primera visita (Visita 0) los sujetos habrían que entrar en un período de dos semanas con placebo, simple ciego, el periodo de experimentación con el propósito de establecer los niveles de referencia de la función. En la visita 2, los sujetos debían asignarse al azar a uno de los cuatro grupos de tratamiento (Placebo o Fampridina-SR 10 mg, 15 mg, 20 mg) y comenzar dos semanas de aumento de la dosis doble ciego en los grupos de tratamiento farmacológico activo (B, C y D). El grupo A debía recibir placebo durante todo el estudio. Los sujetos en el grupo de 10 mg (Grupo B) del estudio tomaron una dosis de 10 mg aproximadamente cada 12 horas durante las dos semanas de la fase de escalada. Los sujetos con dosis de 15 mg (Grupo C) y 20 mg (Grupo D) tomaron una dosis de 10 mg aproximadamente cada 12 horas durante la primera semana de la fase de escalado y se titularon hasta 15 mg dos veces en la segunda semana. Los sujetos debían recibir instrucciones de cumplir con un horario de dosificación "cada 12 horas". Se aconsejó a cada sujeto que tomara el medicamento aproximadamente a la misma hora cada día durante todo el estudio; sin embargo, diferentes sujetos tenían diferentes horarios de medicación (p. ej., 7:00 y 19:00, o 9:00

y 21:00). Después de dos semanas, los sujetos debían regresar a la clínica en la Visita 3 para comenzar el período de tratamiento de dosis estable. La primera dosis de la fase de tratamiento doble ciego en la dosis diana final (oferta de placebo para el Grupo A, oferta de 10 mg para el Grupo B, oferta de 15 mg para el Grupo C y oferta de 20 mg para el Grupo D) por la noche después de la visita de estudio 4. Los sujetos debían ser evaluados cinco veces durante el período de tratamiento de 12 semanas. Después de la fase de tratamiento de 12 semanas, debía haber una titulación descendente de una semana a partir de la Visita 9. Durante este período de titulación descendente, el grupo B debía permanecer estable a 10 mg dos veces y el Grupo C debía titularse a 10 mg dos veces., mientras que el grupo D tenía un cambio en el nivel de dosis durante la semana (15 mg b.i.d. durante los primeros tres días y 10 mg b.i.d. durante los últimos cuatro días). Al final del período de titulación descendente en la Visita 10, los sujetos debían ingresar a un período de lavado de dos semanas en el que no recibieron ningún medicamento del estudio. La última visita (Visita 11) debía programarse dos semanas después del último día de dosificación (fin de la valoración descendente). Las muestras de plasma se recogieron en cada sitio de estudio que no sea Visita de Estudio 0.

[0066] La medida principal de eficacia fue la mejora en la velocidad media a pie, en relación con el período de referencia (con placebo), utilizando la caminata a pie programada 25 de la puntuación compuesta funcional de la esclerosis múltiple (MSFC). Esta es una medida cuantitativa de la función de las extremidades inferiores. Se instruyó a los sujetos para que usaran las ayudas de deambulación que normalmente usan y que caminen lo más rápido posible de un extremo al otro de un curso de 25 pies claramente marcado. Otras medidas de eficacia incluyeron el LEMMT, para estimar la fuerza muscular bilateralmente en cuatro grupos de músculos: flexores de cadera, flexores de rodilla, extensores de rodilla y dorsiflexores de tobillo. La prueba se realizó en la visita de selección y en las visitas de estudio 1, 2, 4, 7, 8, 9 y 11. La fuerza de cada grupo muscular se calificó en la escala BMRC modificada: 5 = fuerza muscular normal; 4,5 = movimiento voluntario contra resistencia mayor aplicado por el examinador, pero no normal; 4 = movimiento voluntario contra resistencia moderada aplicado por el examinador; 3,5 = movimiento voluntario contra resistencia leve aplicada por el examinador; 3 = movimiento voluntario contra la gravedad pero no resistencia; 2 = movimiento voluntario presente pero no capaz de vencer la gravedad; 1 = contracción muscular visible o palpable pero sin movimiento de extremidades; y 0 = ausencia de cualquier contracción voluntaria. La espasticidad en cada sujeto se evaluó utilizando la Puntuación de Espasticidad de Ashworth. El examen de espasticidad de Ashworth se realizó y registró en la visita de selección y en las visitas de estudio 1, 2, 4, 7, 8, 9 y 11.

[0067] Análisis de respondedor de protocolo especificado. Para complementar el análisis primario, también se realizó un análisis categórico de "respondedor". La respuesta exitosa se definió para cada sujeto como una mejora en la velocidad de caminata (cambio porcentual desde el inicio) de al menos 20%. Los sujetos que abandonaron antes del período de dosis estable se consideraron no respondedores. Las proporciones de los respondedores especificados por el protocolo se compararon entre los grupos de tratamiento mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, que controla el centro.

[0068] El análisis post hoc de este estudio sugiere que un criterio relativamente muy selectivo para un respondedor de tratamiento probablemente sería un sujeto con una velocidad de caminar más rápido durante al menos tres visitas durante el período de tratamiento doble ciego, en comparación con el valor máximo entre un conjunto de cinco visitas sin tratamiento (cuatro antes del tratamiento y uno después de la interrupción del tratamiento). Las cuatro visitas antes del inicio del tratamiento doble ciego proporcionaron una línea de base inicial contra la cual medir la consistencia de la respuesta durante las cuatro visitas de tratamiento doble ciego. La inclusión de la visita de seguimiento como un componente adicional de la comparación fue útil principalmente para excluir a aquellos sujetos que pueden ser falsos positivos, es decir, no mostraron la pérdida esperada de mejoría después de dejar el medicamento. Las diferencias de tratamiento en la proporción de estas respuestas post hoc se analizaron mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), controlando el centro.

[0069] Para validar el significado clínico de la variable de respondedor post hoc, se compararon (post hoc) respondedores con los no respondedores (post hoc), en las variables subjetivas: (i) Cambio desde el inicio en MSWS-12 sobre el doble ciego; (ii) SGI sobre el doble ciego; y (iii) Cambio desde la línea de base en el CGI sobre el doble ciego; para determinar si los sujetos con velocidades de caminata consistentemente mejoradas durante el doble ciego podrían percibir una mejora en relación con aquellos sujetos que no tuvieron velocidades de caminata consistentemente mejoradas. Para las variables subjetivas, las diferencias entre la clasificación del estado del respondedor (respondedor o no respondedor) se compararon utilizando un modelo ANOVA con efectos para el estado del respondedor y el centro.

[0070] Resultados. Un total de 206 sujetos fueron asignados al azar al estudio: 47 fueron asignados a placebo, 52 a 10 mg dos veces al día Fampridina-SR (10 mg dos veces al día), 50 a 15 mg dos veces al día Fampridina-SR (15 mg dos veces al día) y 57 a 20 mg Fampridina-SR (20 mg b.i.d.). La disposición de los sujetos se presenta en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5 Resumen de la disposición del sujeto (toda la población aleatorizada)

	Grupo de tratamiento: N (%)				Total
	Placebo	10 mg bid	15 mg bid	20 mg bid	
Sujetos aleatorizados	47	52	50	57	206
Tomó al menos una dosis (incluida en el análisis de seguridad)	47 (100%)	52 (100%)	50 (100%)	57 (100%)	206 (100%)
Población ITT	47 (100%)	51 (98,1%)	50 (100%)	57 (100%)	205 (99,5%)
Sujetos descontinuados	2 (4,3%)	2 (3,8%)	1 (2,0%)	6 (10,5%)	11 (5,3%)

Nota: Los porcentajes se basan en el número de sujetos asignados al azar.

[0071] Todos los 206 sujetos asignados al azar tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio y fueron incluidos en la población de seguridad. Un sujeto (sujeto nº 010/07 grupo bid de 10 mg) fue excluido de la población de ITT (perdido durante el seguimiento después de 8 días de placebo). Un total de 11 sujetos abandonaron el estudio.

[0072] La población estuvo constituida por 63,6% mujeres y 36,4% varones. La mayoría de los sujetos eran caucásicos (92,2%), seguidos de negros (4,9%), hispanos (1,5%), los clasificados como "otros" (1,0%) e isleños de Asia/Pacífico (0,5%). La edad, el peso y la estatura promedio de los sujetos fueron 49,8 años (intervalo: 28-69 años), 74,44 kilogramos (rango: 41,4-145,5 kilogramos) y 168,84 centímetros (rango: 137,2-200,7 centímetros), respectivamente. La mayoría de los sujetos (52,4%) tenían un tipo de diagnóstico secundario progresivo con cantidades aproximadamente iguales de remitente recurrente (22,8%) y primario progresivo (24,8%). La duración media de la enfermedad fue de 12,00 años (intervalo: 0,1-37,5 años), mientras que la escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) en el cribado fue de 5,77 unidades (intervalo: 2,5-6,5 unidades). Los grupos de tratamiento fueron comparables con respecto a todas las variables demográficas basales y características de la enfermedad.

[0073] Los resultados para las variables clave de eficacia al inicio del estudio para la población de ITT se resumen adicionalmente en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6 Resumen de variables clave de eficacia al inicio del estudio (población ITT)

Parámetro	Grupo de tratamiento: media (DE)				Tratamiento. valor p
	placebo N = 47	10 mg bid N = 51	15 mg bid N = 50	20 mg bid N = 57	
Velocidad de marcha (pies/seg)	1,87 (0,902)	1,94 (0,874)	1,99 (0,877)	2,04 (0,811)	0,752
LEMMT	4,05 (0,690)	3,98 (0,661)	4,00 (0,737)	3,98 (0,634)	0,964
SGI	4,38 (0,795)	4,32 (0,999)*	4,56 (1,110)	4,25 (0,969)	0,413
MSWS-12	75,71 (16,566)	76,31 (16,186)	74,60 (17,671)	76,83 (18,124)	0,923

*: Un sujeto no tenía un valor de referencia.

[0074] Con respecto a los 205 sujetos en la población ITT, los valores medios de la velocidad de marcha de línea de base, LEEMT, SGI, y MSWS-12 fueron aproximadamente 2 pies por segundo, 4 unidades, 4,5 unidades y 76 unidades, respectivamente. Los grupos de tratamiento fueron comparables con respecto a estas variables, así como a todas las demás variables de eficacia al inicio del estudio.

[0075] Las estadísticas descriptivas para la velocidad de caminata promedio (pies/seg) por día de estudio basado en la caminata cronometrada de 25 pies se presentan en la Tabla 7 y la Figura 2. La caminata cronometrada de 25 pies mostró una tendencia hacia una mayor velocidad durante el período de dosis estable para los tres grupos de dosis, aunque la mejora promedio disminuyó durante el período de tratamiento.

Tabla 7 Velocidades promedio de caminata (pies/seg) por día de estudio (casos observados, población ITT)

Resumen de estadísticas a lo largo del tiempo							
		Día de estudio					
Tratamiento		base	valoración	1st stbl	2nd stbl	3rd stbl	seguimiento
placebo	Media	1,87	1,89	1,90	1,89	1,89	1,86
	(SD)	(0,902)	(0,876)	(0,908)	(0,891)	(0,914)	(0,933)
	N#	47	47	46	46	45	45
10mg bid	Media	1,94	2,20	2,09	2,12	2,00	1,88
	(SD)	(0,874)	(0,979)	(0,955)	(1,043)	(1,016)	(0,970)
	N	51	51	51	51	50	48
15 mg bid	Media	1,99	2,25	2,16	2,14	2,18	1,83
	(SD)	(0,877)	(0,995)	(0,986)	(0,957)	(0,932)	(0,952)
	N	50	49	49	48	48	47
20mg bid	Media	2,04	2,26	2,22	2,19	2,04	1,83
	(SD)	(0,811)	(0,936)	(0,893)	(0,936)	(0,996)	(0,822)
	N	57	55	52	51	49	55

Nº: Los tamaños de muestra de tratamiento presentados en la leyenda de la figura representan el número de sujetos ITT. Los tamaños de muestra en puntos de tiempo individuales pueden ser más pequeños que los de la población de ITT debido a abandonos o evaluaciones perdidas.

Durante el tratamiento doble ciego, todos los grupos de Fampridina-SR exhibieron velocidades de caminata promedio entre 2,00 y 2,26 pies por segundo, mientras que el valor promedio en el grupo placebo fue consistentemente de aproximadamente 1.90 pies por segundo. Se debe tener en cuenta que, en la tercera visita de dosis estable, tanto el grupo de 10 mg de oferta como el de 20 mg significan un abandono de lo que se esperaría bajo el supuesto de que el beneficio del tratamiento es consistente con el tiempo. Esto puede o no haber sido debido al azar; Los estudios adicionales deben proporcionar evidencia adicional para cualquier caso. Después de suspender la medicación doble ciego, todos los grupos de tratamiento convergieron aproximadamente al mismo valor medio en el seguimiento.

[0076] Los resultados para la variable de eficacia primaria (cambio porcentual en la velocidad de caminata promedio durante el período de dosis estable de 12 semanas en relación con la línea base basada en la caminata de 25 pies) se resumen en la Figura 3. La caminata cronometrada de 25 pies mostró una tendencia hacia aumento de la velocidad durante el período de dosis estable para los tres grupos de dosis, aunque la mejoría promedio disminuyó durante el período de tratamiento, como se muestra en la Figura 3. El porcentaje promedio cambia en la velocidad promedio de caminata durante el período de dosis estable de 12 semanas (basado en el ajuste geométrico el cambio medio de las velocidades de caminata transformadas logarítmicamente) fue de 2,5%, 5,5%, 8,4% y 5,8% para los grupos de placebo, 10 mg b.i.d., 15 mg de oferta y 20 mg b.i.d., respectivamente. No hubo diferencias estadísticas entre los grupos Fampridina-SR y el grupo placebo.

[0077] Los resultados para el análisis del respondedor especificado por protocolo (sujetos con cambios promedio en la velocidad de caminata durante las 12 semanas de tratamiento doble ciego estable de al menos 20%) se resumen en la Figura 4. Los porcentajes de sujetos con cambios promedio en la velocidad de caminata durante el período de dosis estable de 12 semanas de al menos 20% (respondedores predefinidos) fueron 12,8%, 23,5%, 26,5% y 16,1% para los grupos de placebo, 10 mg dos veces, 15 mg dos veces y 20 mg dos veces, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos Fampridina-SR y el grupo placebo.

[0078] Las estadísticas descriptivas para la Prueba Muscular Manual de Extremidad Inferior general promedio (LEMMT) por día de estudio se presentan en la Tabla 8 y en la Figura 5.

Tabla 8. LEMMT promedio global por día de estudio

Resumen de estadísticas a lo largo del tiempo							
		Día de estudio					
Tratamiento		base	valoración	1st stbl	2nd stbl	3rd stbl	Seguimiento
placebo	Media	4,05	4,00	4,02	4,03	4,00	4,02
	(DE)	(0,690)	(0,705)	(0,687)	(0,696)	(0,679)	(0,738)
	N#	47	46	46	46	45	45
10mg b.i.d.	Media	3,98	4,09	4,06	4,09	4,07	3,89
	(DE)	(0,661)	(0,641)	(0,650)	(0,685)	(0,642)	(0,631)
	N	51	50	51	51	50	49
15 mg b.i.d.	Media	4,00	4,16	4,11	4,09	4,17	4,08
	(DE)	(0,737)	(0,653)	(0,645)	(0,659)	(0,618)	(0,674)
	N	50	49	49	49	49	46
20mg b.i.d.	Media	3,98	4,08	4,03	3,98	4,07	3,92
	(DE)	(0,634)	(0,639)	(0,659)	(0,714)	(0,649)	(0,650)
	N	57	54	52	52	48	55

#: Los tamaños de muestra de tratamiento presentados en puntos de tiempo individuales pueden ser más pequeños que los de la población de ITT debido a abandonos o evaluaciones perdidas.

[0079] Durante el tratamiento de doble ciego, todos los grupos de fampridina-SR mostraron un patrón numérico de las puntuaciones de LEMMT medias más grandes que el placebo (excepto el grupo de 20 mg b.i.d. en la 2ª visita de dosis estable). Después de suspender la medicación doble ciego, con la excepción del grupo de 15 mg b.i.d., todos los medios del grupo fueron más bajos de lo que eran al inicio del estudio.

[0080] Los resultados para el cambio promedio en LEMMT durante el período de dosis estable de 12 semanas con respecto al valor basal se resumen en la Figura 6. Los cambios medios en LEMMT general durante el período de dosis estable de 12 semanas fueron -0,05 unidades, 0,10 unidades, 0,13 unidades y 0,05 unidades para los grupos placebo, 10 mg b.i.d., 15 mg b.i.d. y 20 mg b.i.d., respectivamente. Las mejoras en LEMMT fueron significativamente mayores en los grupos de 10 mg y 15 mg en comparación con el grupo placebo; no hubo diferencias significativas entre el grupo de 20 mg b.i.d. y el grupo placebo.

[0081] No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento basado en cualquiera de las otras variables secundarias de eficacia, como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9. Cambios desde el inicio durante el período de dosis estable de 12 semanas en variables de eficacia secundaria seleccionadas (casos observados, población ITT)

Parámetro	Grupo de tratamiento			
	placebo N = 47	10 mg b.i.d. N = 51	15 mg b.i.d. N = 50	20 mg b.i.d. N = 57
Puntaje Ashworth				
N	46	51	49	53
Media (DE)	-0,11 (0,377)	-0,04 (0,449)	-0,06 (0,375)	0,02 (0,466)
Valor p (cada dosis frente a placebo)		0,802	0,826	0,275
CGI				
N	45	50	49	52
Media (DE)	0,0 (0,66)	-0,2 (0,72)	-0,1 (0,85)	0,0 (0,78)
Valor p (cada dosis versus placebo)		0,772	0,997	0,996
SGI				
N	46	50	49	53
Media (DE)	-0,2 (0,96)	0,0 (1,27)	-0,1 (1,11)	-0,1 (0,86)
Valor p (cada dosis frente a placebo)		0,704	0,953	0,968

(continúa)

5	PASAT	46	51	49	53
	Media (DE)	2,17 (4,016)	2,13 (3,394)	0,90 (3,274)	0,65 (4,590)
	Valor p (cada dosis frente a placebo)		> 0,999	0,306	0,218
10	MSFC	46	51	49	52
	Media (DE)	0,08 (0,205)	0,10 (0,310)	0,90 (0,224)	0,06 (0,194)
	Valor p (cada dosis versus placebo)		0,977	>0,999	0,968
15	MSWS-12	46	51	49	52
	Media (DE)	-3,56 (14,548)	-5,53 (16,154)	-7,32 (16,295)	-5,76 (15,296)
	Valor p (cada dosis versus placebo)		0,718	0,445	0,617
20	Nota: Los tamaños de muestra de tratamiento presentados en el encabezado del tratamiento representan el número de sujetos ITT. Los tamaños de muestra para variables individuales pueden ser más pequeños debido a abandonos o evaluaciones perdidas.				
	Nota: Para cada variable, los valores p (frente a placebo) se ajustan a Dunnett.				

25 **[0082]** Mientras que los análisis pre-planificados de la variable principal de eficacia proporcionaron pruebas suficientes de los beneficios del tratamiento para ninguna de las dosis Fampridina-SR, el análisis posterior reveló la existencia de un subconjunto de sujetos que respondieron al fármaco con utilidad clínica. Estos sujetos exhibieron velocidades de caminata mientras tomaban drogas que eran consistentemente mejores que las velocidades de caminata más rápidas medidas cuando los sujetos no tomaban drogas activas.

30 **[0083]** Las tasas de respuesta post hoc basadas en la consistencia de la mejora de velocidades de marcha fueron significativamente mayores en los tres grupos de dosis activas (35, 36 y 39%) en comparación con placebo (9%; $p < 0,006$ para cada grupo de dosis, ajustando para múltiples comparaciones) como se muestra en la Figura 7.

35 **[0084]** Dado que hubo poca diferencia en la capacidad de respuesta entre las tres dosis examinadas, se realizaron análisis más detallados comparando los grupos tratados Fampridina-SR agrupados contra el grupo tratado con placebo. La Figura 8 resume, para el grupo placebo y el grupo Fampridina-SR agrupado, el porcentaje de respondedores post hoc. El número de sujetos que cumplieron con el criterio de respuesta post hoc en el grupo agrupado tratado con Fampridina-SR fue 58 (36,7%) en comparación con 4 (8,5%) en el grupo tratado con placebo, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

45 **[0085]** Para validar el significado clínico de la variable de respondedor post hoc, los 62 respondedores (58 fampridina y 4 placebo) fueron comparados contra los 143 no respondedores (100 fampridina y 43 placebo) en las variables subjetivas para determinar si los sujetos con velocidades de caminata consistentemente mejoradas durante el doble ciego podrían percibir un beneficio en relación con aquellos sujetos que no tenían velocidades de caminata consistentemente mejoradas. Los resultados se resumen en la Figura 9 e indican que la consistencia en la velocidad de la caminata tuvo significación clínica para los sujetos en este estudio ya que los respondedores tuvieron (durante el período doble ciego) cambios significativamente mejores desde el inicio en el MSWS-12 y puntajes globales subjetivos significativamente mejores. Además, los respondedores fueron calificados marginalmente mejor que los no respondedores por los médicos durante el doble ciego. Por lo tanto, los respondedores experimentaron mejoras clínicamente significativas en sus síntomas de EM, y el tratamiento con fampridina aumentó significativamente las posibilidades de tal respuesta.

55 **[0086]** Para establecer la comparabilidad inicial entre los grupos de análisis de respuesta, los análisis se realizaron sobre las variables demográficas basales, características neurológicas clave y las variables de eficacia relevantes en la línea base. En general, los grupos de análisis de respuesta fueron comparables para todas las variables de características demográficas y basales.

60 **[0087]** Habiendo demostrado la utilidad clínica de mejores velocidades de marcha consistentemente durante el doble ciego como criterio de la capacidad de respuesta, la cuestión de la magnitud del beneficio es de interés. Las diferencias observadas entre los respondedores de fampridina y el grupo placebo para las variables funcionales en este estudio son exactamente lo que esperaríamos ver en las variables funcionales en un estudio de enriquecimiento en el que después de un período inicial, solo se ingresan los respondedores de fampridina, seguidos de un lavado y aleatorización a placebo o fampridina. Los no respondedores de fampridina, aunque no brindan información de eficacia relevante, sí brindan información de seguridad con respecto a aquellas personas que reciben tratamiento con fampridina pero no muestran ningún beneficio clínico aparente. Como tal, se realizaron análisis de respuesta de estos

grupos.

