(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 752 137**

(51) Int. Cl.:

C07K 16/28	(2006.01)
A61K 39/395	(2006.01)
G01N 33/53	(2006.01)
G01N 33/68	(2006.01)
A61K 39/00	(2006.01)
A61K 38/21	(2006.01)
A61K 38/03	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 49/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2007** **E 13175987 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019** **EP 2676967**

(54) Título: **Métodos para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes con natalizumab**

(30) Prioridad:

28.02.2006 US 776931 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2020

(73) Titular/es:

BIOGEN MA INC. (100.0%)
225 Binney Street
Cambridge, MA 02142, US

(72) Inventor/es:

LIEBERBURG, IVAN

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 752 137 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes con natalizumab

CAMPO TÉCNICO

La invención se refiere a un anticuerpo recombinante para su uso en un método para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Estos métodos mejoran la seguridad del tratamiento al informar y controlar a los pacientes sometidos a tratamiento con anticuerpos.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

Se ha documentado que la migración de linfocitos de la sangre periférica a través de la barrera hematoencefálica puede iniciar el desarrollo de varias enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC). La entrada de linfocitos en el SNC está mediada por moléculas de adhesión celular (O'Neill et al., Immunology 72:520-525 (1991); Raine et al., Lab. Invest. 63:476-489 (1990); Yednock et al., Nature 356:63-66 (1992); Baron et al., J. Exp. Med. 177:57-68 (1993); Steffen et al., Am. J. Path. 145:189-201 (1994); Christensen et al., J. Immunol. 154:5293-5301 (1995)).

Las moléculas de adhesión celular presentes en la superficie celular median en la unión directa de una célula a otra (Long et al., Exp. Hematol. 20:288-301 (1992)). Las familias de supergenes de inmunoglobina e integrina de moléculas de adhesión regulan el tráfico de linfocitos en el SNC (Hemler et al., Annu. Rev. Immunol. 8:365-400 (1990); Springer et al., Cell 76:301-314 (1994); Issekutz et al., Curr. Opin. Immunol. 4:287-293 (1992)). Se ha documentado ampliamente que las moléculas de adhesión median las enfermedades inflamatorias y autoinmunes, por ejemplo, el asma, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, SIDA demencia, diabetes, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo de tejido trasplantado y metástasis de tumores.

Las integrinas son hererodímeros de cadenas α y β con enlaces no covalentes (Hemler et al., Annu. Rev. Immunol. 8:365-400 (1990)). Las integrinas α4β1 (también llamadas antígeno de activación muy tardía 4 VLA-4) y α4β7 están presentes en la superficie de la mayoría de los tipos de leucocito, donde median en la unión de los leucocitos con células endoteliales mediante la interacción con sus receptores afines, la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión celular de adresina mucosal 1 (MAdCAM-1), en la superficie celular endotelial. Se piensa que las integrinas desempeñan un papel importante en la adhesión de las células inmunes a la capa de células endoteliales en los vasos sanguíneos, facilitando su posterior migración a los tejidos inflamados. Varios estudios implican VLA-4 y, en particular, la subunidad de integrina α4, en la inflamación del SNC (Yednock et al., Nature 356:63-66 (1992); Baron et al., J. Exp. Med. 177:57-68 (1993); Steffen et al., Am. J. Path. 145:189-201 (1994); Christensen et al., J. Immunol. 154:5293-5301 (1995). También se ha documentado que la expresión de VCAM-1 es alta en el tejido cerebral inflamado en comparación con el tejido cerebral normal (Cannella and Raine, Ann. Neurol. 37:424-435 (1995); Washington et al., Ann. Neurol. 35:89-97 (1994); Dore-Duffy et al., Frontiers in Cerebral Vascular Biology: Transport and Its Regulation, 243-248 (Eds. Drewes & Betz, Plenum, N.Y. 1993)).

La interacción entre α4β1 y sus dianas es un componente de la inflamación que ocurre en el SNC de pacientes con esclerosis múltiple (EM). En condiciones normales, no se expresa VCAM-1 en el parénquima cerebral. Sin embargo, en presencia de citoquinas pro-inflamatorias, VCAM-1 se ve aumentada en células endoteliales y microgliales cerca de los sitios de inflamación (Elices et al., Cell 60:577-584 (1990); Lobb and Hemler, J. Clin. Invest. 94:1722-1728 (1994); Peterson et al., J. Neuropathy Exp. Neurol. 61:539-546 (2002)). Además, la osteopontina, que comparte muchas propiedades con una citoquina proinflamatoria, también está aumentada en lesiones de EM (Chabas et al., Science 294:1731-1735 (2001)).