[0088] Con respecto a la magnitud del beneficio, la Figura 10 y la Tabla 12 a continuación resume los cambios porcentuales en la velocidad de marcha en cada visita de doble ciego por análisis de agrupación de respondedores. La mejoría media para los respondedores de fampridina durante el doble ciego a lo largo de 14 semanas de tratamiento varió de 24,6% a 29,0% en comparación con 1,7% a 3,7% para el grupo placebo; esto fue altamente significativo ($p < 0,001$) en cada visita. Aunque no proporcionan información relevante sobre la eficacia, los resultados para los no respondedores de fampridina también se ilustran y muestran que hubo, y podría haber, un empeoramiento en las velocidades de caminata después de 12 semanas cuando un no respondedor es tratado con fampridina. La mejoría fue estable ($\pm 3\%$) a lo largo de 14 semanas de tratamiento, y se asoció con una mejoría en dos medidas globales (escala de caminata de impresión global de sujetos y escala de esclerosis múltiple-12). Los cuatro respondedores al placebo mostraron una mejora del 19% en la velocidad de la caminata, pero había muy pocos sujetos en este grupo para una comparación estadística significativa. El estado de respuesta no se relacionó significativamente con la demografía de referencia, incluido el tipo o la gravedad de la EM. Los eventos adversos y las medidas de seguridad fueron consistentes con la experiencia previa de este medicamento.

Tabla 12. Resumen del cambio porcentual en la velocidad de caminata en cada visita doble ciego por agrupación de análisis de respondedores.

Resumen de estadísticas a lo largo del tiempo					
Tratamiento		Día de estudio			
		valoración	1st stbl	2nd stbl	3rd stbl
Placebo	Media	1,7	2,6	1,8	3,7
	(SEM)	(2,21)	(3,23)	(3,11)	(3,38)
	N#	47	46	46	45
Fampridina No respondedores	Media	8,3	3,5	-0,2	-6,5
	(SEM)	(2,05)	(1,90)	(1,76)	(2,49)
	N	97	94	93	89
Fampridina Respondedores	Media	27,4	24,6	29,0	27,3
	(SEM)	(2,43)	(2,44)	(4,31)	(3,52)
	N	58	58	57	58
FR contra Placebo	valor p [^]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
FR contra FNR	valor p [^]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
FNR contra PBO	valor p [^]	0,080	0,884	0,497	0,022

ABREVIATURAS: FR = Respondedores de fampridina; FNR = No respondedores de fampridina.
****:** Significativamente mejor que el placebo y los no respondedores de fampridina ($p < 0,001$ para cada uno).
***:** Significativamente mejor que los no respondedores de fampridina.
#: Los tamaños de muestra de tratamiento presentados en puntos de tiempo individuales pueden ser más pequeños que los de la población de ITT debido a abandonos o evaluaciones perdidas.
#: Los tamaños de muestra de tratamiento presentados en la leyenda de la figura representan el número de sujetos ITT. Los tamaños de muestra en puntos de tiempo individuales pueden ser menores debido a abandonos o evaluaciones perdidas.
^: Los valores P de las pruebas t de los mínimos cuadrados significan usar el error cuadrático medio a través de un modelo ANOVA con efectos para la agrupación y el centro del análisis de respondedores.

[0089] La Figura 11 y la Tabla 13 resumen los cambios en LEMMT en cada visita doble ciego por agrupación de análisis de respondedores. La mejoría media para los respondedores de fampridina durante el doble ciego varió de 0,09 a 0,18 unidades en comparación con -0,04 unidades en cada visita para el grupo placebo; esto fue significativo en cada visita, excepto en la segunda visita de dosis estable ($p = 0,106$). Aunque no proporciona información de eficacia relevante, los resultados para los no respondedores de fampridina también se ilustran y muestran que hubo, y podría haber, una mejora significativa en la fuerza de las piernas cuando los no respondedores se tratan con fampridina. Esto sugiere que aunque una respuesta clínicamente significativa se puede vincular con aproximadamente el 37% de los sujetos tratados con Fampridina-SR, los sujetos adicionales pueden tener mejoras funcionales en otras variables además de la velocidad al caminar.

Tabla 13. Resumen del cambio porcentual en LEMMT en cada visita doble ciego por grupo de análisis de respondedores.

Resumen de estadísticas a lo largo del tiempo					
		Día de estudio			
Tratamiento		valoración	1st stbl	2nd stbl	3rd stbl
Placebo	Media	-0,04	-0,04	-0,04	-0,04
	(SEM)	(0,035)	(0,042)	(0,039)	(0,042)
	N#	46	46	46	45
Fampridina No respondedores	Media	0,12	0,10	0,09	0,10
	(SEM)	(0,028)	(0,033)	(0,036)	(0,038)
	N	95	94	94	89
Fampridina Respondedores	Media	0,18	0,09	0,09	0,17
	(SEM)	(0,029)	(0,032)	(0,043)	(0,045)
	N	58	58	58	58
FR contra Placebo	valor p [^]	<0,001	0,023	0,106	0,004
FR contra FNR	valor p [^]	0,178	0,627	0,739	0,311
FNR contra PBO	valor p [^]	<0,001	0,003	0,038	0,032
ABREVIATURAS: FR = Respondedores de fampridina; FNR = No respondedores de fampridina. ** : Significativamente mejor que el placebo y los no respondedores de fampridina (p <0,001 para cada uno). * : Significativamente mejor que los no respondedores de fampridina. # : Los tamaños de muestra de tratamiento presentados en puntos de tiempo individuales pueden ser más pequeños que los de la población de ITT debido a abandonos o evaluaciones perdidas. Los tamaños de muestra de tratamiento presentados en la leyenda de la figura representan el número de sujetos ITT. Los tamaños de muestra en puntos de tiempo individuales pueden ser menores debido a abandonos o evaluaciones perdidas. ^ : Los valores P de las pruebas t de los mínimos cuadrados significan usar el error cuadrático medio a través de un modelo ANOVA con efectos para la agrupación y el centro del análisis de respondedores.					

[0090] La Figura 12 y la Tabla 14, a continuación, resumen los cambios en la puntuación general de Ashworth en cada visita doble ciego por agrupación de análisis de respondedores. La reducción media desde el inicio (indicativo de mejoría) para las respuestas de fampridina durante el doble ciego varió de -0,18 a -0,11 unidades en comparación con -0,11 a -0,06 para el grupo placebo. Los respondedores de fampridina fueron numéricamente superiores al placebo, pero no hubo pruebas suficientes para detectar diferencias significativas. Aunque parece proporcionar poca información relevante sobre la eficacia, también se ilustran los resultados para los no respondedores de fampridina.

Tabla 14. Resumen del cambio en la puntuación general de Ashworth en cada visita doble ciego por grupo de análisis de respondedores.

Resumen de estadísticas a lo largo del tiempo					
		Día de estudio			
Tratamiento		valoración	1st stbl	2nd stbl	3rd stbl
Placebo	Media	-0,06	-0,11	-0,06	-0,13
	(SEM)	(0,069)	(0,073)	(0,070)	(0,073)
	N#	46	46	46	45
Fampridina No respondedores	Media	-0,16	-0,08	-0,07	0,00
	(SEM)	(0,044)	(0,053)	(0,054)	(0,056)
	N	95	94	94	89
Fampridina Respondedores	Media	-0,14	-0,18	-0,11	-0,18
	(SEM)	(0,058)	(0,066)	(0,060)	(0,055)
	N	58	58	58	58

(continúa)

Resumen de estadísticas a lo largo del tiempo					
		Día de estudio			
Tratamiento		valoración	1st stbl	2nd stbl	3rd stbl
FR frente a Placebo	valor p [^]	0,343	0,374	0,717	0,680
FR frente a FNR	valor p [^]	0,675	0,210	0,911	0,064
FNR frente a PBO	valor p [^]	0,151	0,823	0,772	0,189

ABREVIATURAS: FR = Respondedores de fampridina; FNR = No respondedores de fampridina.
****:** Significativamente mejor que el placebo y los no respondedores de fampridina (p <0,001 para cada uno).
***:** Significativamente mejor que los no respondedores de fampridina.
#: Los tamaños de muestra de tratamiento presentados en puntos de tiempo individuales pueden ser más pequeños que los de la población de ITT debido a abandonos o evaluaciones perdidas.
^: Los valores P de las pruebas t de los mínimos cuadrados significan usar el error cuadrático medio a través de un modelo ANOVA con efectos para la agrupación y el centro del análisis de respondedores.

[0091] Los eventos adversos reportados más comúnmente antes del tratamiento eran lesión accidental, reportados por 12 (5,8%) sujetos, náuseas, reportados por 9 (4,4%) sujetos, y astenia, diarrea, y parestesia, cada una reportada por 8 (3,9%) sujetos. Seis (2,9%) sujetos también informaron dolor de cabeza, ansiedad, mareos, diarrea y edema periférico. Estos eventos adversos son indicativos de las condiciones médicas que afectan a las personas con EM.

[0092] Conclusiones. Los datos no parecen respaldar una serie de informes anecdóticos o expectativas de la farmacología preclínica de que las dosis superiores a aproximadamente 10 a 15 mg dos veces al día, e incluso aproximadamente 10 mg dos veces al día, deberían asociarse con una mayor eficacia. Los datos presentados a continuación en la Tabla 15 respaldan esto, en base a la nueva metodología de análisis de respondedores.

Tabla 15. Comparación de 10 mg frente a 15 mg entre los respondedores

	10 mg (N = 51)	15 mg (N = 50)
Respondedores N (%)	18 (35,3)	18 (36,0)
% Promedio de CFB en velocidad de caminata: Promedio (DE)	27,6% (18,39)	29,6% (22,43)
% cambio en la velocidad de caminata por visita: mínimo – máximo	26% - 32%	27% - 31%
Promedio SGI	4,8 (1,09)	4,7 (1,09)
Promedio de cambio en MSWS-12 *	-11,1 (21,9)	-7,8 (19,6)

* Para el cambio promedio en el MSWS-12, un puntaje negativo es indicativo de una mejora subjetiva.

[0093] Un análisis de respondedor basado en la consistencia de la mejora proporciona un enfoque sensible, significativo a efectos de medición en la caminata cronometrada de 25 pies y puede ser utilizado como un criterio principal de valoración para ensayos futuros. Estos datos sugieren que para los sujetos sensibles (aproximadamente el 37%), el tratamiento con fampridina a dosis de 10-20 mg dos veces al día produce una mejora sustancial y persistente en la marcha.

[0094] *Eficacia.* No hay diferencias notables entre 10 mg bid y 15 mg bid entre los sujetos que responden al medicamento. De hecho, la mayor diferencia favorece el grupo de 10 mg bid (ver resultado MSWS-12).

[0095] *Seguridad.* Con respecto a la seguridad, hay tres consideraciones: Hubo una disminución aparente por debajo de la velocidad de marcha inicial en la última visita al medicamento en los no respondedores de fampridina en los grupos de 10 mg y 20 mg, pero no en el grupo de 15 mg. Esto puede o no ser significativo, pero no está claramente relacionado con la dosis. Hubo un aparente efecto de rebote, con una velocidad de caminata que cayó por debajo del valor inicial, entre los sujetos tratados con fampridina en la visita de seguimiento de dos semanas; esto ocurrió en el grupo de 15 y 20 mg b.i.d. pero no en el de 10 mg. Los EA graves fueron más frecuentes en los grupos de 15 mg y 20 mg dos veces al día al 10% y las tasas de 12% frente a la tasa de 0% en los grupos de 10 mg y 4% en los grupos de placebo. Esto puede o no ser significativo, pero el riesgo de SAE potencialmente relacionados, particularmente las incauciones parece estar relacionado con la dosis de todos los datos disponibles y se basa en el mecanismo de acción. Según estos datos, parece que se prefiere una dosis de 10 mg por dosis debido a su relación favorable de riesgo a beneficio en comparación con las dosis de 15 y 20 mg.

Apéndice B

[0096]

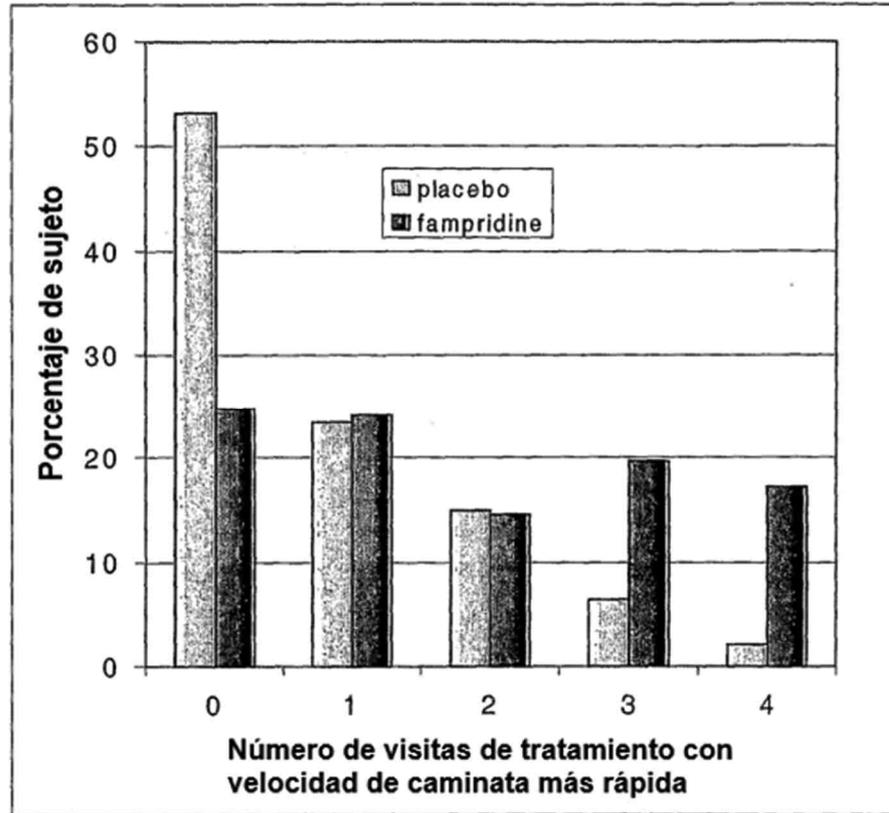


Fig. 1

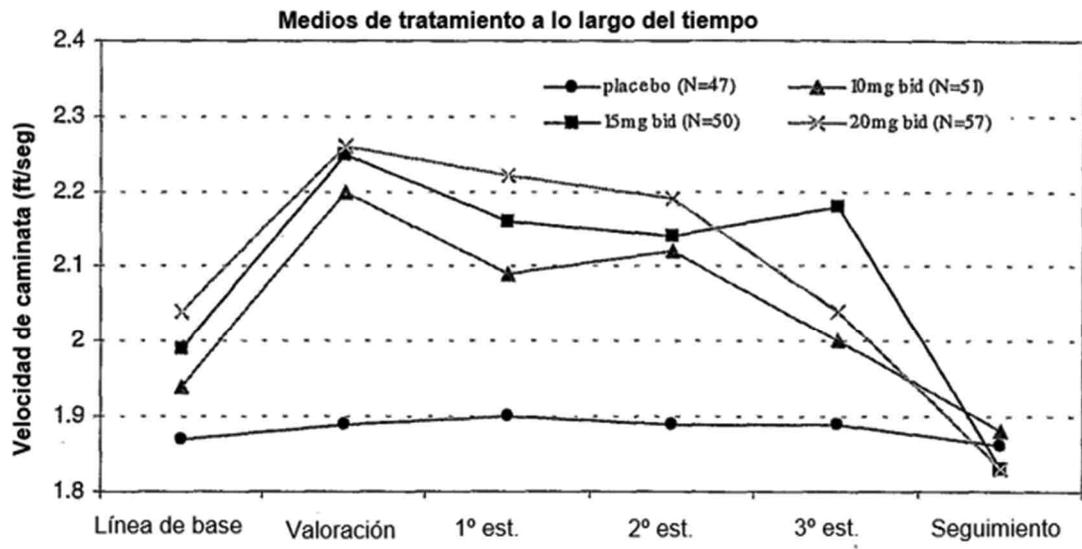


Fig. 2

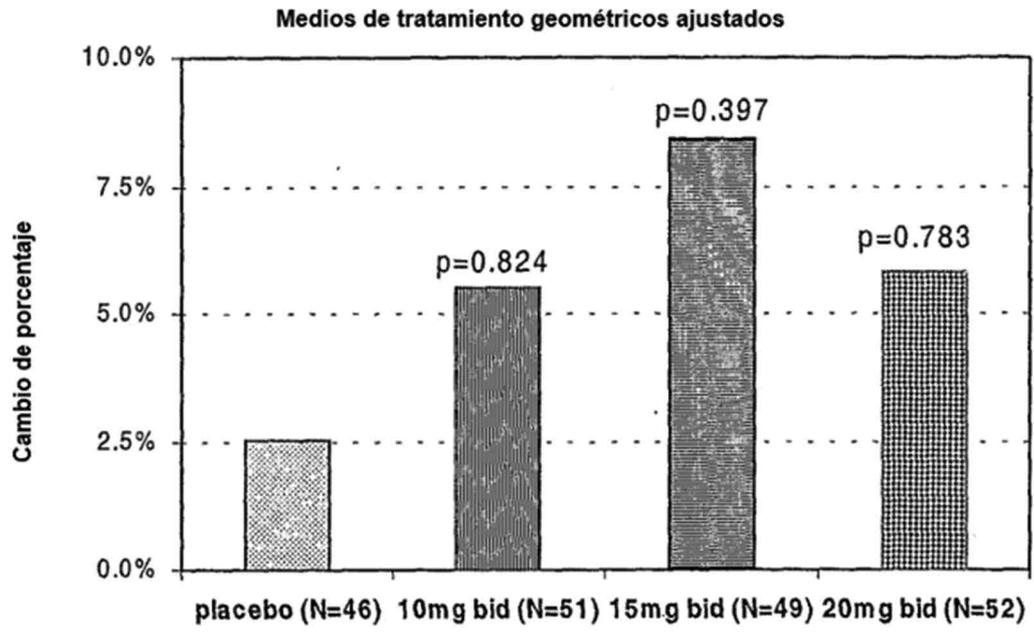


Fig. 3

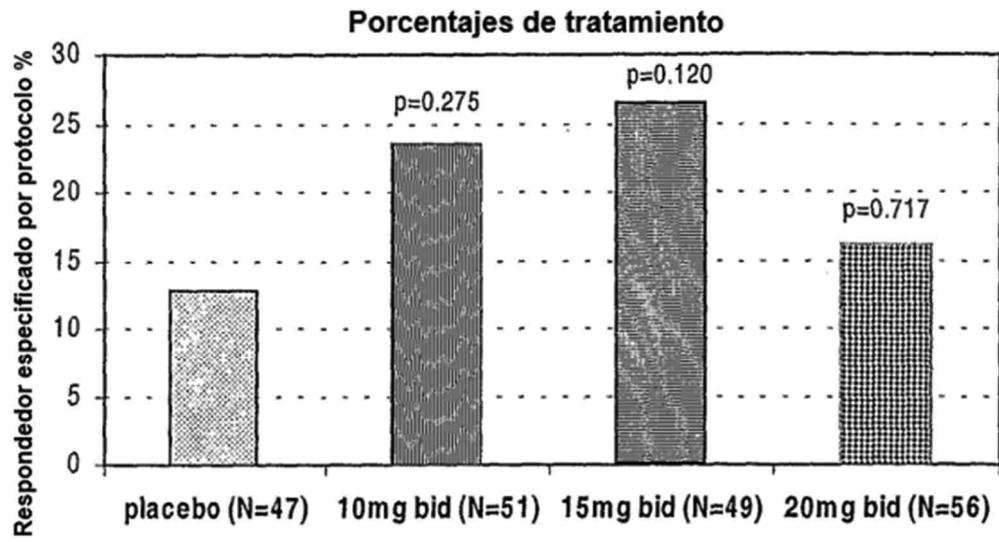


Fig. 4

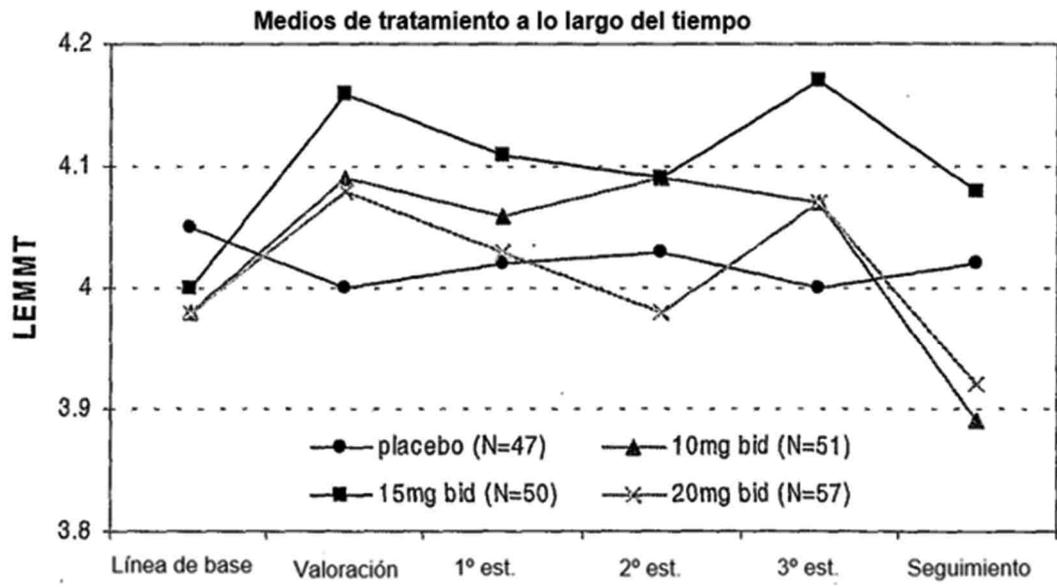


Fig. 5

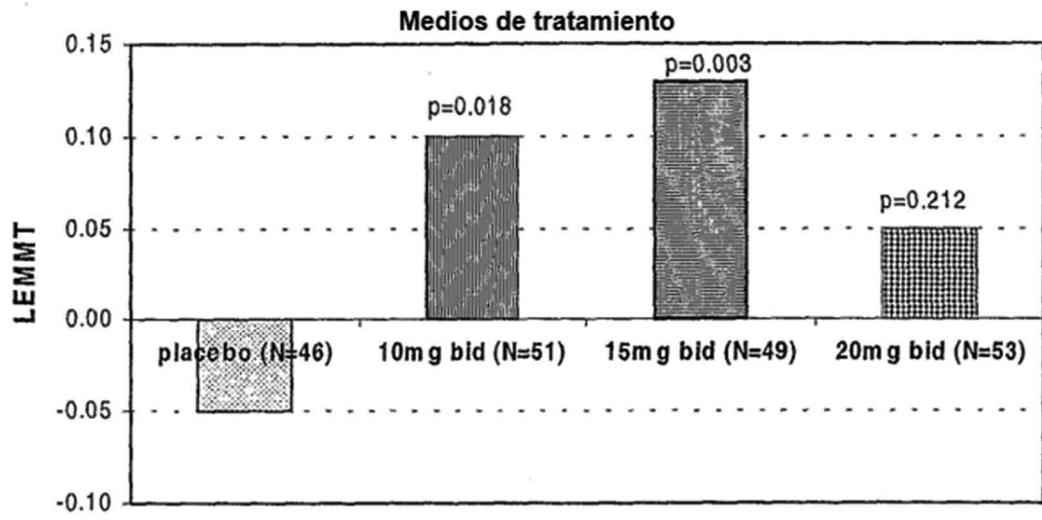


Fig. 6

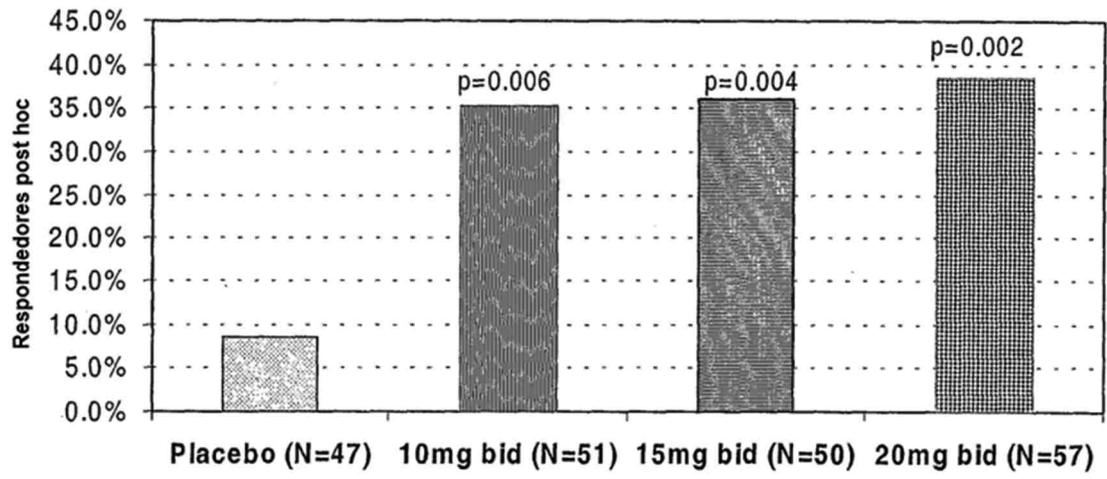


Fig. 7

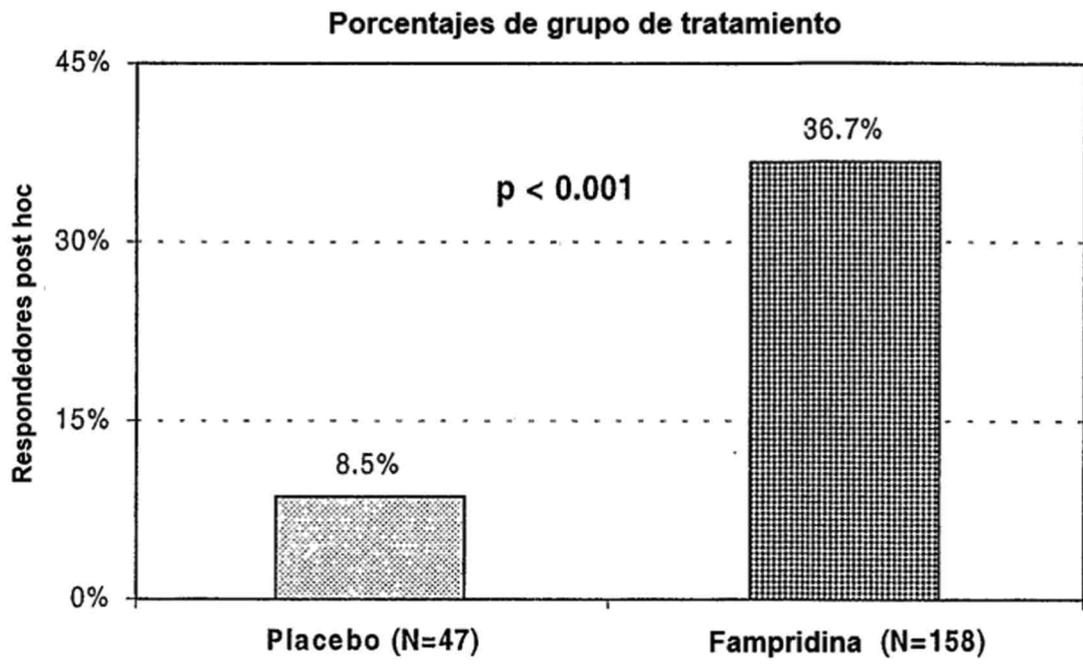
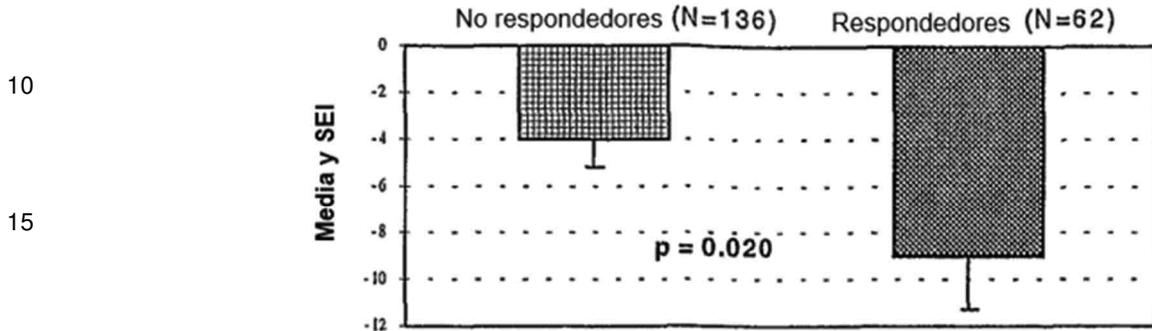


Fig. 8

*Cambios de línea de base en MSW-12 sobre doble ciego**

5

Medios de estado de respondedor y barras de error estandar



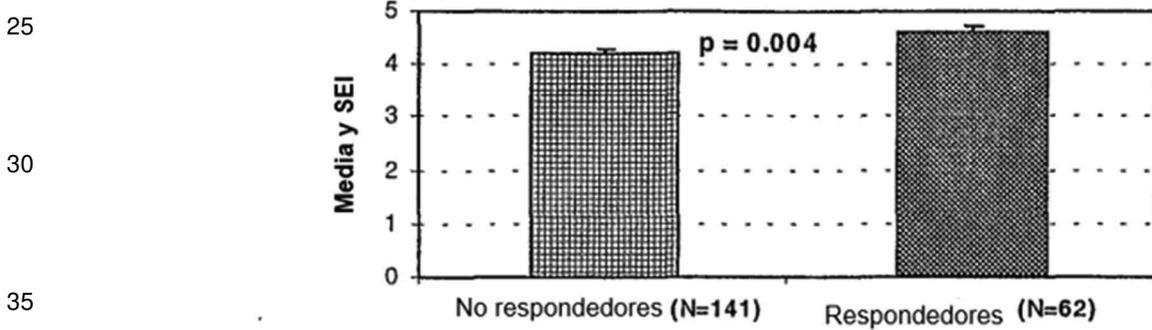
10

15

20

SGI sobre doble ciego

Medios de estado de respondedor y barras de error estandar



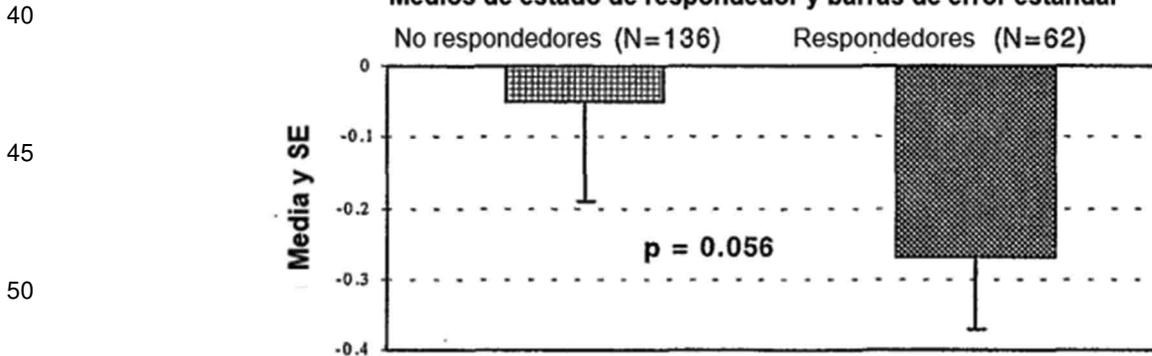
25

30

35

Cambio de línea de base en CGI sobre doble ciego

Medios de estado de respondedor y barras de error estandar



40

45

50

**Mediciones doble ciegos en las primeras y últimas visitas de dosis estable solo.

55

NNota: Para los cambios desde la línea de base, un puntaje negativo es indicativo de un beneficio clínico.

NNota: Algunos no respondedores no tenían datos de post línea de base para una variable particular; por lo que los tamaños de muestra para los no respondedores (con respecto a esa variable) pueden ser menores que el número real de no respondedores.

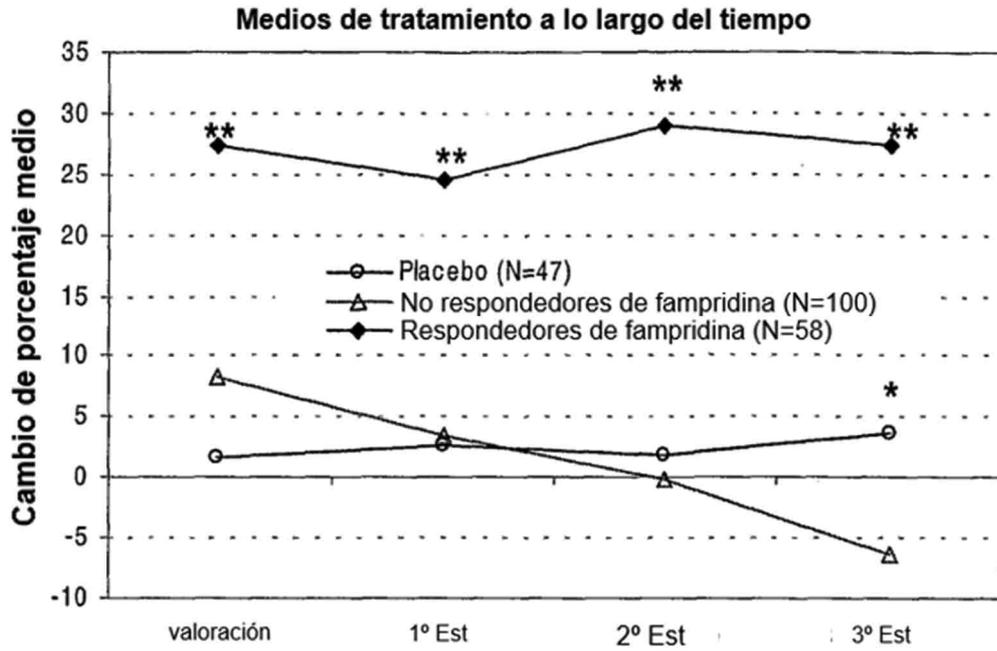
60

NNota: Los valores p que comparan respondedores y no respondedores son de modelos ANOVA con efectos para estado respondedor y centro.

Ffuente: I:\Compounds\Fampridine-SR\MS\MS-F202\Stat\Tables\Efficacy\Post hoc\Validation of Responder Variable.sas

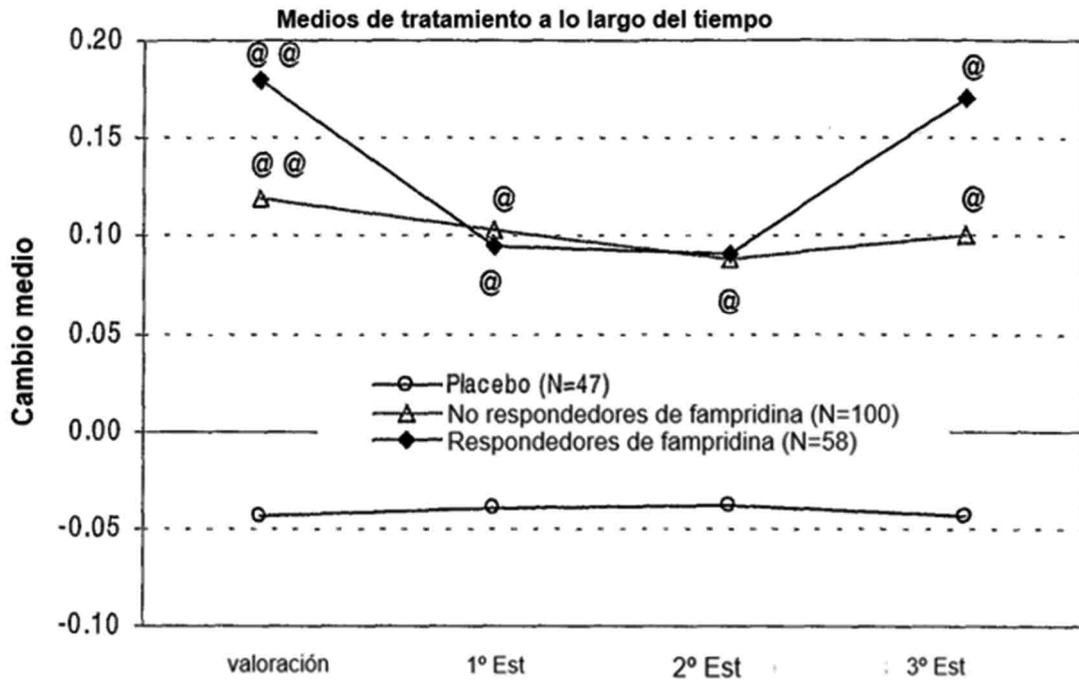
65

Fig. 9



** : Significativamente mejor que no respondedores de placebo y fampridina ($p < 0,001$ para cada uno).
 * : Significativamente mejor que no respondedores de fampridina

Fig. 10



@ @: Significativamente mejor que placebo ($p < 0,001$).
 @: Significativamente mejor que placebo ($p < 0,05$).

Fig. 11

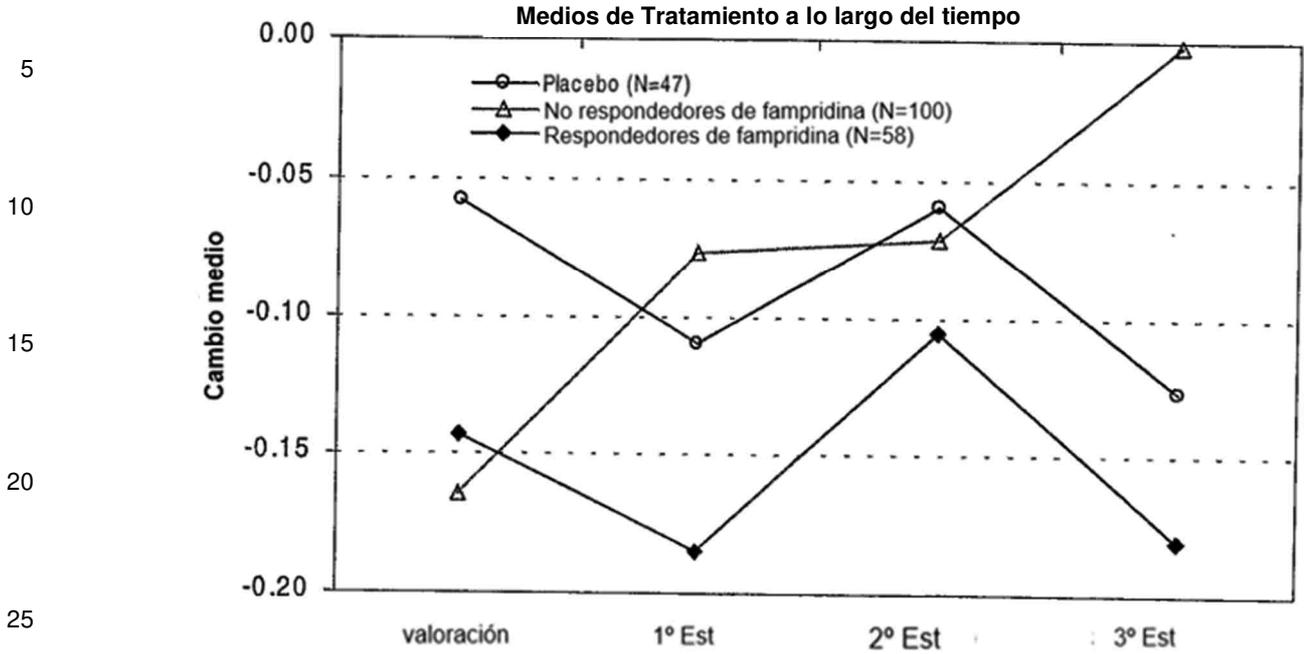


Fig. 12

APÉNDICE C

Significado clínico de la mejora constante en la caminata cronometrada de 25 pies (TW25) durante el tratamiento con fampridina

[0097] Andrew Goodman¹, Ron Cohen², Lawrence Marinucci², Andrew Tizón², y el Grupo de Estudio Fampridina-SR

¹Departamento de Neurología de la University of Rochester Medical Center, Rochester, NY;

²Acorda Therapeutics Inc., Hawthorne, Nueva York

RESUMEN

[0098] Las mejoras en la velocidad de la marcha en la TW25 se han visto en ensayos controlados de fampridina (4-aminopiridina). El presente estudio examinó la relación entre los cambios en TW25, una Impresión global del sujeto (SGI) y la Escala de caminata MS de 12 ítems (MSWS12). Un total de 206 sujetos con EM, con TW25 veces de 8-60 segundos, se inscribieron en un ensayo de 24 centros, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizados a uno de los cuatro grupos de tratamiento: Fampridina (liberación sostenida) 10, 15, 20mg b.i.d. o placebo, durante un período de tratamiento de 14 semanas. En el análisis post-hoc, una respuesta positiva en el TW-25 se definió como una velocidad de caminata durante al menos 3 de 4 visitas durante el tratamiento que fue más rápida que la velocidad máxima durante las cinco visitas sin drogas. La tasa de respuesta fue mayor en todos los grupos de fampridina (35, 36 y 39%) en comparación con el placebo (9%, p <0,002). Los respondedores mostraron una mejora significativamente

mayor en las puntuaciones de MSWS-12 y las puntuaciones de SGI durante el tratamiento en comparación con los que no respondieron. Por lo tanto, el criterio de respuesta identifica un cambio significativo que afecta las impresiones de los sujetos sobre su discapacidad ambulatoria. Los eventos adversos y las medidas de seguridad fueron consistentes con la experiencia previa.

INTRODUCCIÓN

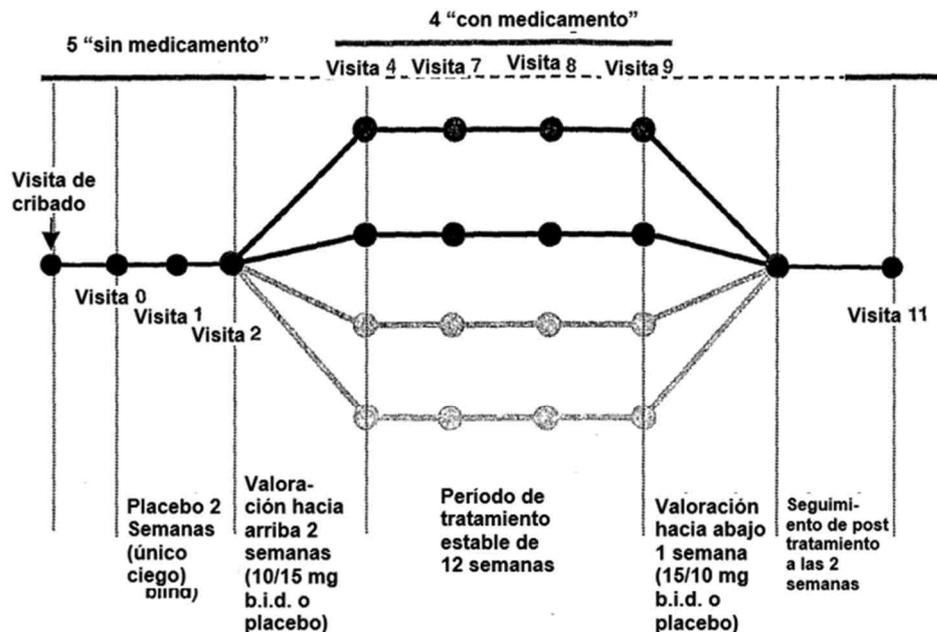
[0099] La fampridina (4-aminopiridina o 4-AP) es una terapia experimental para la EM con un mecanismo de acción único. A concentraciones de 1-2 µM o menos, la fampridina parece ser un bloqueador específico de los canales de potasio neuronales dependientes del voltaje que afectan la conducción en los axones desmielinizados. Puede restaurar la conducción del potencial de acción en las fibras nerviosas dañadas y mal mielinizadas, y también puede mejorar directamente la transmisión sináptica.^{1,2} Fampridina-SR es una formulación de liberación sostenida del medicamento. En ensayos clínicos previos, el tratamiento con fampridina se ha asociado con una variedad de beneficios neurológicos en personas con EM, que incluyen caminar más rápido y aumentar la fuerza³⁻⁵.

[0100] Solo se esperaría que una proporción de personas con EM sea susceptible a estos efectos farmacológicos, dada una patología muy variable. Actualmente, no hay una comprensión suficiente para permitir la selección previa al juicio de las personas que probablemente respondan. Hemos desarrollado una nueva metodología estadística que se basa en la hipótesis de que la respuesta al tratamiento debe reflejarse en una mejora *constante* en la velocidad de la marcha. Aquí abordamos si la respuesta a este criterio es un resultado clínicamente significativo y si el tratamiento con fampridina aumenta significativamente la probabilidad de tal respuesta.

MÉTODOS

[0101]

Figura 1 Diseño de estudio



[0102] Un total de 206 sujetos se inscribieron en un ensayo de 24 centros, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizados a uno de los cuatro grupos de tratamiento: Fampridina (formulación de liberación sostenida) 10, 15, 20 mg BID o placebo. A la fase inicial del placebo (2 semanas) le siguió el aumento de la dosis (2 semanas), el período de tratamiento estable (12 semanas), la titulación descendente (1 semana) y la evaluación de seguimiento (2 semanas).

Criterios de inclusión

[0103] 18-70 años con EM definida (según lo definido por McDonald⁶), con función cognitiva adecuada y capaz de realizar los procedimientos de estudio requeridos, incluyendo una caminata cronometrada de 25 pies dos veces (rango requerido para completar la prueba en la detección: 8 a 60 segundos).