La EM es una enfermedad inflamatoria y autoinmune grave e incapacitante de los adultos jóvenes, con una edad pico de aparición en la tercera década de la vida. La mayoría de las personas presentan la forma remitente-recidivante de la enfermedad y padecen ataques recurrentes que, al cabo del tiempo, conllevan una discapacidad física acumulada y deterioro cognitivo. Aproximadamente un 70 % de estas personas entrarán en un estadio de deterioro neurológico progresivo (EM progresiva secundaria), con o sin recaídas añadidas. Los tratamientos actuales tienen una eficacia mínima para la EM progresiva secundaria. La mayoría de los pacientes sufren disfunciones neurológicas permanentes y, de media, tienen una esperanza de vida de entre seis a siete años tras la aparición de la enfermedad.

En la actualidad, hay cuatro terapias aprobadas en los Estados Unidos para tratar las formas recidivantes de la EM. Los interferones Betaseron® (interferón β-1b SC (subcutáneo)), AVONEX® (interferón β-1a IM (intramuscular)) y Rebif® (interferón β-1a SC) son citoquinas con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. El Copaxone® (acetato de glatirámero) es una combinación de polipéptidos sintéticos con un mecanismo de acción poco conocido. Los β-interferones pueden tener efectos adversos graves, y ciertas evidencias sugieren que el Copaxone es ineficaz (Munari, et al., The Cochrane Library, Issue 1, Chichester, Reino Unido: John Wiley & Sons, Ltd. (2004)).

Se han documentado efectos adversos graves de β-interferones que incluyen escasos informes de reacciones de hipersensibilidad, depresión y suicidio, recuentos sanguíneos periféricos disminuidos, lesión hepática, cardiomiopatía y varios trastornos autoinmunes (Betaseron Package Insert, 2003; Rebif Package Insert, 2004; AVONEX® Package Insert, 2005). El desarrollo de anticuerpos neutralizantes de interferones se asocia a una pérdida de eficacia. Los anticuerpos que desarrollan un β-interferón reaccionan de manera cruzada con otros interferones, lo que genera una pérdida de eficacia para la clase completa en los pacientes de este tipo (IFNB MS Study Group, Neurology 47:889-894 (1996); PRISMS Study Group, Neurology 56:1628-1636 (2001); Kappos et al., Neurology 65:40-47 (2005)). Por este motivo, solo en los Estados Unidos, más de 50.000 pacientes que recibían tratamiento previamente ya no reciben terapia. Por lo tanto, hay un gran grupo de pacientes con EM activa que no reciben ningún tipo de terapia aprobada en este momento.

Entre aquellos pacientes que sí reciben tratamiento, muchos siguen experimentando actividad de la enfermedad, según observaciones clínicas e imágenes por resonancia magnética (RM). Aunque se utilizan en la actualidad diversas estrategias terapéuticas en la práctica clínica para manejar la recaída de la enfermedad que se manifiesta durante el tratamiento (por ejemplo, cambiar de terapia, dosis y frecuencia de interferón, terapia combinada), la eficacia similar entre los medicamentos disponibles y la falta de datos clínicos que demuestren la eficacia de estas estrategias en pacientes con enfermedad activa hace que la decisión sobre qué hacer sea principalmente empírica. Cada uno de los medicamentos aprobados con eficacia parcial consigue una reducción de aproximadamente un 30 % en la tasa de recidiva y un impacto limitado en el avance de la discapacidad (IFNB MS Study Group, Neurology 43:655-661 (1993); Jacobs et al., Ann. Neurol. 39:285-289 (1996); PRISMS Study Group, Lancet 352:1498-1504 (1998)); Johnson et al., Neurology 45:1268-1276 (1995)). Los datos de los ensayos en Fase 3 de β-interferón en EM muestran que entre un 62 % a un 75 % de los sujetos experimentaron al menos una recidiva durante los ensayos de 2 años a pesar del tratamiento con interferón (IFNB MS Study Group, Neurology 43:655-661 (1993); Jacobs et al., Ann. Neurol. 39:285-289 (1996); PRISMS Study Group, Lancet 352:1498-1504 (1998)). Asimismo, un 66 % de los sujetos en el ensayo para EM en Fase 3 de acetato de glatirámero experimentaron al menos una recidiva en el periodo de dos años, una proporción que no fue significativamente diferente del placebo (Johnson et al., Neurology 45:1268-1276 (1995)).