5

Medidas de resultado

[0104] Compuesto Funcional de EM:

10

- Prueba cronometrada de 25 pies
- Prueba de clavija de 9 agujeros
- Prueba de adición auditiva en serie (PASAT)-3"

15

- Pruebas musculares manuales de la extremidad inferior (LEMMT)
- Puntaje Ashworth
- Impresión global clínica (CGI)
- Impresión global de sujeto (SGI)
- Inventario de Calidad de Vida de Esclerosis Múltiple (MSQL)
- Escala para caminar de esclerosis múltiple de 12 ítems (MSWS-12)⁷.

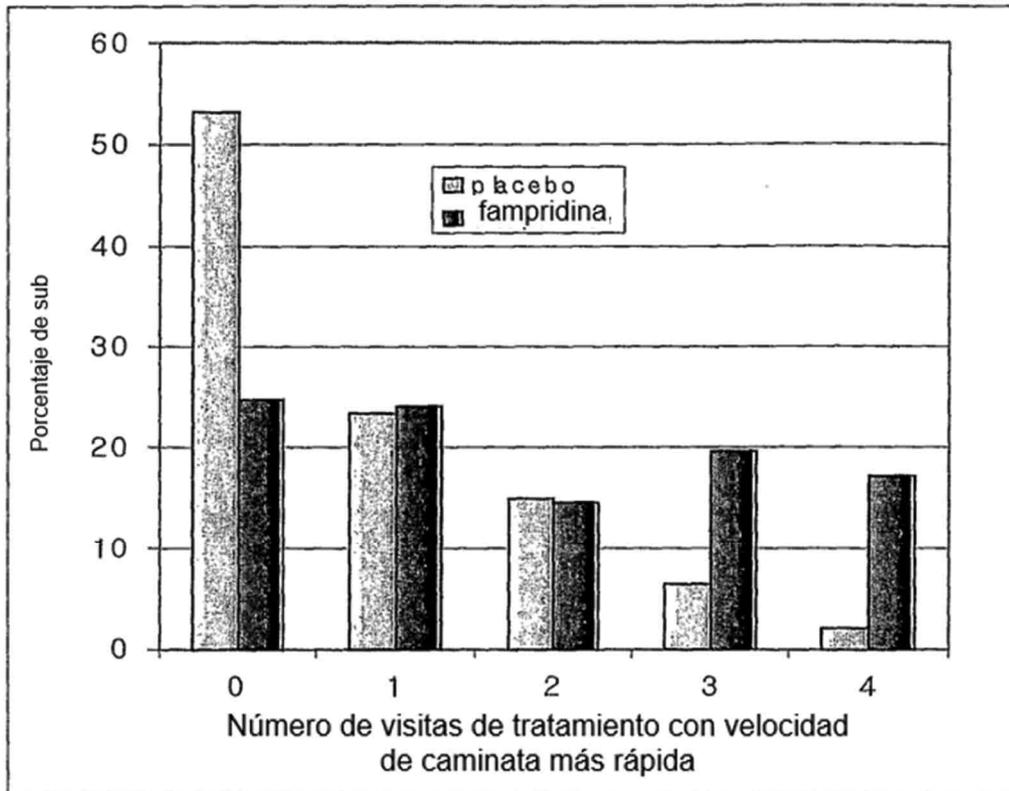
20

Criterio de respuesta para la consistencia de la mejora

25

[0105] La consistencia de la mejora en la velocidad de caminata se definió (post hoc) como lograr la velocidad de caminata durante al menos tres (es decir, la mayoría) de las cuatro visitas "con drogas" que fue más rápida que la velocidad máxima medida durante las cinco visitas sin medicamentos (cuatro previas, una de seguimiento). La selección de este criterio fue apoyada por la observación de la distribución de visitas más rápidas "al medicamento" entre los grupos tratados con fampridina y placebo (Figura 2).

30



35

40

45

50

55

60

Figura 2. Histograma para mostrar la proporción de sujetos con un número dado de "visitas con medicamento" en las que logran una velocidad de caminata más rápida que la más rápida de sus cinco visitas "sin medicamento". Sujetos tratados con fampridina mostraron más casos en los que hubieron 3 o 4 visitas con medicamento más rápidas y menos casos sin visitas más rápidas. La distribución de visitas para el grupo tratado con placebo está cerca a la predicha para el muestreo de variabilidad aleatoria de visita a visita.

65

Análisis estadístico

[0106] Para determinar si los sujetos con velocidades de caminata consistentemente mejoradas experimentaron mejoras significativas, se realizaron análisis estadísticos en dos variables subjetivas (SGI promedio durante el doble ciego y el cambio promedio desde el inicio en MSWS-12 sobre el doble ciego). Las diferencias entre las clasificaciones de respuesta (respondedores, frente a no respondedores) se compararon utilizando un modelo ANOVA con efectos para la clasificación de respuesta y el centro.

[0107] La proporción de sujetos con mejoras consistentes en la velocidad de caminata (basada en la definición retrospectiva) se analizó mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), controlando el centro. Para cada grupo de dosis, los valores de p (frente a placebo) se ajustaron con Bonferroni.

RESULTADOS

[0108]

Tabla 1. Disposición del sujeto

	Placebo	10 mg	15 mg	20 mg
Aleatorizado	47	52	50	57
Completado	45	50	49	51
Discontinuado	2	2	1	6
Evento adverso	1	0	1	5
No conforme	0	0	0	1
Retiró el consentimiento	0	1	0	0
Perdido en el seguimiento	1	1	0	0

Datos demográficos basales

[0109] No hubo diferencias significativas en los datos demográficos basales (edad, sexo, raza) o características de la EM (tipo diagnóstico, puntaje EDSS, duración de la enfermedad).

Seguridad y tolerabilidad

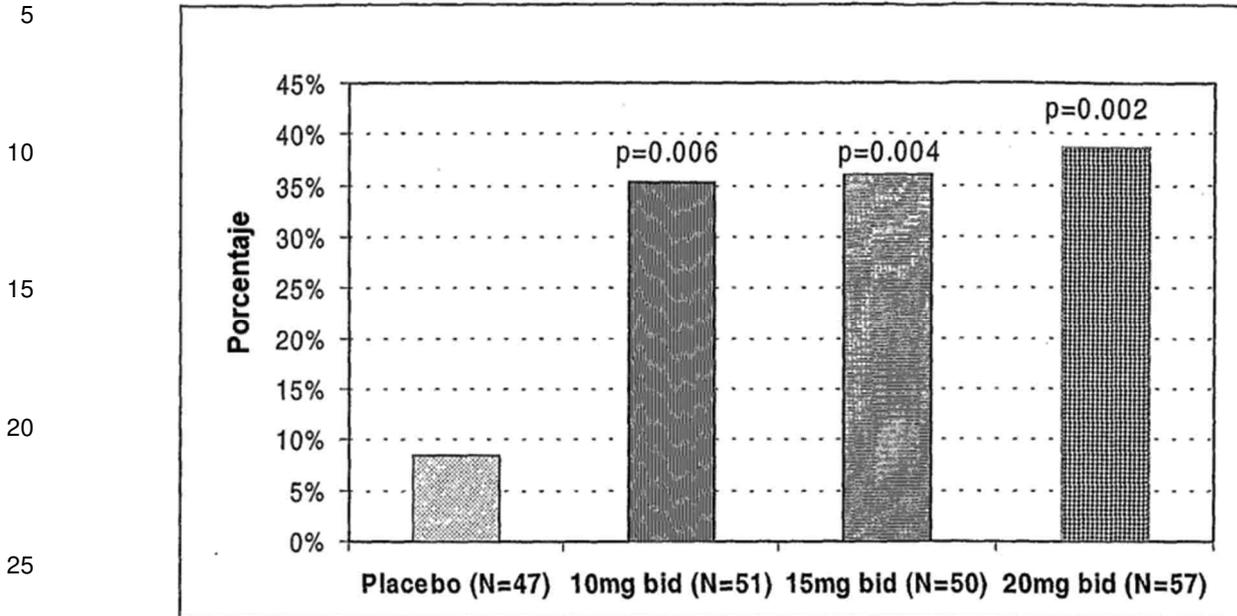
[0110]

- EA ocurrieron en el 81% de los sujetos tratados con placebo y en el 91% de los sujetos tratados con fampridina. La mayoría fueron de intensidad leve a moderada y transitorios.
- Los efectos adversos más frecuentes en los grupos de tratamiento con fampridina fueron paratesia (10%), insomnio (8%), astenia (7%), mareos (7%) y náuseas (6%).
- Eventos adversos graves, juzgados posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento, ocurrieron en 3 sujetos
 - 20 mg b.i.d. de fampridina: dos sujetos experimentaron convulsiones durante el ensayo, ambos casos después de una sobredosis accidental (dosis de 40 mg).
 - 15 mg b.i.d. de fampridina: un sujeto con estado mental alterado después de una sobredosis.

Análisis de respuesta

[0111] Un subconjunto de pacientes en cada grupo de tratamiento mostró una velocidad de marcha mejorada constantemente mientras tomaba el fármaco: 8,5%, 35,3%, 36,0% y 38,6% de los sujetos en el placebo, 10 mg, 15 mg y 20 mg b.i.d. de grupos de tratamiento dos veces al día, respectivamente, como se muestra en la Figura 3.

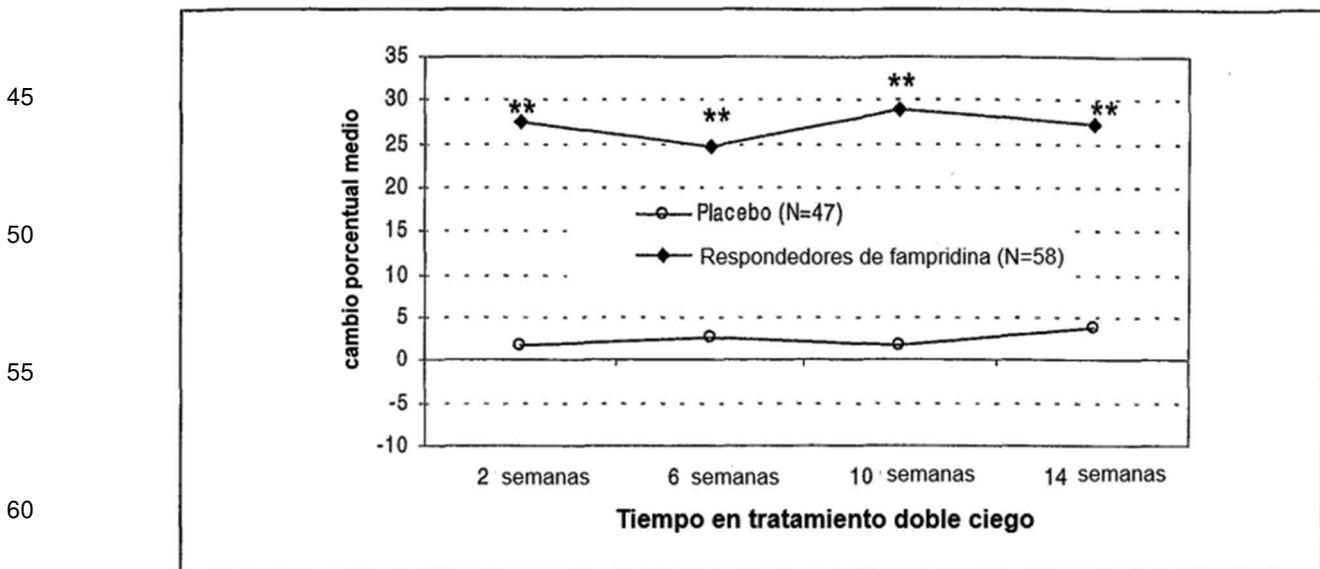
Figura 3 Porcentaje de sujetos (población ITT) con mejora consistente en velocidad de caminata (respondedores)



Nota: Los valores p (frente a placebo) están ajustados por Bonferroni. Los valores no ajustados eran <0,002 para cada grupo.

[0112] Dado que había poca diferencia en la capacidad de respuesta entre las tres dosis examinadas, los análisis más detallados compararon los grupos tratados con fampridina frente al grupo tratado con placebo. Estos análisis mostraron que los sujetos con velocidades de caminata mejoradas constantemente promediaron una mejora neta de >20% en la velocidad de caminata, durante el período de tratamiento y mantuvieron un nivel promedio estable de mejora en la velocidad de caminata en cada visita, durante el curso completo del tratamiento, como se muestra en la figura 4.

FIGURA 4. Cambio porcentual en velocidad de caminata en cada visita de tratamiento, por agrupación de análisis de respuesta (casos observados, población ITT)



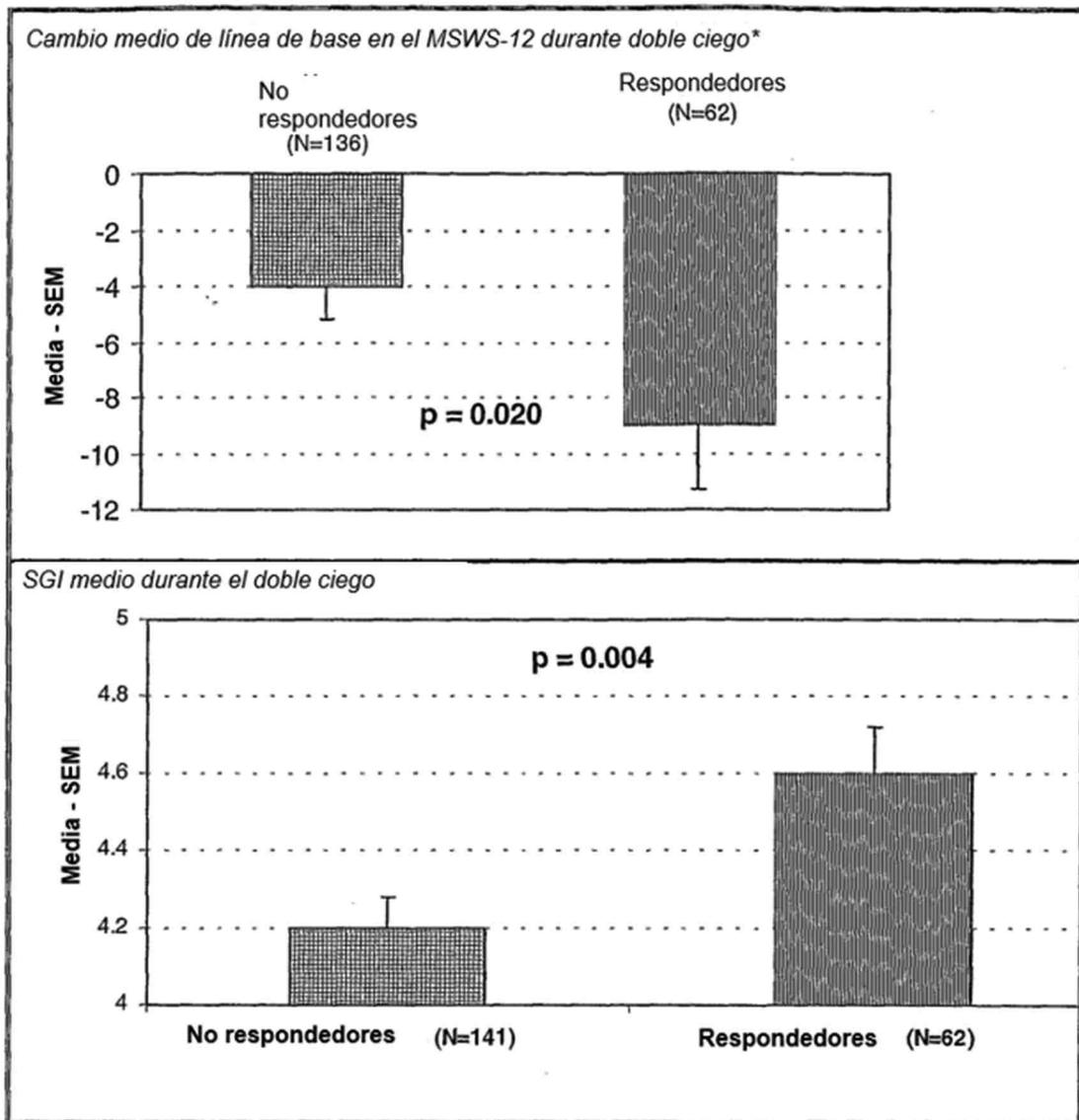
** : Significativamente mejor que placebo ($p < 0,001$ en cada punto de tiempo).

: Los tamaños de muestra de tratamiento en la leyenda de figura representa el número de sujetos de ITT. Los tamaños de muestra en puntos de tiempo individuales pueden ser más pequeños debido a abandonos o evaluaciones perdidas.

Correlatos subjetivos de caminar mejorado

[0113] Entre los 205 sujetos de ITT, 62 experimentaron mejoras consistentes en la velocidad de marcha, en base a la definición post-hoc, mientras que 143 no. El análisis de la importancia clínica de las mejoras consistentes en la velocidad de la caminata indica que la consistencia en las mejoras de la velocidad de la caminata tuvo significado clínico para los sujetos en este estudio, ya que estos sujetos tuvieron puntajes de SGI significativamente mejores (más altos) y cambios (reducciones) significativamente mejores en el puntajes de discapacidad percibidos MSWS-12 que aquellos que no lo hicieron (Figura 5).

Figura 5 Análisis del significado clínica de mejoras consistentes en la velocidad de caminata (casos observados, población ITT)



*: Mediciones de doble ciego en primeras y últimas visitas de dosis solo. Para los cambios desde la línea de base, un puntaje negativo es indicativo de un beneficio clínico.

Nota: Algunos de los sujetos con mejoras aleatorias no tenían datos post línea de base para la variable particular; por lo que los tamaños de muestra para es menor que el número real de sujetos con mejoras aleatorias en la velocidad de caminata (N=143).

CONCLUSIONES

[0114] Estos análisis post-hoc mostraron:

• la presencia de un subconjunto más grande (x4) de sujetos que respondieron a Fampridina-SR con una mejora constante en la velocidad de caminata en todos los grupos tratados con fampridina, en comparación con el grupo placebo.

5 • La mejora constante en la velocidad de caminata se asoció significativamente con mejores puntajes de Impresión Global del Sujeto y puntajes MSWS-12, lo que indica que la mejora constante en la velocidad de caminata en la Caminata Programada, asociada con este tratamiento, es clínicamente significativa para el sujeto.

10 **[0115]** Estos resultados apoyan la investigación continua de Fampridina-SR para la mejora de la función ambulatoria en la EM a través de la identificación prospectiva de un subconjunto de sujetos que responden en la prueba de caminata cronometrada.

15 **REFERENCIAS**

[0116]

1. Blight, A. R. (1989) Effect of 4-aminopyridine on axonal conduction block in chronic spinal cord injury. *Brain Res Bull* 22: 47-52.

2. Waxman SG. (1993) Aminopyridines and the treatment of spinal cord injury. *J Neurotrauma* 10: 19-24.

3. Davis, F.A., D. Stefoski, and J. Rush (1990) Orally administered 4-aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 27: 186-192.

25 4. Van Diemen, H.A.M. et al., (1992) The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Ann Neurol* 32: 123-130.

5. Schwid, S.R., et al., (1997) Quantitative assessment of sustained-release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 48: 817-821.

30 6. McDonald, W.I., et al. (2001) Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 50: 121-127.

7. Hobart J, Riazi A, Lampling D, Fitzpatrick R, Thompson A. (2003) Measuring the Impact of MS on Walking Ability. *J Neurol* 60:31-36.

35 **El grupo de estudio MS-F202 Fampridina-SR:**

[0117]

Barry Arnason, University of Chicago, Chicago, IL

40 Francois Bethoux, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH

Christopher Bever, University of Maryland at Baltimore, Baltimore, MD

James Bowen, University of Washington Medical Center, Seattle, WA

Anne Cross, Washington University-Barnes Jewish Hospital, St. Louis, MO

45 Corey Ford, University of New Mexico, Albuquerque, NM

Norman Kachuck, USC School of Medicine, Los Angeles, CA

Michael Kaufman, Carolinas Medical Center MS Clinic, Charlotte, NC

Lauren Krupp, SUNY Stony Brook, Stony Brook, NY

Thomas Leist, Thomas Jefferson University, Filadelfia, PA

50 John Lindsey, University of Texas-Houston, Houston, TX

Fred Lublin, Mt. Sinai School of Medicine - MS Center, Nueva York, NY

Michelle Mass, Oregon Health Sciences University - MS Center, Portland, OR

Luanne Metz, Foothills Medical Centre, Calgary, AB

Aaron Miller, Maimonides Medical Center, Brooklyn, NY

55 Paul O'Connor, St. Michael's Hospital, Toronto, ON

Mary Ann Picone, Gimbel MS Center, Teaneck, NJ

Kottil Rammohan, Ohio State University, Columbus, OH

Marco Rizzo, Yale New Haven Hospital, New Haven, CT

Randall Schapiro, Fairview MS Center, Minneapolis, MN

60 Steven Schwid, University of Rochester, Rochester, NY

Craig Smith, Swedish Medical MS Center, Seattle, WA

Ben Thrower, MS Center at Shepherd Center, Atlanta, GA

((Pie de página abajo a la izquierda))

65 **[0118]** Presentado en la 130ª Reunión Anual de la Asociación Americana de Neurología San Diego, California, 25-28

de septiembre de 2005.

((Pie de página abajo a la derecha))

- 5 **[0119]** El Dr. Andrew D. Goodman es consultor de Acorda Therapeutics, Inc. El apoyo financiero para este estudio fue proporcionado por Acorda Therapeutics, Inc.

APÉNDICE D

10 **ANÁLISIS DEL RESPONDEDOR**

INTRODUCCIÓN

- 15 **[0120]** Acorda Therapeutics ha patrocinado dos ensayos clínicos de fase 2, prospectivos, aleatorizados, controlados con placebo para evaluar los efectos de Fampridina-SR sobre la función motora de las extremidades inferiores en personas con esclerosis múltiple (EM). Ambos ensayos demostraron una mejora estadísticamente significativa en la fuerza de las piernas, medida con la prueba muscular manual estándar (LEMMT). Ambas pruebas mostraron mejoras en la velocidad de caminata basadas en la caminata cronometrada de 25 pies (TW25) que fueron estadísticamente significativas en base a análisis post-hoc. El aumento de la debilidad muscular y los déficits ambulatorios son dos de los aspectos clínicamente más significativos de esta enfermedad progresiva. Fampridina es el primer y único fármaco hasta la fecha que ha demostrado efectos beneficiosos directos sobre los déficits funcionales de la marcha y la debilidad en la EM (a diferencia de los fármacos antiinflamatorios utilizados para promover la recuperación de una recaída aguda).

- 25 **[0121]** Los representantes de Acorda Therapeutics se reunieron con la División el 1 de julio de 2004 para discutir el potencial de proceder a los estudios de Fase 3 a la luz de los resultados del ensayo más reciente, MS-F202, un estudio de comparación de dosis de 211 pacientes. En esta reunión, la División presentó la opinión de que los datos de MS-F202 demostraron solo un efecto relativamente pequeño y transitorio del medicamento sobre la velocidad de la marcha y que se requeriría alguna medida adicional de "significado clínico" de tales cambios en el TW25. Se sugirió que una medida global de sujeto o clínico podría proporcionar este papel. También se propuso que este rol podría ser cumplido por la Escala de Caminata de Esclerosis Múltiple-12 (MSWS-12), un cuestionario de doce ítems recientemente desarrollado que aborda la función de caminar, y que se utilizó de forma exploratoria en el estudio MS-F202. La División también dejó claro la necesidad de demostrar el mantenimiento del efecto durante un período de tratamiento de 12 semanas.

- 35 **[0122]** Acorda Therapeutics ha tenido en cuenta estas recomendaciones y ha revisado su plan de desarrollo para abordar los problemas planteados por la División. Acorda ahora propone realizar un estudio controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y con potencia adecuada para comparar los efectos de 10 mg de Fampridina-SR en comparación con el placebo al caminar en pacientes con EM. El diseño general de este estudio será similar al del estudio MS-F202, a excepción del aspecto de comparación de dosis del ensayo anterior, e incluirá un período de tratamiento de 14 semanas. Como se describe en la sinopsis del protocolo adjunto, y con respecto a la apertura expresada de la División para considerar dicho enfoque, este estudio empleará un análisis de respuesta como criterio de valoración primario. Esta forma de análisis facilitará la evaluación de la importancia clínica del beneficio y el mantenimiento del efecto en aquellos sujetos que responden al medicamento. Lo siguiente explicará en primer lugar la justificación de la elección del criterio de respuesta y luego ilustrará en detalle la aplicación del análisis propuesto mediante un análisis post-hoc del estudio MS-F202.

- 50 **[0123]** La intención de este estudio y su plan de análisis será mostrar que hay un subconjunto significativo de sujetos con déficits ambulatorios debido a EM que responden a Fampridina-SR con un aumento significativo en la velocidad de la caminata.

RAZÓN FUNDAMENTAL

- 55 **[0124]** Los médicos que recetan regularmente fampridina compuesta para la EM han informado que solo una proporción de sus pacientes parece responder con claros beneficios clínicos, y que, a su juicio, esta proporción puede ser de alrededor de un tercio (comunicación personal con Acorda Therapeutics). Este grado de respuesta puede estar relacionado con el mecanismo de acción propuesto, que es la restauración de la conducción en axones desmielinizados a través del bloqueo de los canales de potasio dependientes de voltaje. Se espera que solo una proporción de pacientes con EM posea axones de relevancia funcional apropiada que sean susceptibles a estos efectos farmacológicos, dada la patología altamente variable de la enfermedad. Actualmente, no hay una comprensión suficiente de la enfermedad para permitir la selección previa al juicio de pacientes potencialmente sensibles. Sin embargo, la existencia de un subconjunto de pacientes que responden consistentemente al medicamento puede ser respaldada por observaciones cuantitativas en los estudios MS-F201 y MS-F202.

- 65 **[0125]** Antes del tratamiento, los sujetos en estos dos ensayos exhibieron velocidades de caminata promedio en la medida TW25 de aproximadamente 2 pies por segundo (pies/seg). Este es un déficit significativo, ya que la velocidad

de caminata esperada para un individuo no afectado es de 5-6 pies/seg. Los sujetos en MS-F202 fueron seleccionados para el tiempo de caminata TW-25 en el examen de 8-60, que es equivalente a un rango de velocidad de 0,42-3,1 pies/seg. La variabilidad del estado funcional es una característica inherente de la EM, y esto se puede ver en la medición repetida de la velocidad al caminar en el transcurso de semanas o meses. En cualquiera de las tres visitas durante el período de tratamiento estable, el 15-20% de los sujetos tratados con placebo mostraron una mejora >20% con respecto a la velocidad inicial de la caminata, un umbral elegido como uno que indica un verdadero cambio en la velocidad de la caminata sobre las fluctuaciones de fondo. Una proporción mayor de los sujetos tratados con Fampridina-SR mostró tales mejoras, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, dado el tamaño de la muestra y la tasa de respuesta al placebo.

[0126] Dadas las variaciones a menudo grandes en la función experimentada por las personas con EM, es difícil para el sujeto o un observador capacitado separar una mejora relacionada con el tratamiento de una mejora relacionada con la enfermedad sin el elemento de consistencia en el tiempo. Por lo tanto, se podría esperar que la consistencia del beneficio sea una medida más selectiva del verdadero efecto del tratamiento que la magnitud del cambio. Sobre la base de esta justificación, se examinaron las respuestas de los sujetos individuales en el ensayo MS-F202 para determinar el grado en que su velocidad de marcha mostró una mejoría durante el período de tratamiento doble ciego y volvieron a los valores previos al tratamiento después de que se retiraron del medicamento en el seguimiento. Este examen sujeto por sujeto arrojó un subgrupo de sujetos cuyo patrón de velocidad de marcha a lo largo del tiempo parecía ser consistente con una respuesta al fármaco. Esto condujo al análisis ilustrado en la **Figura 1**. Esto compara los grupos tratados con placebo y Fampridina-SR con respecto al número de visitas durante el período de tratamiento doble ciego en el que la velocidad de caminata en el TW25 fue más rápida que la velocidad máxima de las cinco visitas sin tratamiento (cuatro visitas antes de la aleatorización y una visita de seguimiento después del período de tratamiento farmacológico).

[0127] El grupo tratado con placebo mostró un patrón claro de disminución exponencial en el número de sujetos con un mayor número de visitas "positivas". Esto es lo que se esperaría de un proceso aleatorio de variabilidad (una simple simulación por computadora del proceso de muestreo aleatorio involucrado muestra el mismo patrón de respuesta: **Fig. A1** en las Tablas y Figuras Suplementarias). En contraste, el patrón de respuesta en el grupo tratado con Fampridina-SR divergió fuertemente de esta distribución; un número mucho mayor de sujetos tratados con Fampridina-SR mostró tres o cuatro visitas con velocidades de caminata más altas que la velocidad máxima de las cinco visitas sin tratamiento y menos de la mitad de la proporción esperada no tuvo visitas con velocidades más altas. Estos resultados indican que hubo una subpoblación de sujetos en el grupo tratado con Fampridina-SR que experimentó un aumento constante en la velocidad de caminata relacionada con el tratamiento.

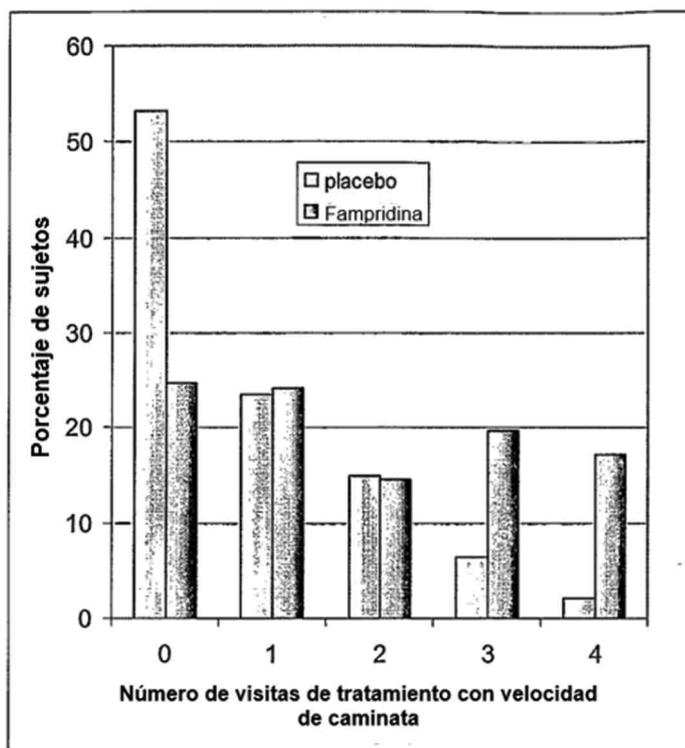


Fig. 1 Histograma para mostrar el número de visitas de tratamiento en las que los sujetos mostraron una velocidad de caminata más rápida durante la marcha de 25 pies cronometrada que todas las cinco visitas sin tratamiento.

[0128] Este análisis sugiere que un criterio relativamente altamente selectivo para un probable respondedor al

tratamiento sería: un sujeto con una velocidad de caminata más rápida durante al menos tres (es decir, tres o cuatro) de las cuatro visitas durante el período de tratamiento doble ciego en comparación con el valor máximo para las cinco visitas sin tratamiento. Las cuatro visitas antes del inicio del tratamiento doble ciego proporcionan una línea de base inicial contra la cual medir la consistencia de la respuesta durante las cuatro visitas de tratamiento. La inclusión de la visita de seguimiento como un componente adicional de la comparación se consideró valiosa principalmente al excluir a aquellos sujetos que no mostraron la pérdida esperada de mejoría después de dejar el medicamento. Es probable que se trate de sujetos que por casualidad mejoraron sus síntomas de EM en el momento del inicio del tratamiento, pero cuya mejora no se revirtió con la interrupción del medicamento porque en realidad no estaba relacionado con el medicamento. Por lo tanto, la incorporación de la visita de seguimiento como parte del criterio puede ayudar a excluir los falsos positivos, si la velocidad TW25 sigue siendo alta en el seguimiento.

[0129] En el estudio MS-F202, este criterio de respuesta se cumplió en un 8,5%, 35,3%, 36,0% y 38,6% de los sujetos en grupos de tratamiento con placebo, 10 mg, 15 mg y 20 mg dos veces al día, respectivamente, que muestran una diferencia altamente significativa y consistente entre los grupos de tratamiento con placebo y medicamentos. Dado que había poca diferencia en la capacidad de respuesta entre las tres dosis examinadas, se realizaron análisis más detallados comparando los grupos tratados con Fampridina-SR agrupados con el grupo tratado con placebo. Los resultados completos de este análisis para el estudio MS-F202 se describen en las siguientes secciones. Estos muestran que el grupo de respuesta así identificado experimentó un aumento promedio >25% en la velocidad de caminata durante el período de tratamiento y que este aumento no disminuyó durante el período de tratamiento. El grupo de respuesta también mostró un aumento en el puntaje de Impresión Global del Sujeto y una mejora en el puntaje en el MSWS-12. Si este mismo patrón de mejora en los puntos finales secundarios se confirma en los estudios diseñados prospectivamente, se apoyará el significado clínico de la definición de respuesta.

[0130] Es importante tener en cuenta que este criterio de respuesta selecciona sujetos que muestran un patrón de cambio que es consistente con una respuesta al tratamiento, pero no define las características completas de esa respuesta. El criterio en sí mismo no especifica la cantidad de mejora ni especifica que la mejora debe ser estable en el tiempo. Por ejemplo, una disminución progresiva en el efecto durante el transcurso del período de estudio, incluso una que resulte en velocidades más lentas que el valor máximo sin tratamiento, no sería excluida por el criterio; Como ejemplo específico, los cambios desde el valor máximo sin tratamiento de, respectivamente, +20%, +5%, +1% y -30% durante el período de tratamiento doble ciego calificarían como una respuesta bajo el criterio, pero en realidad muestran un cambio promedio neto negativo para todo el período, poca estabilidad y un punto final negativo. Los análisis post-hoc de los estudios MS-F202 y MS-F201 indican que podemos esperar que los respondedores definidos por la consistencia del efecto también demuestren una mayor magnitud y estabilidad del beneficio, pero esto debe determinarse en un ensayo bien controlado en el que este criterio de respuesta está predefinido.

ANÁLISIS DE RESPONDEDOR APLICADO AL ESTUDIO MS-F202

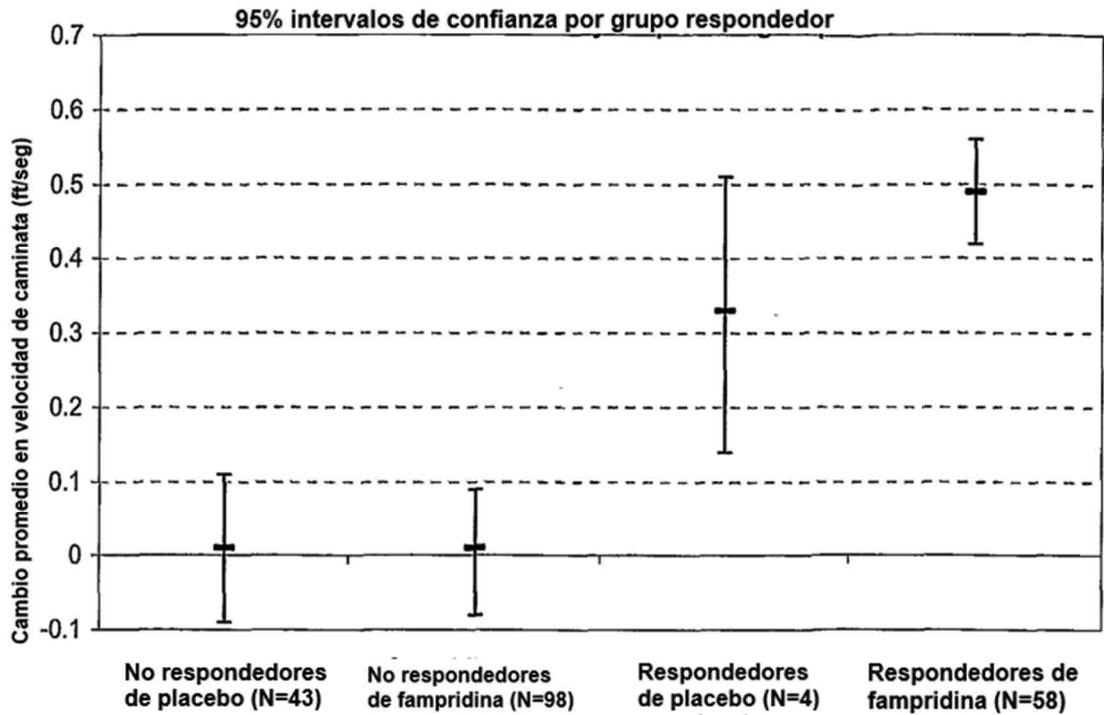
[0131] Dado que había poca diferencia en la capacidad de respuesta entre las tres dosis de fármaco examinadas en el Estudio MS-F202 (ver **Tabla A1** en las Tablas y Figuras Suplementarias), el siguiente análisis compara principalmente los grupos tratados con Fampridina-SR agrupados frente al grupo tratado con placebo.

[0132] El número de sujetos que cumplieron el criterio de respuesta en el grupo tratado con Fampridina-SR agrupado fue 58 (36,7%) en comparación con 4 (8,5%) en el grupo tratado con placebo, y esta diferencia fue estadísticamente significativa (p <0,001) como se muestra en la **Tabla 1**. La Fig. A2 (ver Tablas y Figuras Suplementarias) ilustra los cambios medios de velocidad de caminata por visita para estos dos grupos.

Tabla 1 (MS-F202)			
Número y porcentaje de respondedores (población ITT)			
Parámetro	Estadística	Placebo (N = 47)	Fampridina-SR agrupado (N = 158) **
Estado del respondedor			
No respondedor	N (%)	43 (91,5)	100 (63,3)
Respondedor	N (%)	4 (8,5)	58 (36,7)
	Valor p del tratamiento*	<0,001	
* De la prueba Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), que controla el centro; utilizando estadística de asociación general.			
** Dos sujetos aleatorizados que no regresaron para las evaluaciones de eficacia en el tratamiento se consideraron no respondedores			
Fuente I:\Compounds\Fampridine-SR\MS\MS-F203\Stat\Exploratory\Protocol Development\Table 05_Secondary Responder Status sas			

[0133] Esto indica que las posibilidades de un resultado más favorable, basado en la consistencia de la mejora en la velocidad de la marcha, es mucho mayor en el grupo tratado con Fampridina-SR que en el grupo tratado con placebo.

[0134] La Figura 2 compara los cambios en la velocidad de la marcha para los grupos de respondedores y no respondedores entre los grupos tratados con Fampridina-SR y tratados con placebo. El grupo de respondedores Fampridina-SR mostró un aumento promedio en la velocidad de 0,49 pies/seg en comparación con 0,01 pies/seg en los dos grupos de no respondedores. Los cuatro sujetos que respondieron al placebo mostraron un cambio promedio intermedio en la velocidad de caminata (0,33 pies/seg) pero había muy pocos sujetos en este grupo para una comparación significativa. No hubo diferencias entre los grupos al inicio del estudio en cuanto a la velocidad de la marcha al inicio, los datos demográficos o las características neurológicas (ver Tabla A2, A3 y A4 en las Tablas y Figuras Suplementarias).



FUENTE 1: \\Compound\Fampridine-SR\MSMS-F203\Stat\Exploratory\Protocol Development\Library03\Revised Baseline_Avg CFB in WS by Responder Status.sas

Fig. 2. Cambio promedio en velocidad de caminata durante el período de tratamiento doble ciego, en comparación con el valor de pre-aleatorización promedio, por clasificación de respondedor.

[0135] El porcentaje de mejora promedio desde el inicio en la velocidad de la marcha durante el período de doble ciego fue del 27% para los grupos de respondedores Fampridina-SR, en comparación con el 1 y el 2% en los no respondedores Placebo y Fampridina-SR, respectivamente, como se muestra en Figura 3.

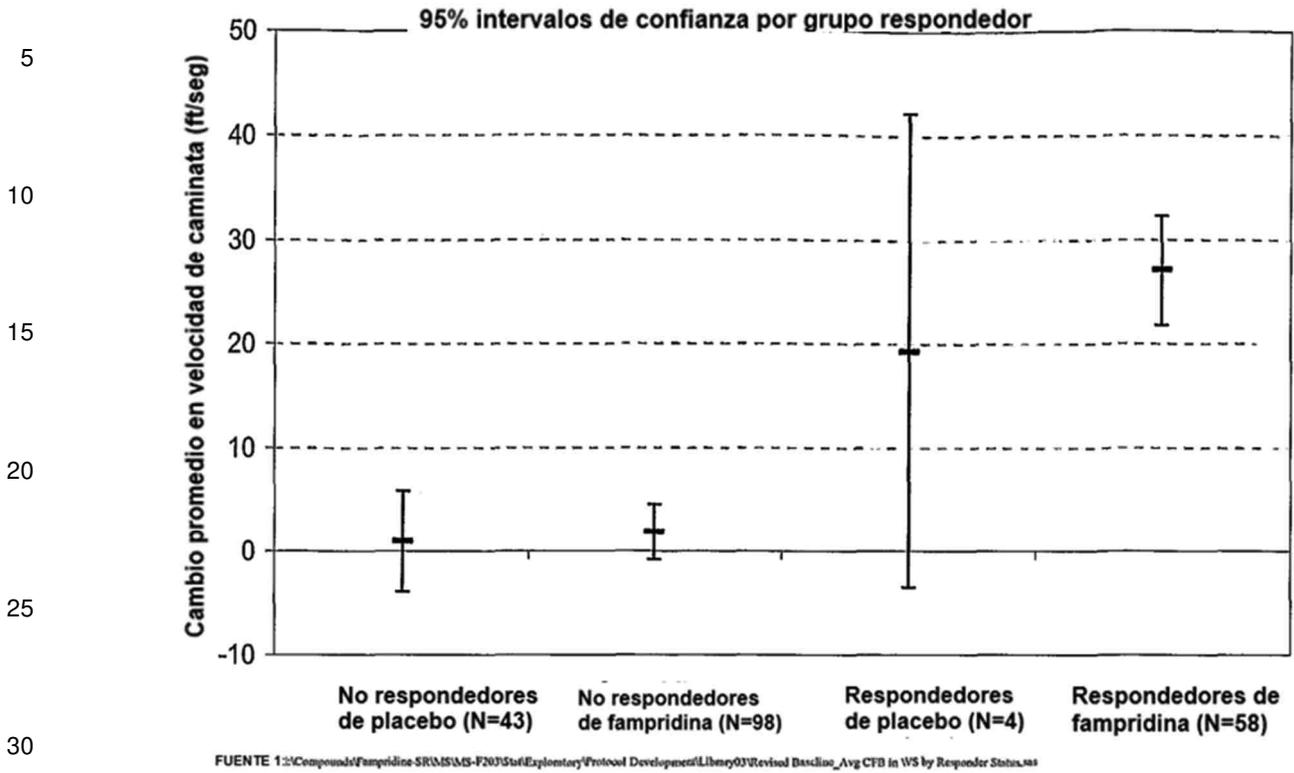
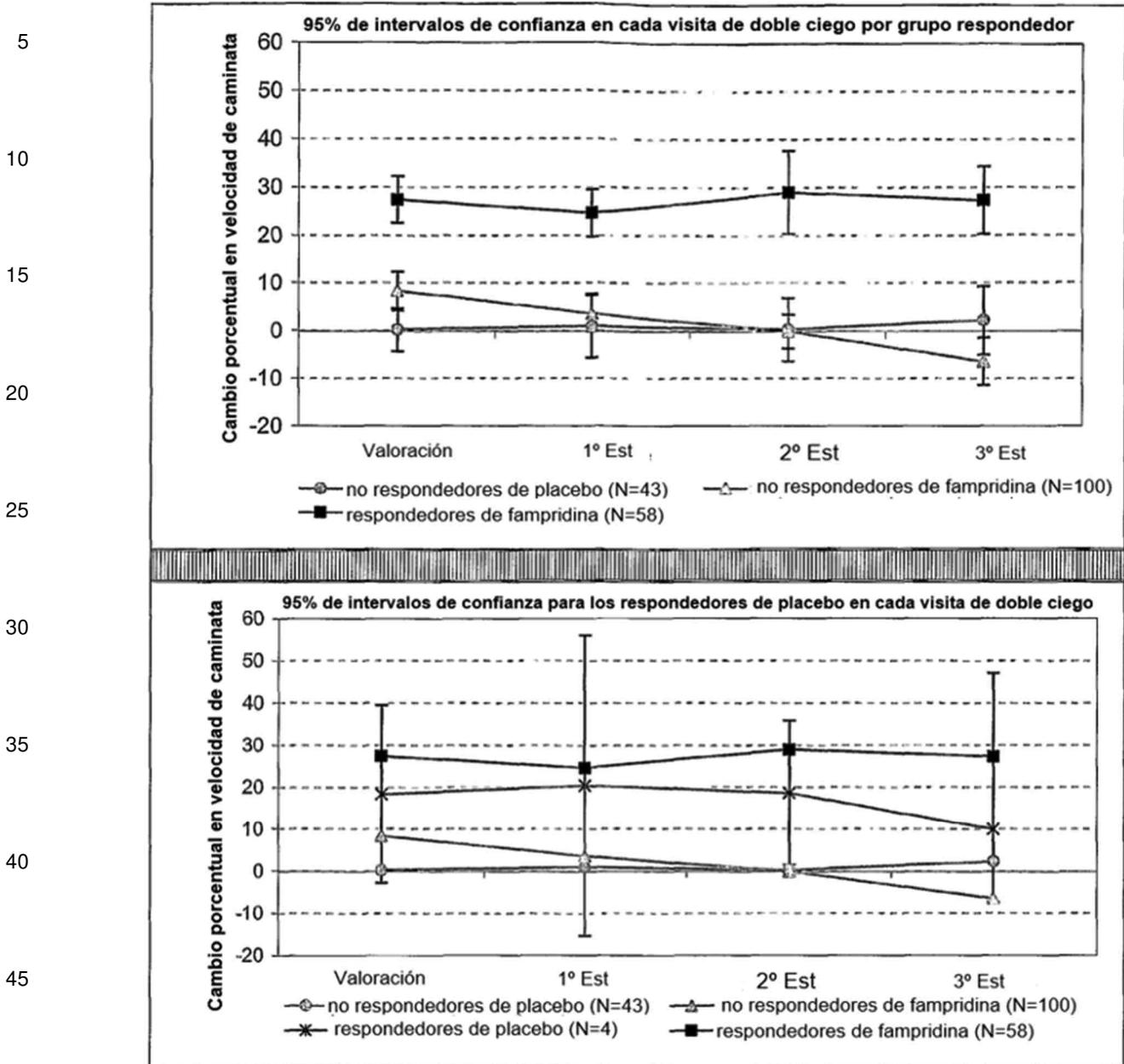


Fig. 3 Cambio porcentual promedio en velocidad de caminata durante el período de tratamiento doble ciego, en comparación con el valor de pre-aleatorización promedio, por clasificación de respondedor.