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad grave con progresión rápida que destruye la capa de mielina que protege las células nerviosas. La LMP aparece casi exclusivamente en pacientes gravemente inmunosuprimidos y frecuentemente está asociada con enfermedades linfoproliferativas y otras enfermedades crónicas, como SIDA, enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, sarcoidosis, tuberculosis, lupus eritematoso sistémico y trasplante de órganos. El virus JC (VJC) es el agente etiológico de la LMP y puede aparecer por una infección primaria o tras reactivación de virus latente.

Natalizumab, un antagonista de α4-integrina, se ha empleado con éxito para tratar enfermedades con componentes inflamatorios y/o autoinmunes, por ejemplo, EM, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide. Hay tres casos conocidos de aparición de LMP durante o después de la administración de natalizumab, dos de los cuales resultaron mortales mientras que en otro el paciente se recuperó. Los tres casos se dieron en pacientes con medicación concomitante que puede haber contribuido a la inmunosupresión.

Langer-Gould et al., N Engl J Med 353:375-381 (2005) describen la evolución clínica de un paciente con esclerosis múltiple en el que se desarrolló LMP durante el tratamiento con interferón beta-1a y natalizumab. Van Assche et al., N Engl J Med 353:362-368 (2005) es un caso clínico que sugiere que la terapia con anti-α_4-integrina puede dar lugar a LMP inducida por el virus JC.

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica para determinar la relación entre el tratamiento con natalizumab y la aparición de LMP y para métodos más seguros para tratar pacientes con natalizumab que tengan en cuenta la posibilidad de contraer LMP.

RESUMEN

La invención proporciona un uso médico más seguro de natalizumab para el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

En un primer aspecto, la invención proporciona natalizumab para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune en un paciente, donde el plasma o suero de una muestra de sangre del paciente se ha analizado para detectar la presencia de anticuerpos IgG contra el virus JC, y donde el tratamiento se inicia en el caso de que la muestra sea negativa para anticuerpos IgG contra VJC.

En el presente documento, también se describe y/o reivindica el natalizumab para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune en un paciente al administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz

de natalizumab; al controlar al paciente en busca de indicadores de leucoencefalopatía multifocal progresiva; y al suspender la administración de natalizumab en presencia de indicadores de leucoencefalopatía multifocal progresiva; donde el control mejora la seguridad del tratamiento. En realizaciones del método, la enfermedad es esclerosis múltiple. En las realizaciones, la esclerosis múltiple se selecciona de entre esclerosis múltiple recidivante remitente, progresiva secundaria, progresiva primaria y progresiva crónica. En realizaciones del método, la enfermedad es enfermedad intestinal inflamatoria o artritis reumatoide. En realizaciones, la enfermedad intestinal inflamatoria es enfermedad de Crohn. En realizaciones del método, el control detecta VJC en la orina, sangre y/o líquido cefalorraquídeo del paciente, y en las realizaciones de métodos de este tipo, el control comprende extraer en serie de muestras de sangre del paciente, medir la cantidad de anticuerpos IgG contra VJC en las muestras y comparar la cantidad de anticuerpos en las muestras.

En las realizaciones, el control incluye además medir la cantidad de anticuerpos IgM contra VJC en las muestras y comparar la cantidad de anticuerpos IgM e IgG en las muestras. En las realizaciones, el control detecta la seroconversión y/o aumento en la titulación de VJC en la orina y/o sangre del paciente, e incluye además tomar una muestra del líquido cefalorraquídeo del paciente cuando la comparación de las muestras de orina y/o sangre en serie detectan seroconversión y/o aumento en la titulación de VJC; y analizar la presencia de VJC en el líquido cefalorraquídeo.

En realizaciones del método, el control comprende analizar para comprobar síntomas clínicos y/o radiológicos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. En las realizaciones, el análisis para comprobar síntomas clínicos comprende analizar si hay nuevos síntomas o si los síntomas neurológicos empeoran. En las realizaciones, los síntomas neurológicos comprenden uno o más de entre ceguera central, confusión mental, cambio de personalidad y disquinesia. En las realizaciones, el análisis para síntomas radiológicos comprende la obtención de una imagen por resonancia magnética realzada por Gd.