[0136] No solo la magnitud del efecto sobre la velocidad promedio de caminata fue sustancial en el grupo de respondedor de Fampridina-SR, sino que el efecto fue estable y los intervalos de confianza bien separados de los grupos no respondedores durante el período completo de tratamiento de 14 semanas, como se muestra en la **Figura 4**.



FUENTE 1: \\Compu\ods\Fampridine SR\MSMS-F20\Stud\Exploratory\Protocol Development\Library03\Revised Baseline_Avg CFB in WS by Responder Status.xls

Nota 1: Los tamaños de muestra de tratamiento presentados en la leyenda de figura representan el número de sujetos de ITT. Los tamaños de muestra en puntos de tiempo individuales pueden ser más pequeños debido a abandonos o evaluaciones perdidas.

Fig. 4 Cambio porcentual en la velocidad de caminata, en comparación a los valores de pre-aleatorización promedio, por clasificación de respondedor en cada visita de estudio durante el período de tratamiento de doble ciego. Para claridad, el gráfico superior muestra solo el grupo de respondedor de Fampridina-SR y los no respondedores de Fampridina-SR y placebo. El gráfico inferior incluye los respondedores de placebo, mostrando los intervalos de confianza grandes que de otro modo esconderían los intervalos de confianza para los otros grupos.

[0137] El criterio de respuesta también nos permite explorar los efectos beneficiosos de este cambio según lo informado por los sujetos en dos medidas globales, la Impresión Global del Sujeto (SGI) y la Escala Waling de Esclerosis Múltiple-12 (MSWS-12), como se ha ilustrado en las Figuras 5 y 6, a continuación. Los respondedores mostraron un puntaje promedio más alto en el SGI durante el período de tratamiento doble ciego. Estos datos de SGI indican que los Respondedores pudieron distinguir un beneficio positivo asociado con su mejora en la velocidad de caminata. Se requeriría una muestra más grande para confirmar esta diferencia estadísticamente dada la naturaleza

altamente variable de las respuestas en estas variables (ver Fig. A3 y A4 en las Tablas y Figuras Suplementarias).

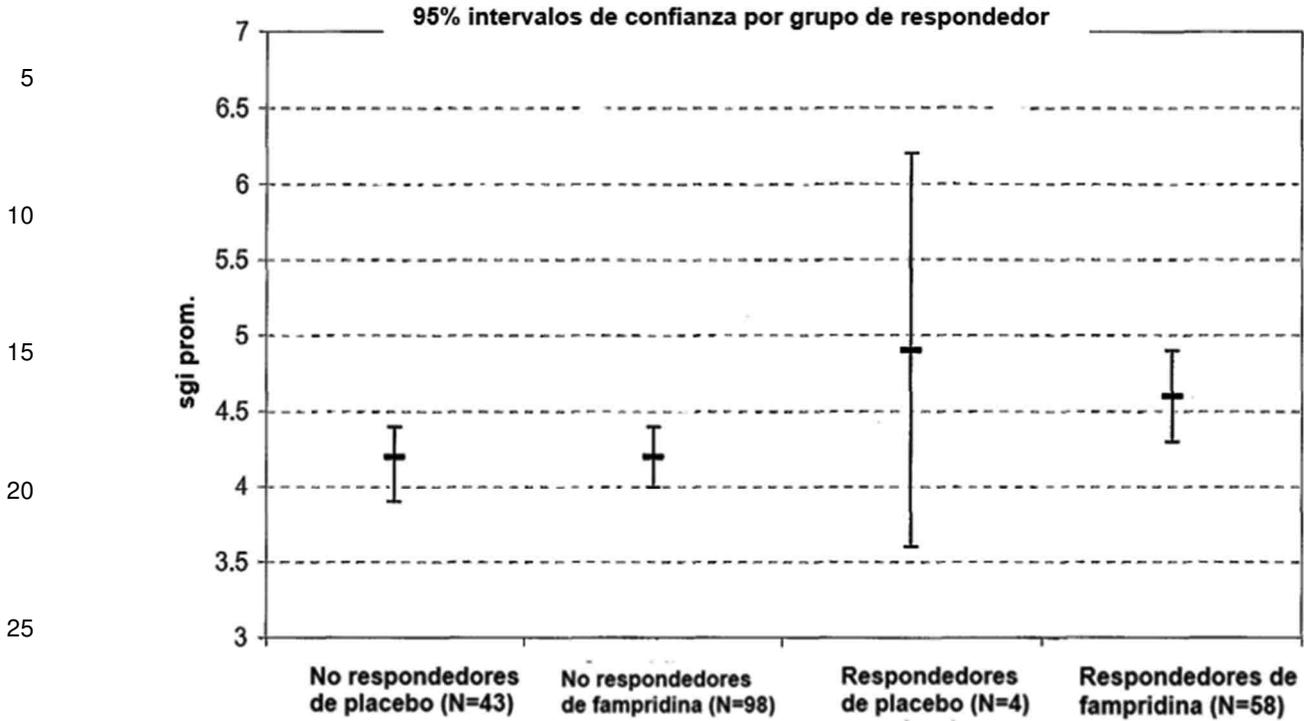


Fig. 5 Puntaje de impresión global de sujeto promedio por clasificación de respondedor durante el período de tratamiento de doble ciego. Un puntaje de 4 es una respuesta de “neutral/mixta” en una escala terrible (1) a feliz (7) de 7 puntos.

[0138] El significado clínico del criterio del respondedor también está respaldado por el hecho de que los respondedores mostraron una mayor mejora en el cuestionario MSWS-12, como se muestra en la **Figura 6**, a continuación. Tenga en cuenta que el MSWS-12 solo se aplicó en la Visita 0 (antes del placebo) y en la primera y última visita a dosis estables en el estudio MS-F202.

30
35
40
45
50
55
60
65

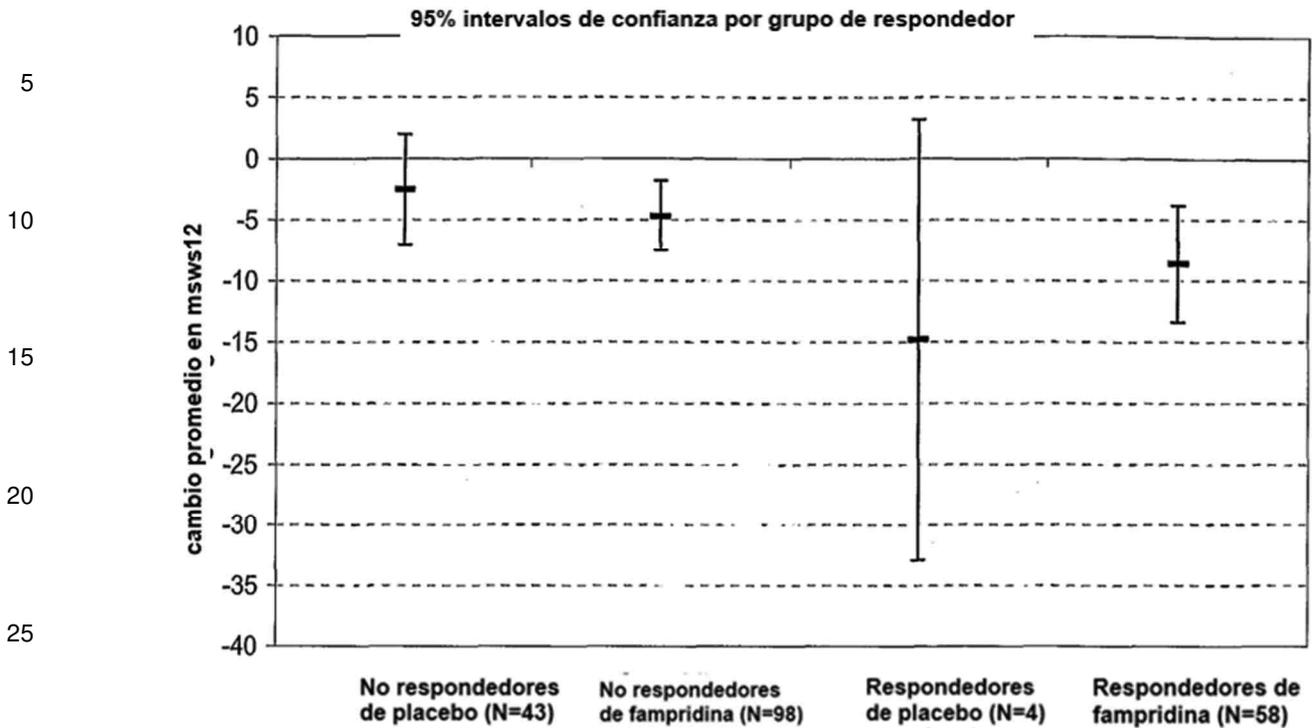


Fig. 6 Cambio promedio desde la línea de base (Visita 0) en el puntaje de MSWS-12 durante el período de tratamiento de doble ciego, por clasificación de respondedor. El puntaje de MSWS-12 tiene un valor máximo de 100 para el impacto más severo de EM con función ambulatoria en funciones de la vida diaria.

[0139] En resumen, este análisis de respuesta ilumina características de la respuesta que no están claras a partir del análisis de toda la población de tratamiento. El beneficio de caminar en Respondedores parece ser sustancial, con una mejora promedio de más del 25%, y cuantitativamente consistente durante el período de 3 meses del tratamiento. Además, los Respondedores parecen registrar sus impresiones de beneficio clínico tanto en el SGI como en el MSWS-12.

PROPUESTA PARA EL PRÓXIMO ESTUDIO DE FASE 2

[0140] Con el beneficio de estos análisis aplicados retrospectivamente para estudiar MS-F202 y también para estudiar MS-F201 (ver **Tabla A5** en las Tablas y Figuras Suplementarias) Acorda Therapeutics propone realizar un nuevo estudio prospectivo, basado estrechamente en el diseño de MS-F202. Se eligió una dosis de 10 mg dos veces, ya que había poca evidencia de un aumento de la respuesta relacionado con la dosis. Por lo tanto, se eligió la dosis más baja para minimizar los eventos adversos, incluido, con suerte, el riesgo de convulsiones.

[0141] Como se describe en la sinopsis del protocolo adjunto, este estudio declarará un punto final primario de respuesta en el análisis de respuesta predefinido. Además, como parte de los análisis secundarios, la importancia clínica de estas mejoras se evaluará por la magnitud de la mejora en la velocidad en el TW-25 y con los instrumentos globales SGI y MSWS-12. Se evaluará el beneficio clínico adicional mediante el uso de LEMMT para medir la fuerza muscular de las extremidades inferiores.

[0142] Se espera que este nuevo estudio demuestre importancia en el análisis del respondedor, basado en la consistencia de la respuesta a lo largo del tiempo. También se espera que demuestre un aumento sostenido en la velocidad de la marcha en respondedores en comparación con los no respondedores. El estudio también puede demostrar una mejora en los Respondedores en las medidas globales (SGI y MSWS-12). En el caso de que el estudio no pueda demostrar una separación clara de los Respondedores en estas medidas globales, se espera que proporcione información adicional sobre la variabilidad y la sensibilidad de los instrumentos a los cambios en la velocidad de la marcha. Esto será útil para evaluar más a fondo la validez potencial de estas medidas en este contexto y puede permitir cálculos de potencia apropiados para estudios posteriores.

TABLAS Y CIFRAS SUPLEMENTARIAS

Tasa de respuesta para grupos de dosis individuales (MS-F202)

[0143] La tasa de respuesta de los sujetos tratados con Fampridina-SR observados en el análisis agrupado fue consistente dentro de los tres grupos de fármacos, como se muestra en la **Tabla A1**. Del mismo modo, los análisis de grupos de dosis individuales de la magnitud del efecto, el mantenimiento del efecto y los efectos globales relacionados son ampliamente consistentes, aunque los tamaños de muestra pequeños limitan la importancia de los efectos observados.

Tabla A1 (MS-F202)
Número y porcentaje de respondedores por grupo aleatorizado (población ITT)

Parámetro	Estadística	Placebo (N = 47)	10 mg b.i.d. (N = 51)	15 mg b.i.d. (N = 50)	20 mg b.i.d. (N = 57)
Respondedor	N (%)	4 (8,5)	18 (35,3)	18 (36,0)	22 (38,6)
No respondedor	N (%)	43 (91,5)	33 (64,7)	32 (64,0)	35 (61,4)

Características basales de los grupos de respuesta (MS-F202)

[0144] No hubo diferencias significativas entre los grupos de respuesta, no respuesta y placebo en términos de características basales o demográficas, como se muestra en las siguientes tablas (A2-A4).

Tabla A2 (MS-F202)
Velocidad inicial de caminata (pies/seg) por estado del respondedor (población ITT)

Parámetro	Estadística	No respondedores de placebo (N = 43)	No respondedores de fampridina (N = 100)	Respondedores de placebo (N = 4)	Respondedores de fampridina (N = 58)	Total (N = 205)
Velocidad de caminata de línea de base	MEDIO (STD)	1,84 (0,88)	1,92 (0,93)	2,15 (0,87)	2,04 (0,77)	1,94 (0,87)
	MEDIANA	1,63	1,90	2,19	2,15	1,91
	DISTANCIA	(0,4, 4,8)	(0,3, 6,2)	(1,1, 3,2)	(0,6, 3,8)	(0,3, 6,2)
	Valor p del tratamiento*	0,68				

* De ANOVA con efectos para el grupo y centro de respuesta.
I:\Compounds\Fampridine-SR\MS\MS-F203\Stat\Exploratory\Protocol Development\Library03\Revised Baseline_Baseline WS by Responder Status sas

Tabla A3 (MS-F202)
Datos demográficos de referencia por estado del respondedor (población de seguridad)

Parámetro	Estadística	No respondedores de placebo (N = 43)	No respondedores de fampridina (N = 101)	Respondedores de placebo (N = 4)	Respondedores de fampridina (N = 58)	Total (N = 206)
GÉNERO:						
Varón	N (%)	20 (46,5)	38 (37,6)	0 (0,0)	17 (29,3)	75 (36,4)
Mujer	N (%)	23 (53,5)	63 (62,4)	4 (100,0)	41 (70,7)	131 (63,6)
	Valor p del tratamiento*	0,138				

(continúa)

Tabla A3 (MS-F202)							
Datos demográficos de referencia por estado del respondedor (población de seguridad)							
Parámetro	Estadística	No respondedores de placebo (N = 43)	No respondedores de fampridina (N = 101)	Respondedores de placebo (N = 4)	Respondedores de fampridina (N = 58)	Total (N = 206)	
GÉNERO:							
EDAD	N	43	101	4	4	58	206
	Media (DE)	48,4 (8,8)	50,0 (9,2)	56,0 (9,3)	50,0 (7,9)		49,8 (8,7)
	Mediana	49,0	50,0	58,5	50,5		50,0
	(Mínimo máximo)	(28, 69)	(28, 69)	(43, 64)	(30, 68)		(28, 69)
	Valor p del tratamiento *	0,358					
RAZA:							
Caucásico	N (%)	41 (95,3)	94 (93,1)	3 (75,0)	52 (89,7)		190 (92,2)
Negro	N (%)	1 (2,3)	6 (5,9)	1 (25,0)	2 (3,4)		10 (4,9)
Isleño de Asia/Pacífico	N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)		1 (0,5)
Hispano	N (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (3,4)		3 (1,5)
Otro	N (%)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)		2 (1,0)
	Valor p del tratamiento *	0,466					
PESO	N	43	100	4	4	57	204
	Media (DE)	75,2 (16,1)	73,8 (17,8)	60,8 (9,6)	76,0 (16,1)		74,4 (16,9)
	Mediana	75,5	73,6	63,7	72,9		73,3
	(Mínimo máximo)	(50, 118)	(41, 145)	(47, 68)	(50, 118)		(41, 145)
	Valor p del tratamiento *	0,344					
* Nota: valores p para género y raza de una prueba de chi-cuadrado; Valores p para edad y peso de ANOVA.							
I:\Compounds\Fampridine-SR\MS\MS-F203\Stat\Exploratory\Protocol Development\Library03\Demographics by Responder Status.sas							

Tabla A4 (MS-F202)
Características neurológicas basales clave por estado de respondedor (población de seguridad)

Parámetro	Estadística	No respondedores de placebo (N = 43)	No respondedores de fampridina (N = 101)	Respondedores de placebo (N = 4)	Respondedores de fampridina (N = 58)	Total (N = 206)
DIAGNÓSTICO:						
Remitente recurrente	N (%)	13 (30,2)	22 (21,8)	0 (0,0)	12 (20,7)	47 (22,8)
Progresivo primario	N (%)	10 (23,3)	24 (23,8)	2 (50,0)	15 (25,9)	51 (24,8)
Progresivo secundario	N (%)	20 (46,5)	55 (54,5)	2 (50,0)	31 (53,4)	108 (52,4)
	Valor p del tratamiento*	0,726				
Puntaje EDSS	N	43	101	4	58	206
	Media (DE)	5,8 (1,0)	5,8 (0,9)	6,1 (0,3)	5,7 (1,0)	5,8 (1,0)
	Mediana	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
	(Mínimo máximo)	(3,7)	(3, 7)	(6, 7)	(3, 7)	(3, 7)
	Valor p del tratamiento*	0,665				
* Nota: valores p para el tipo de diagnóstico de una prueba de chi-cuadrado; Valores p para EDSS de ANOVA.						
I:\Compounds\Fampridine-SR\MS\MS-F203\Stat\Exploratory\Protocol Development\Library03\Demographics Responder Status.sas by						

Análisis de respuesta equivalente en el estudio MS-F201

[0145] En este análisis, los datos del Estudio MS-F201 se trataron de una manera aproximadamente equivalente al enfoque para MS-F202, utilizando las primeras cuatro visitas al fármaco (una visita por semana, con un aumento de dosis semanal hasta 10, 15, 20 y 25 mg b.i.d.) y en comparación con 5 visitas "sin medicamentos" antes de la aleatorización. Este fue un estudio más pequeño, con un grupo placebo muy pequeño, pero los resultados del análisis de respuesta fueron en gran medida consistentes con el Estudio MS-F202, particularmente con respecto al porcentaje de frecuencia de respuesta en los grupos tratados con Fampridina-SR y tratados con placebo. La medida MSWS-12 no se utilizó en este estudio.

Tabla A5 (MS-F201)
Resumen de resultados por estado clínico (casos observados, población ITT)

Fampridina-SR	Estadística	Estado del respondedor	
		Respondedor	No respondedor
Cambio promedio en la velocidad de marcha (pies/seg.)	N (%) N Media (DE)	10 (40,0) 10 0,37 (0,17)	15 (60,0) 15 0,11 (0,28)
Cambio en la velocidad de marcha en el punto final (pies/seg.)	N Media (DE)	10 0,40 (0,28)	15 0,11 (0,37)
SGL promedio	N Media (DE)	10 4,4 (1,03)	15 4,1 (0,84)

(continúa)

5	Placebo	Estadística	Respondedor	No respondedor
	Cambio promedio en la velocidad de marcha (pies/seg.)	N (%) N media (DE)	1 (9,1) 1 0,66 (NA)	10 (90,9) 10 -0,07 (0,26)
10	Cambio en la velocidad de marcha en el punto final (pies/seg.)	N media (DE)	1 0,99 (NA)	10 -0,06 (0,34)
15	SGL promedio	N media (DE)	1 5,0 (NA)	10 4,6 (0,74)

Probabilidad de visitas de tratamiento con velocidad de caminata más rápida (MS-F202)

[0146]

20

25

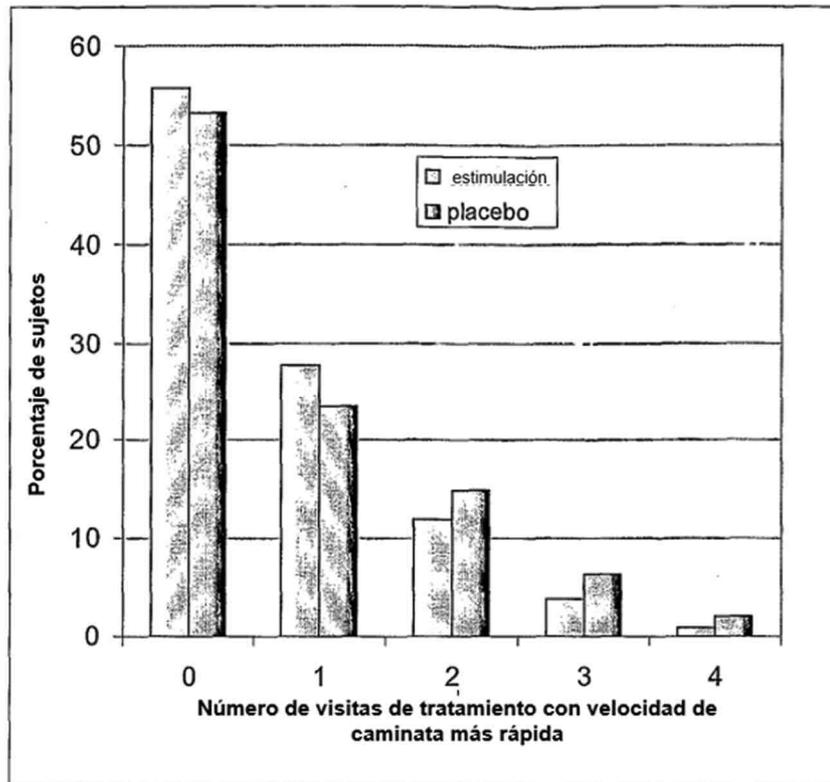
30

35

40

45

50



50

Fig. A1. Histograma para comparar la frecuencia observada de velocidad de caminata más rápida durante visitas de tratamiento en el grupo de placebo (como se muestra en la Figura 1) comparado con la simulación de modelo de ordenador del procedimiento de muestreo subyacente. La simulación implicó la generación por ordenador de 100.000 trenes de 9 números elegidos al azar y ensayar la frecuencia con la que los números 5-8 eran más grandes que el máximo de los números 1-4 y 9 en cada tren. El model predice un declive exponencial en la probabilidad de números más grandes de visitas positivas, y los valores observados eran cerca de esta distribución. Los valores observados ligeramente más altos pueden estar relacionados con esta tendencia para un aumento en la velocidad de caminata media a lo largo del ensayo en el grupo de placebo (ver Fig. A2).

55

Cambio en la velocidad de marcha con el tiempo de tratamiento - Fampridina agrupada-Grupo SR (MS-F202)

[0147]

65

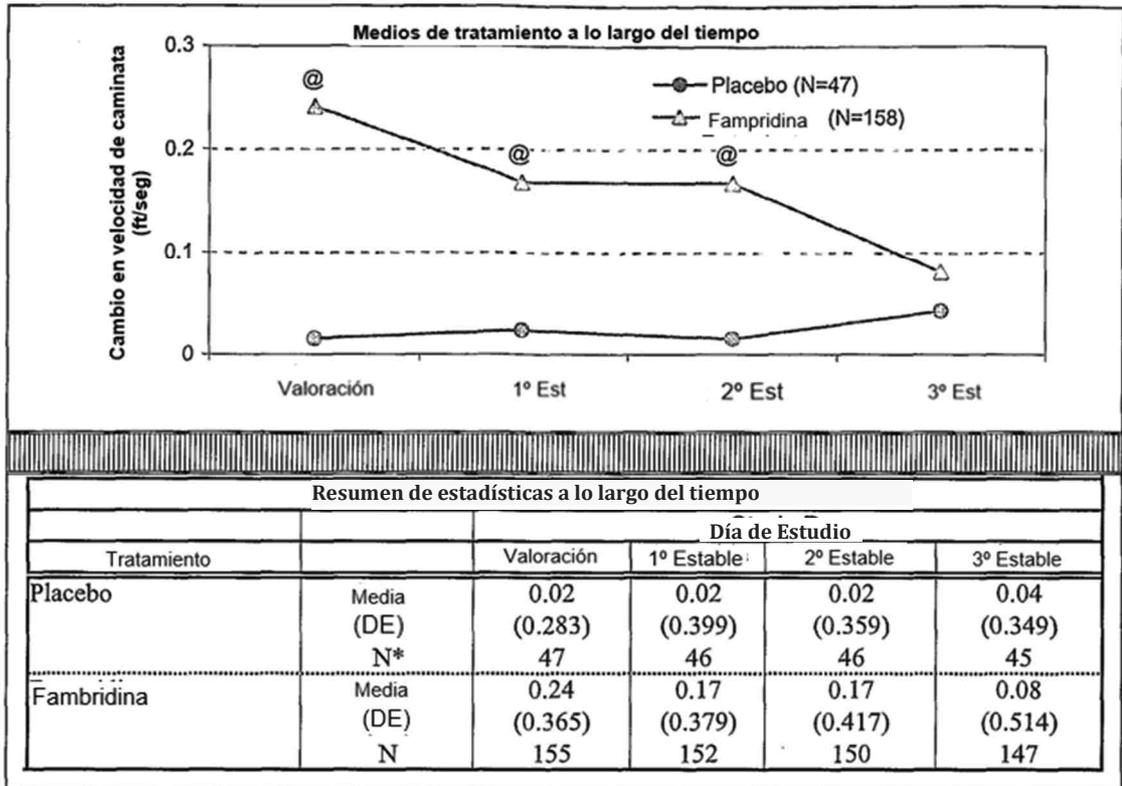


Fig. A2. Traza y tabla para comparar el cambio medio en velocidad de caminata en cada tratamiento para el grupo agrupado de Fampridina-SR con el cambio en el grupo de placebo. Los ca en este análisis original se midieron de la media durante las visitas de placebo. Este análisis da la impresión de una mejora inicial en velocidad que disminuye a lo largo del tiempo, perdiendo significado antes de la última visita de estudio. El análisis de respondedor (como en la Fig. 4, anteriormente) muestra que el declive aparente en la mejora se debía a una mejora transitoria temprana y una caída subsiguiente en la última visita en el grupo de no respondedor de fampridina-SR. Los sujetos de respondedor de fampridina-SR, con una mejora consistente a lo largo del tratamiento eran responsables de la mayoría del efecto general de tratamiento. Por lo tanto, la variabilidad temporal vista aquí en el análisis de medios parece ser bastante distinta de la mejora marcada relacionada con el tratamiento en velocidad.

Variabilidad de las medidas globales (MS-F202)

[0148] Los datos de estudio MS-F202 proporcionan solo información limitada sobre las dos medidas globales sujeto (SGI y TSM-12), pero suficiente para ilustrar la naturaleza muy variable de las respuestas en estos instrumentos. Incluso en el grupo tratado con placebo, tanto SGI como MSWS-12 mostraron un rango mucho más alto de variabilidad espontánea entre las visitas de estudio que el TW25 o la fuerza de la extremidad inferior, que son medidas de función más directas y objetivas (ver Figura A3 a continuación).

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

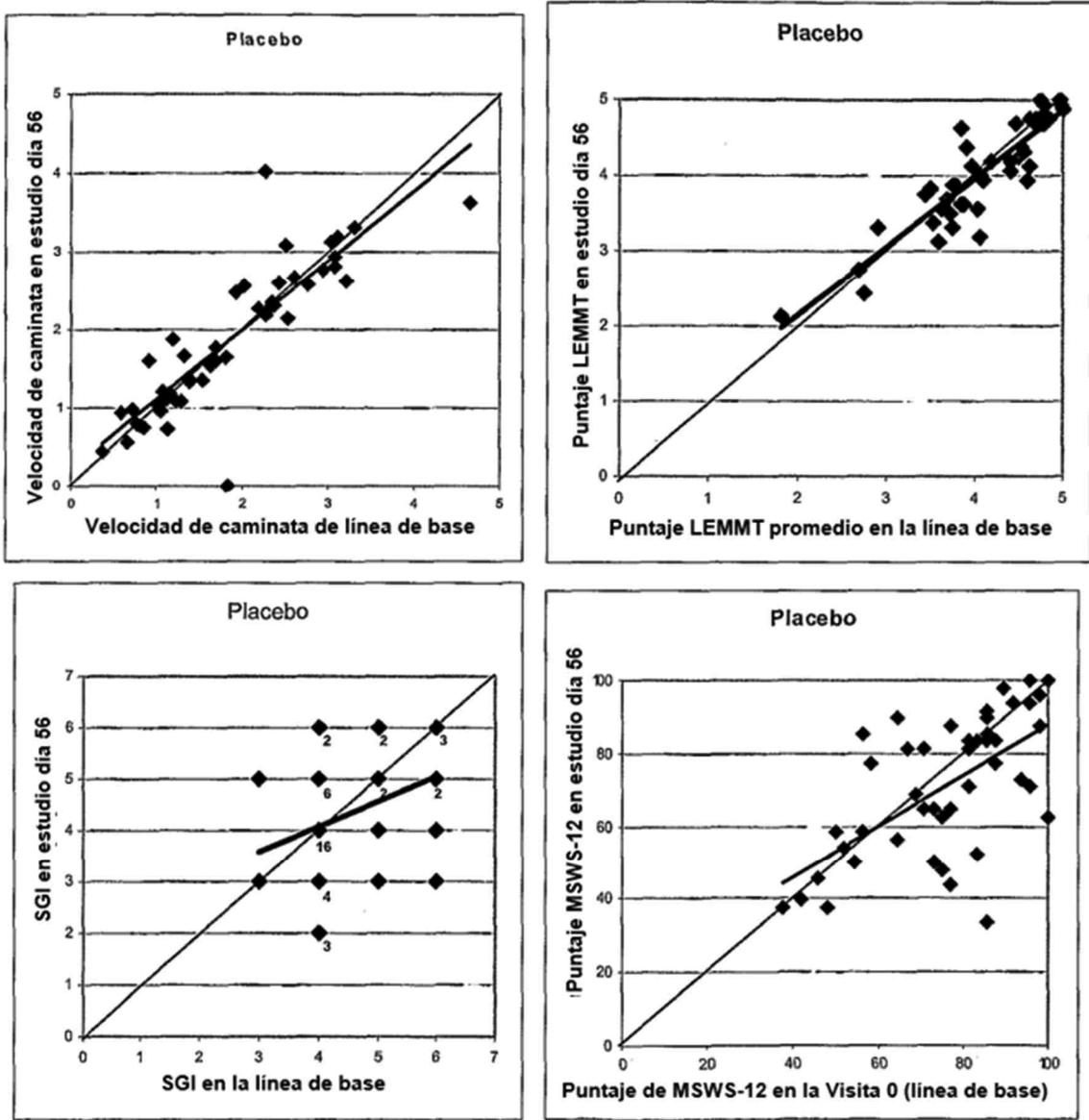
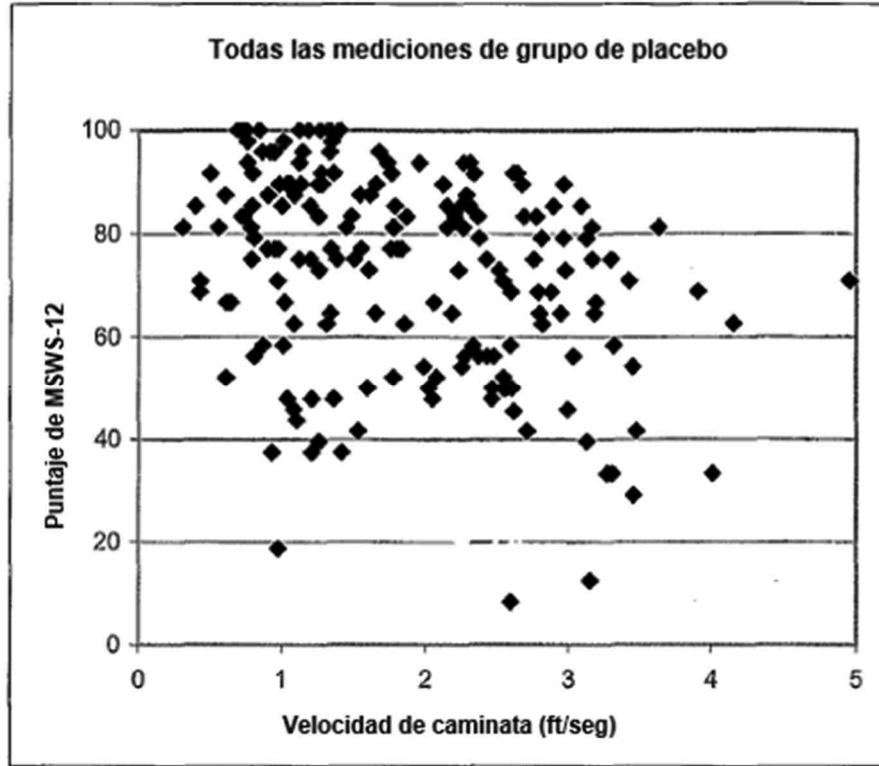


Fig. A3. Diagramas mostrando la variabilidad de cuatro mediciones diferentes de función de extremidad inferior entre las mediciones de línea de base y las mediciones después de 6 semanas en el estudio de doble ciego (Estudio Día 45) para el grupo tratado con placebo en el Estudio MS-F202. Tanto SGI como MSWS-12 muestran más variabilidad (difusión) y menos estabilidad general (pendiente) con respecto a la línea de base que la velocidad de caminata en el TW25 y fuerza de pierna en la escala LEMMT. Ten en cuenta que SGI está restringida a los valores enteros, y el diagrama indica el intervalo de valores y la frecuencia por número en puntos con frecuencia >1.

[0149] En la **Figura A4** se proporciona un análisis adicional de las puntuaciones de MSWS-12 en sujetos tratados con placebo. Esto muestra que la evaluación individual del impacto de los déficits ambulatorios en la función cotidiana es notablemente variable para un nivel dado de déficit diana, según lo definido por la caminata cronometrada. Es probable que esto refleje grandes disparidades en la expectativa de los sujetos y los estilos de vida adoptados, lo que puede permitir que un sujeto se sienta severamente discapacitado por una disminución relativamente pequeña de la función motora, mientras que otro puede adaptar el estilo de vida y las expectativas a un déficit ambulatorio severo y persistente, y podría por lo tanto, tome un tiempo considerable para readaptarse o incluso reconocer un nuevo nivel de función.

5
10
15
20
25
30



35

Fig. A4 Gráfico para mostrar la relación entre el puntaje de MSWS-12 y la velocidad de caminata, medida con el TW25 para todo el grupo tratado con placebo durante las cuatro visitas de estudio en las que se utilizó el instrumento. El puntaje de MSWS-12 muestra una severidad creciente de impacto en la velocidad de caminata con números más altos. Una velocidad de caminata normal es 5,5-6 ft/seg.

Apéndice E

40

[0150]

ANÁLISIS DE RESPONDEDOR DE VELOCIDAD DE CAMINATA APLICADO A UNA PRUEBA DE FAMPRIDINA EN SUJETOS CON EM

NÚMERO DE CARTEL 169

Acorda Therapeutics Inc., Hawthorne, NY; Departamento de Neurología, Centro Médico de la Universidad de Rochester, Departamento de Neurología, La Fundación Clínica de Cleveland, Cleveland OH

INTRODUCCIÓN

Fampridina (4-aminopiridina, "4-AP") es una terapia potencial para EM con un mecanismo de acción único. El efecto de 4-AP es mejorar la conducción de fibras de axones demielinados al bloquear selectivamente los canales de sodio de las fibras de axones demielinados. La fampridina se ha mostrado para mejorar la condición potencial en fibras nerviosas dañadas y mielina, también puede directamente mejorar la transmisión sináptica en ensayos clínicos previos. El tratamiento con fampridina se asoció con una mejora en la fuerza, lo que se ha podido medir en evaluaciones neurofisiológicas estándar. Médicos que habitualmente prescriben fampridina compuesta (4-aminopiridina) para EM han informado que el subgrupo de sus pacientes parecen responder con claros beneficios. El propósito de este estudio es evaluar la respuesta de los pacientes con EM a la administración de fampridina en un ensayo aleatorizado a nivel del bloqueo de los canales de potasio. Solo se espera que una parte de pacientes con EM tendrán mayor de relevancia funcional apropiada que son susceptibles de estos efectos farmacológicos, dada la alta variabilidad de patología de la enfermedad. Actualmente, no se sabe si los pacientes que responden. En el marco de este ensayo se el de presentar los resultados de un análisis post-hoc de los respondedores de fampridina.

MÉTODOS

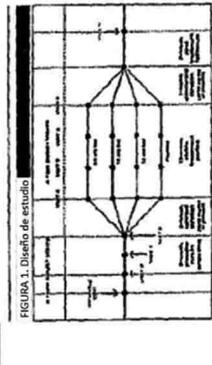


FIGURA 1. Diseño de estudio

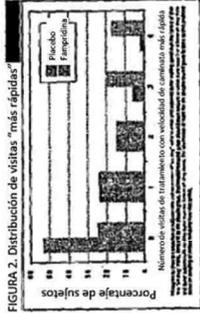


FIGURA 2. Distribución de visitas "más rápidas". El 40% de los sujetos que respondieron a la fampridina mostraron una mejora en la velocidad de caminata en comparación con el placebo. El 20% de los sujetos que respondieron a la fampridina mostraron una mejora en la velocidad de caminata en comparación con el placebo en las visitas más rápidas.

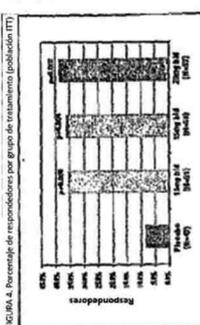


FIGURA 4. Porcentaje de respondedores por grupo de tratamiento (población ITT). De los puntos finales secundarios incluidos, LEMMT mostró una mejora estadísticamente significativa en el grupo de respondedor de fampridina en placebo. Los MSWS-12 y SGI mostraron mejora estadísticamente significativa en respondedores en comparación con no respondedores, indicando que la respuesta de velocidad de caminata seleccionada representa un impacto clínicamente medible en función. Este aspecto del análisis de respuesta será considerado en detalle en otro momento.

CONCLUSIÓN

Utilizando el análisis planificado, hubo un aumento en velocidad de caminata medida durante el período de dosis estable para todo el grupo de dosis de fampridina, en comparación con placebo, pero esto no fue estadísticamente significativo. Un análisis post-hoc mostró la presencia de un subconjunto de sujetos que respondieron al tratamiento con una mejora consistente en la velocidad de caminata. Mejora en velocidad de caminata entre respondedores era estable en las 14 semanas de tratamiento, grande (>25% como media) y vista en una frecuencia significativamente más alta (>4x) en todos los grupos tratados con fampridina, en comparación con el grupo de placebo.

REFERENCIAS

1. Ebers, G. C. (1996). Effect of aminopyridine on axonal conduction velocity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 243, 10-15.
2. Ebers, G. C., et al. (1997). Effect of aminopyridine on axonal conduction velocity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 244, 10-15.
3. Ebers, G. C., et al. (1998). Effect of aminopyridine on axonal conduction velocity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 245, 10-15.
4. Ebers, G. C., et al. (1999). Effect of aminopyridine on axonal conduction velocity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 246, 10-15.
5. Ebers, G. C., et al. (2000). Effect of aminopyridine on axonal conduction velocity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 247, 10-15.
6. Ebers, G. C., et al. (2001). Effect of aminopyridine on axonal conduction velocity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 248, 10-15.
7. Ebers, G. C., et al. (2002). Effect of aminopyridine on axonal conduction velocity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 249, 10-15.
8. Ebers, G. C., et al. (2003). Effect of aminopyridine on axonal conduction velocity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 250, 10-15.
9. Ebers, G. C., et al. (2004). Effect of aminopyridine on axonal conduction velocity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 251, 10-15.
10. Ebers, G. C., et al. (2005). Effect of aminopyridine on axonal conduction velocity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 252, 10-15.

RESULTADOS

Tabla 1. Disposición de sujetos

Altección	47	24	29	57
Completado	45	19	11	31
Extruido	1	7	1	9
No conforme	0	0	0	0
Consentimiento retirado	0	1	0	1
Seguimiento perdido	1	1	0	2

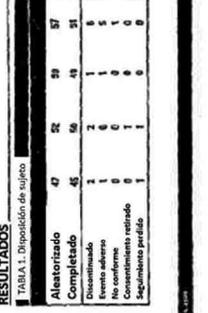


FIGURA 5. Cambio porcentual en velocidad de caminata medida en cada visita de tratamiento por agrupamiento de visitas de respuesta (como observado, población ITT). Mostraron una mejora más a una de >20% en la velocidad de caminata, durante el período de tratamiento. Mantuvieron una velocidad media de mejora en la velocidad de caminata en cada visita durante el tratamiento (Figura 5).

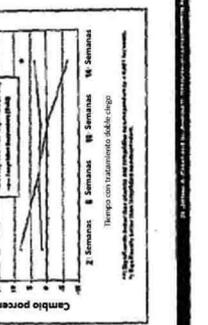


FIGURA 6. Gráfico de líneas que muestra el cambio porcentual en la velocidad de caminata medida en cada visita de tratamiento por agrupamiento de visitas de respuesta (como observado, población ITT). Mostraron una mejora más a una de >20% en la velocidad de caminata, durante el período de tratamiento. Mantuvieron una velocidad media de mejora en la velocidad de caminata en cada visita durante el tratamiento (Figura 5).

REIVINDICACIONES

5 **1.** Un método implementado por computadora para analizar el efecto terapéutico de un tratamiento de pacientes en un entorno clínico que comprende los siguientes pasos:

- 10 (i) identificar una pluralidad de registros relacionados con pacientes en una base de datos clínica, comprendiendo dichos registros mediciones para los pacientes relacionadas con pruebas administradas durante un período sin tratamiento y un período en tratamiento;
- (ii) identificar al menos una prueba en dicha pluralidad de registros relacionados con mediciones k de cada paciente durante un período sin tratamiento;
- 15 (iii) identificar al menos una prueba en dicha pluralidad de registros relacionados con mediciones j de cada paciente durante un período de tratamiento;
- (iv) identificar la mejor medición de dichas mediciones k de cada paciente durante dicho período sin tratamiento;
- (v) realizar una evaluación de distribución estadística en dicha pluralidad de registros para identificar las probabilidades de una pluralidad de subconjuntos de dichas mediciones de tratamiento que exceden dicha mejor medición, en donde la evaluación de distribución estadística utiliza un modelo de computadora basado
- 20 en la generación de números aleatorios o se deriva de ejecutar una distribución de disparidad de rango;
- (vi) seleccionar una probabilidad de umbral, que corresponde a la probabilidad de una cantidad de mediciones j que exceden dicha mejor medición, excediendo dicha cantidad de mediciones dicha mejor medición indicando un rendimiento mejorado y, por lo tanto, una respuesta al tratamiento en un paciente;
- (vii) identificar uno o más subconjuntos aceptables de la pluralidad de subconjuntos de mediciones j de tratamiento con probabilidades respectivas que no están por encima del umbral de probabilidad;
- 25 (viii) comparar dichas mediciones j de tratamiento con dicha mejor medición; y
- (ix) seleccionar a los pacientes que tienen el número de mediciones j que exceden dicha mejor medición como uno de los subconjuntos aceptables.

30 **2.** El método implementado por computadora de la reivindicación 1, que comprende además administrar la prueba a pacientes seleccionados después del período de tratamiento, en el que los pacientes se seleccionan basándose en la exhibición adicional de un rendimiento mejorado durante la mayoría de las pruebas administradas durante el período de tratamiento en comparación con la prueba administrada después del período de tratamiento.

35 **3.** El método implementado por computadora de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que los pacientes están afectados por un trastorno neurológico.

4. El método implementado por computadora de la reivindicación 3, en donde el trastorno neurológico es la esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer o ELA.

40 **5.** El método implementado por computadora de la reivindicación 4, en donde el trastorno neurológico es la esclerosis múltiple y el método implementado por computadora además comprende el paso de establecer una comparabilidad basal entre los grupos de dichos pacientes que exhibieron una respuesta mejorada mediante el análisis de variables demográficas basales, características neurológicas clave y eficacia variables en dicha línea de base.

45 **6.** Un programa de computadora para uso con un sistema de computadora, para analizar el efecto terapéutico de un tratamiento de pacientes en un entorno clínico, comprendiendo el programa de computadora: un medio legible por computadora que contiene instrucciones operativas para controlar el funcionamiento de una computadora para realizar los pasos de:

- 50 (i) identificar una pluralidad de registros relacionados con pacientes en una base de datos clínica, comprendiendo dichos registros mediciones para los pacientes relacionadas con pruebas administradas durante un período sin tratamiento y un período en tratamiento;
- 55 (ii) identificar al menos una prueba en dicha pluralidad de registros relacionados con mediciones k de cada paciente durante un período sin tratamiento;
- (iii) identificar al menos una prueba en dicha pluralidad de registros relacionados con mediciones j de cada paciente durante un período de tratamiento;
- (iv) identificar la mejor medición de dichas mediciones k de cada paciente durante dicho período sin tratamiento;
- 60 (v) realizar una evaluación de distribución estadística en dicha pluralidad de registros para identificar las probabilidades de una pluralidad de subconjuntos de dichas mediciones de tratamiento que exceden dicha mejor medición, en donde la evaluación de distribución estadística utiliza un modelo de computadora basado en la generación de números aleatorios o se deriva de ejecutar una distribución de disparidad de rango;
- (vi) seleccionar un umbral de probabilidad, que corresponde a la probabilidad de un número de mediciones j que excede dicha mejor medición, excediendo dicho número de mediciones dicha mejor medición indicando un rendimiento mejorado y, por lo tanto, una respuesta al tratamiento en un paciente;
- 65

- (vii) identificar uno o más subconjuntos aceptables de la pluralidad de subconjuntos de mediciones j de tratamiento con probabilidades respectivas que no están por encima del umbral de probabilidad;
 (viii) comparar dichas mediciones j de tratamiento con dicha mejor medición; y
 (ix) seleccionar a los pacientes que tienen el número de mediciones j que exceden dicha mejor medición como uno de los subconjuntos aceptables.

7. El programa informático de la reivindicación 6, en el que los pacientes están afectados por un trastorno neurológico.

8. El programa informático de la reivindicación 7, en el que el trastorno neurológico es esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer o ELA.

9. El programa informático de la reivindicación 8, en el que dichos pacientes están afectados por un trastorno neurológico que es la esclerosis múltiple y en el que las instrucciones contenidas en dicho medio legible por ordenador incluido con dicho programa informático, comprenden además:

establecer una comparabilidad de referencia entre los grupos de dichos pacientes que exhibieron respuesta mejorada analizando las variables demográficas basales, las características neurológicas clave y las variables de eficacia en dicha línea de base.

10. Una computadora configurada para ejecutar el programa de la reivindicación 6, que comprende:

un módulo de memoria para almacenar mediciones de pacientes, y para almacenar al menos un primer conjunto de instrucciones relacionadas con la entrada y análisis de dichas mediciones de pacientes, y un segundo conjunto de instrucciones para emitir información de respuesta desde dichas mediciones de pacientes;

una unidad central de procesamiento para ejecutar dicho primer y segundo conjunto de instrucciones, y para emitir la información de respuesta resultante de dicha ejecución de dichas instrucciones primera y segunda, estando conectada dicha unidad central de procesamiento a dicho módulo de memoria, y en control operativo de dicho módulo de memoria ; y

un módulo de salida conectado a dicha unidad central de procesamiento para visualizar dicha información de respuesta.

11. La computadora de la reivindicación 10, en donde los pacientes están afectados por un trastorno neurológico.

12. La computadora de la reivindicación 11, en donde el trastorno neurológico es esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer o ELA.

13. La computadora de la reivindicación 12, en la que dichos pacientes están afectados por un trastorno neurológico que es la esclerosis múltiple y en donde dicha unidad central de procesamiento comprende además: medios para establecer una comparabilidad inicial entre los grupos de dichos pacientes que mostraron una respuesta mejorada mediante el análisis de variables demográficas iniciales, características neurológicas clave y variables de eficacia en dicha línea de base.

14. El método implementado por computadora de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la realización de la evaluación de distribución estadística comprende

determinar, usando un modelo de generación de números aleatorios, una probabilidad de que cada una de dichas mediciones j en tratamiento exceda dicha mejor medición; y en donde el modelo de generación de números aleatorios genera una pluralidad de cadenas de números aleatorios $j + k$ dentro de un rango preestablecido y prueba una frecuencia en la que el conjunto de mediciones j en tratamiento excede la mejor medición.

Fig. 1

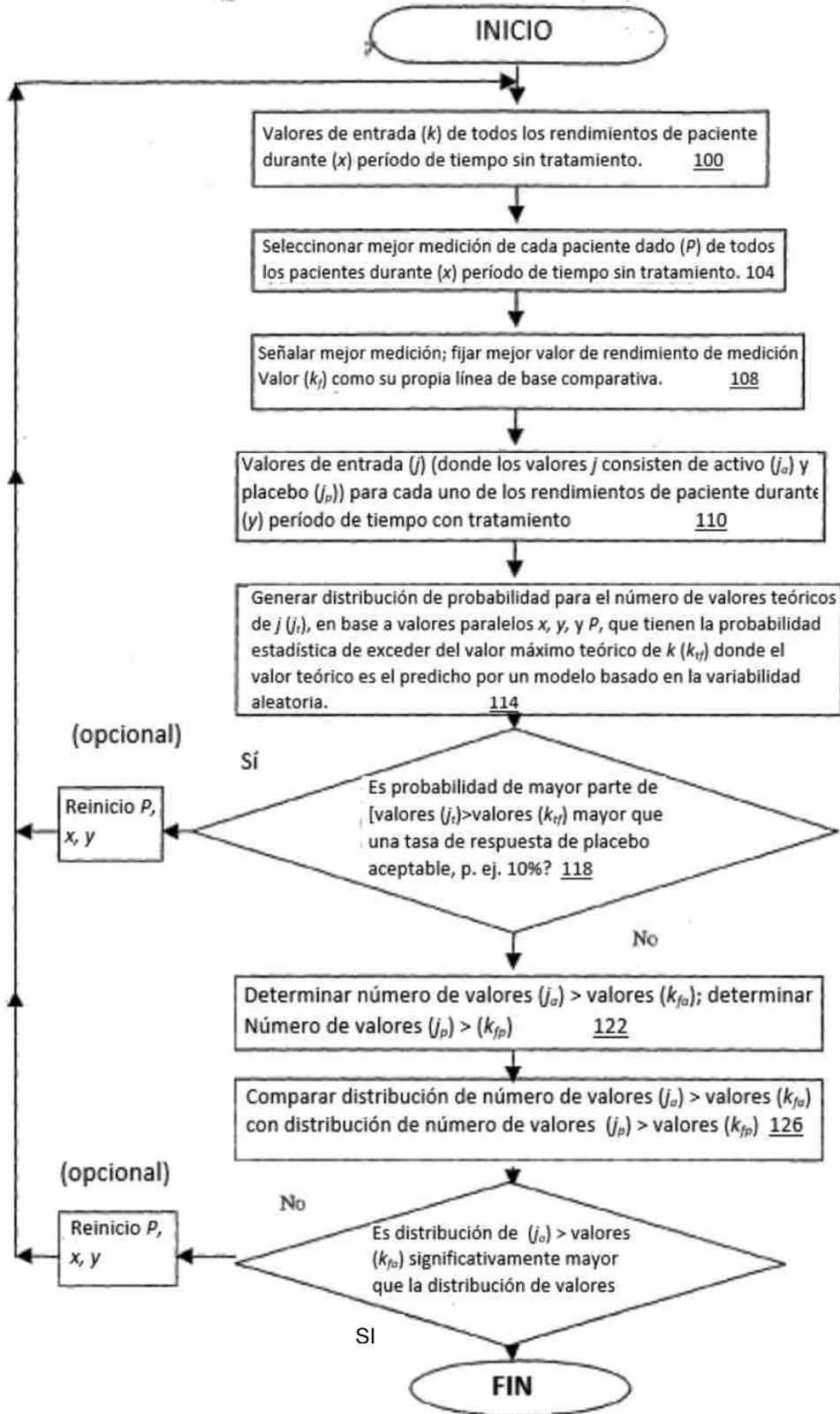
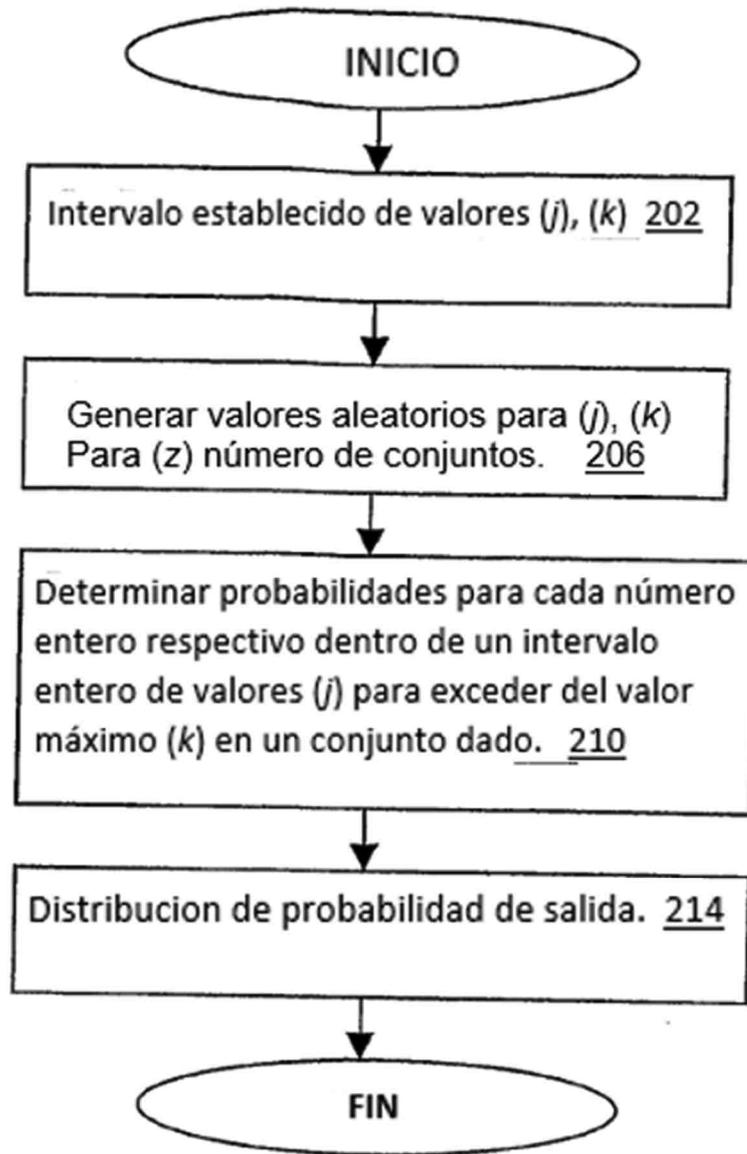


Fig. 2



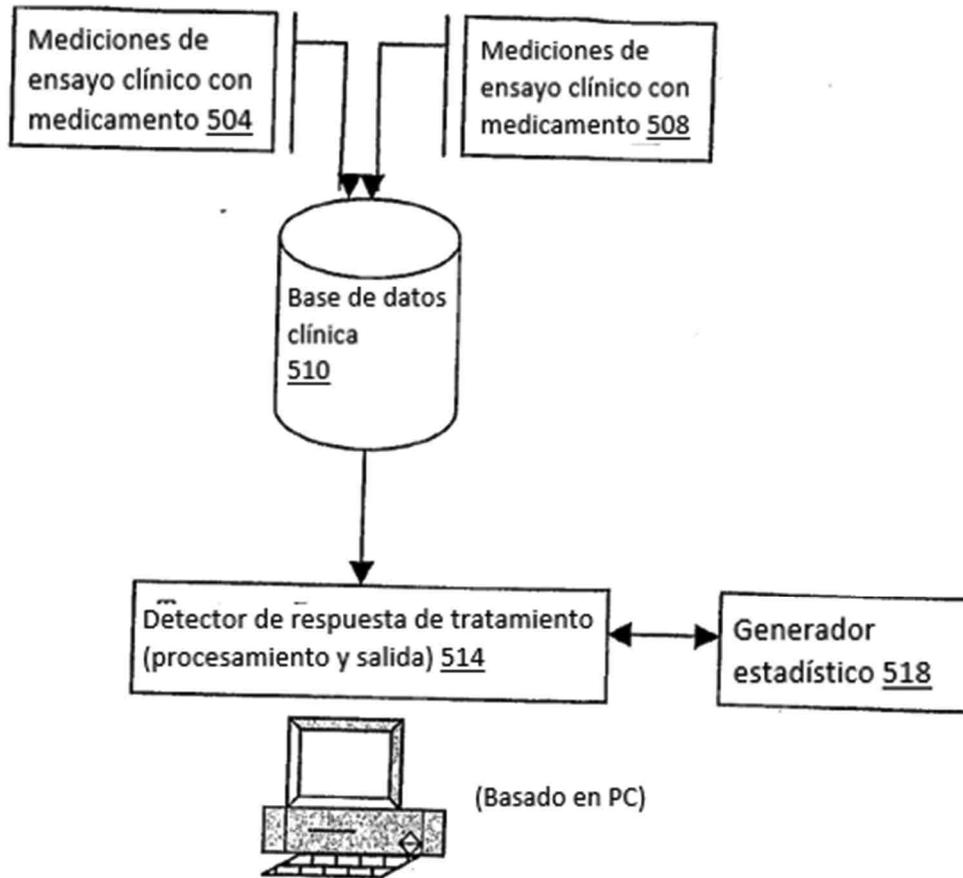


Fig. 3

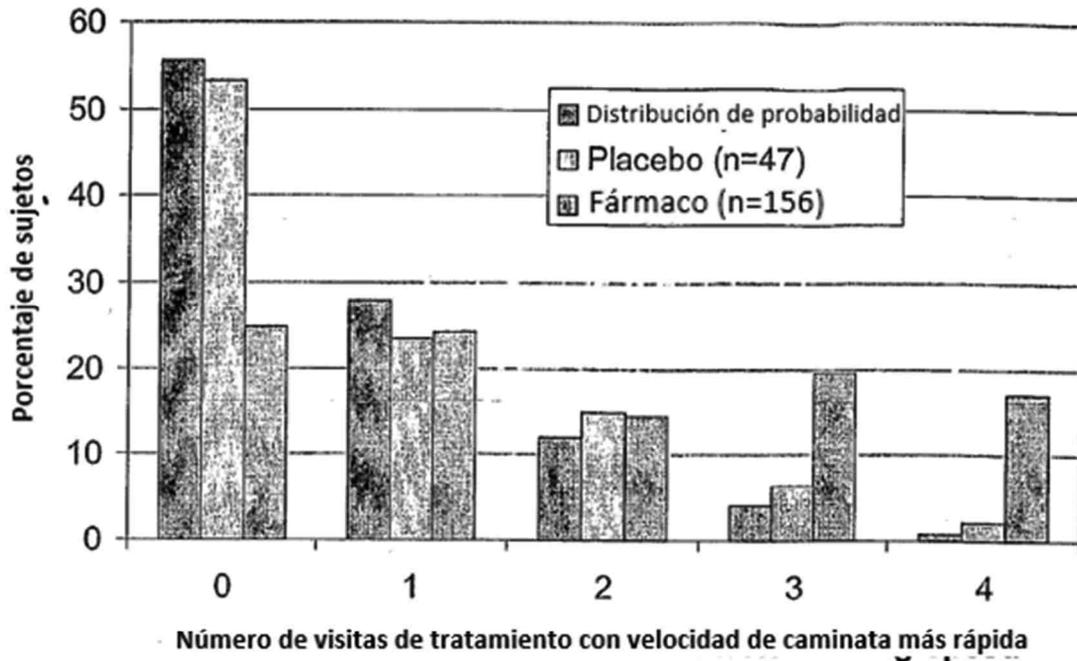


Figura 4 (a)

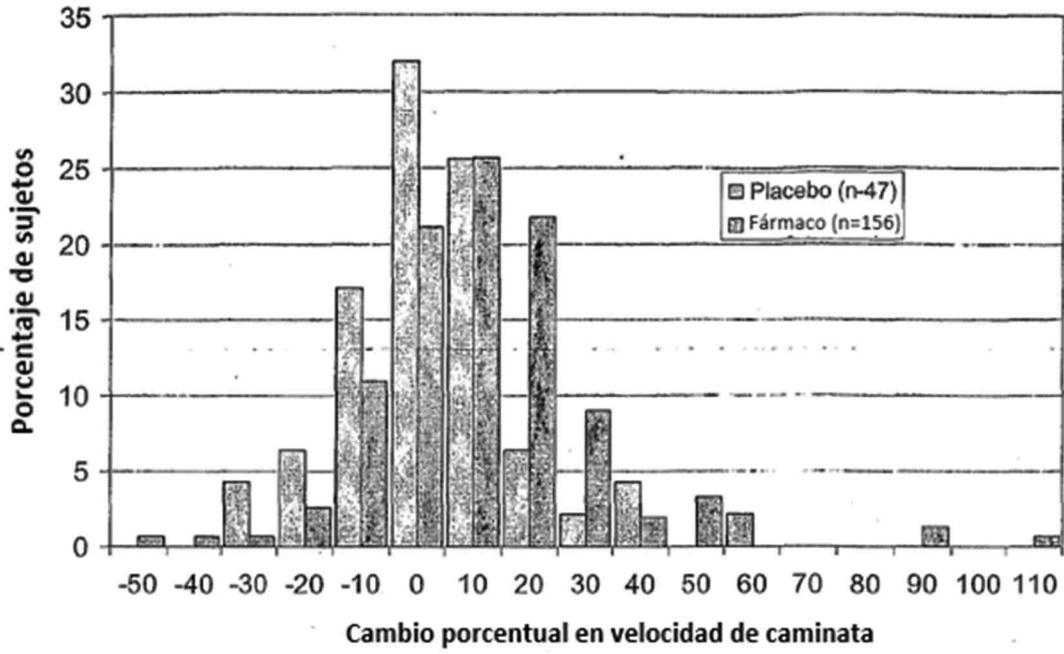


Figura 4 (b)

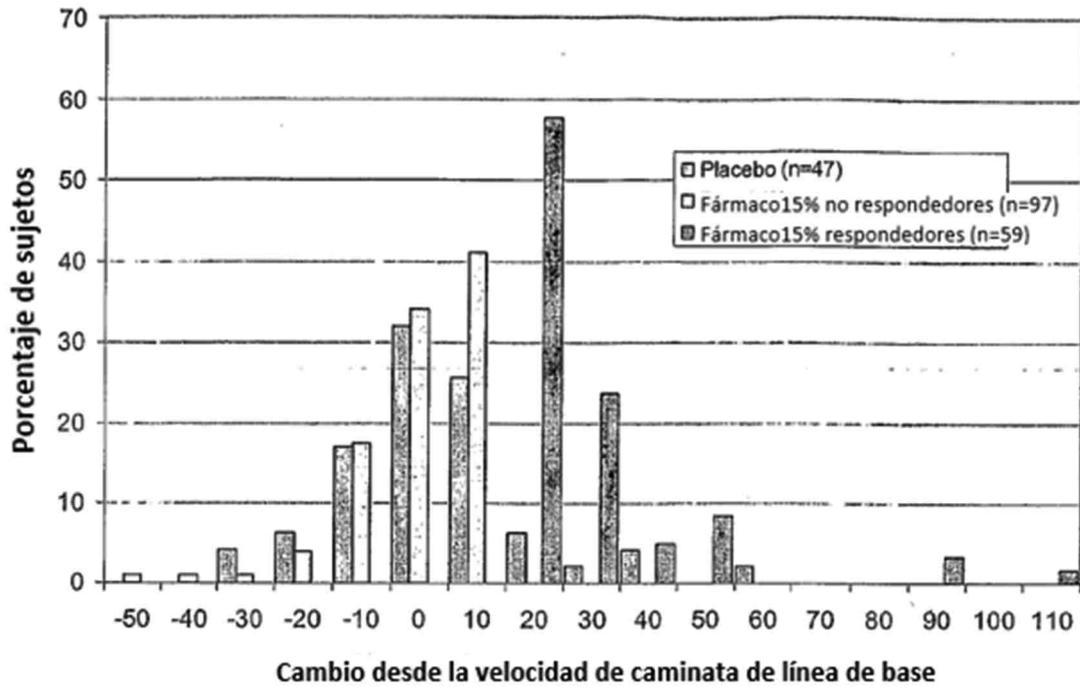


Figura : 4(c)

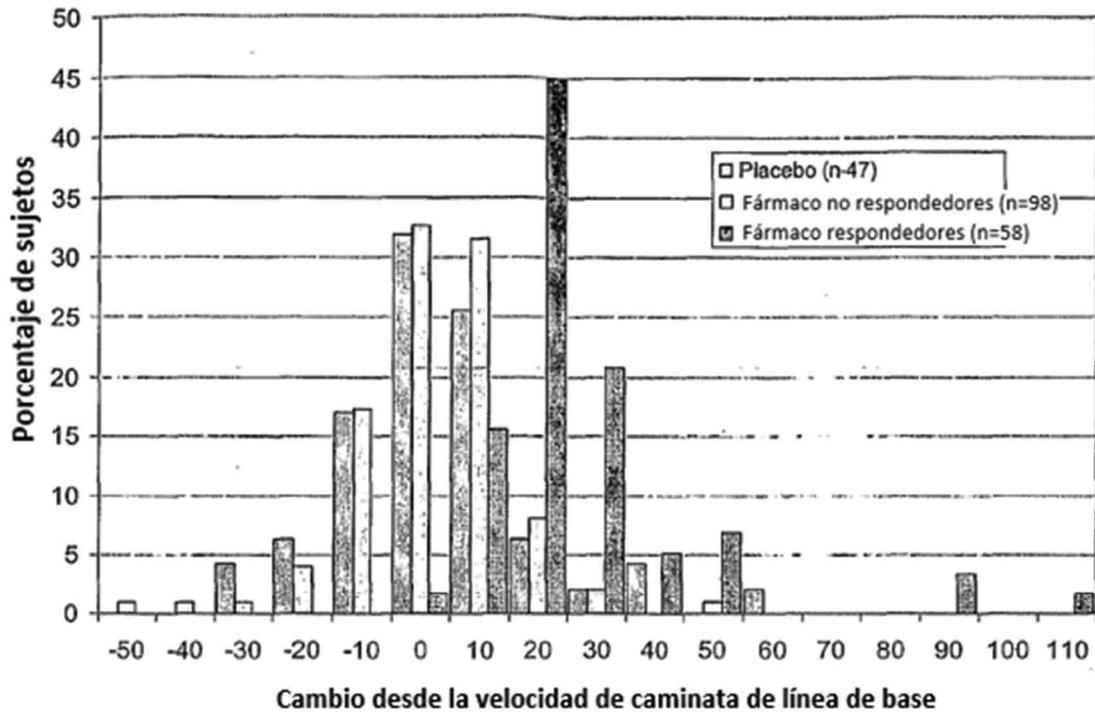


Figura 4(d)