En las realizaciones, el método incluye, en presencia de indicadores de leucoencefalopatía multifocal progresiva, proporcionar al menos un tratamiento seleccionado de entre terapia con inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y terapia antivírica. En realizaciones, la terapia antivírica comprende la administración de al menos una dosis terapéuticamente eficaz de un agente antivírico seleccionado de entre arabinósido de citosina (citarabina), cidofovir y un antagonista de serotonina. En realizaciones del método, el antagonista de serotonina es un antagonista 5HT2a.

En realizaciones del método, el paciente no recibe tratamiento simultáneo con natalizumab y un agente inmunosupresor o antineoplásico. En las realizaciones, el agente inmunosupresor o antineoplásico se selecciona de entre uno o más de clorambucilo, melfalán, 6-mercaptopurina, tiotepa, ifodfamida, dacarbacina; procarbacina, temozolomida, hexametilmelamina, doxorubicina, daunarubicina, idarubicina, epirubicina, irinotecán, metotrexato, etopósido, vincristina, vinblastina, vinorelbina, citarabina, busulfano, amonifida, 5-fluorouracilo, topotecán, mustargen, bleomicina, lomustina, semustina, mitomicina C, mutamicina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, metotrexato, trimetrexato, raltitrexid, fluororodesoxiuridina, capecitabina, ftorafur, 5-etiniluracilo, 6-tioguanina, cladribina, pentostatina, tenipósido, mitoxantrona, losoxantrona, actinomicina D, vindesina, docetaxel, amifostina, interferón alfa, tamoxifeno, medroxiprogesterona, megestrol, raloxifeno, letrozol, anastrzol, flutamida, bicalutamida, ácidos retinoicos, trióxido de arsénico, rituximab, CAMPATH-1, mylotarg, ácido micofenólico, tacrolimus, glucocorticoides, sulfasalacina, glatirámero, fumarato, laquinimod, FTY-720, interferón tau, daclizumab, infliximab, IL10, anticuerpo receptor anti-IL2, anticuerpo anti-IL-12, anticuerpo receptor anti-IL6, CDP-571, adalimumab, entaneracept, leflunomida, anticuerpo anti-interferón gamma, abatacept, fludarabina, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, inmunoglobulina intravenosa, 5-ASA (mesalamina)y un β-interferón.

En el presente documento, se reivindica el natalizumab para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune en un paciente al extraer una muestra de sangre del paciente; analizar el suero o plasma de la muestra para detectar la presencia de anticuerpos IgG contra VJC; iniciar el tratamiento del paciente con natalizumab en el caso de que la muestra sea negativa para anticuerpos IgG contra VJC. En el presente documento, se describe el control del paciente en busca de indicadores de leucoencefalopatía multifocal progresiva; y la suspensión de la administración de natalizumab en presencia de indicadores de leucoencefalopatía multifocal progresiva; donde las pruebas y el control mejoran la seguridad del tratamiento. En realizaciones del método, la enfermedad es esclerosis múltiple. En las realizaciones, la esclerosis múltiple se selecciona de entre esclerosis múltiple recidivante remitente, progresiva secundaria, progresiva primaria y progresiva crónica. En realizaciones del método, la enfermedad es enfermedad intestinal inflamatoria o artritis reumatoide. En realizaciones, la enfermedad intestinal inflamatoria es enfermedad de Crohn. En realizaciones, el método incluye además analizar el suero o plasma de la muestra para anticuerpos IgM contra VJC e iniciar el tratamiento si el suero o plasma es negativo para anticuerpos IgG e IgM contra VJC. En realizaciones del método, el monitoreo detecta VJC en la orina, sangre y/o líquido cefalorraquídeo del paciente. En realizaciones de métodos de este tipo, el monitoreo comprende la obtención repetida de muestras de la sangre del paciente, medir la cantidad de anticuerpos IgG contra VJC en las muestras y comparar la cantidad de anticuerpos en las muestras. En realizaciones, el control comprende además medir la cantidad de

anticuerpos IgM contra VJC en las muestras y comparar la cantidad de anticuerpos IgM e IgG en las muestras. En las realizaciones, el control detecta la seroconversión y/o aumento en la titulación de VJC en la orina y/o sangre del paciente al tomar una muestra de líquido cefalorraquídeo del paciente cuando la comparación de las muestras de orina y/o sangre en serie detectan seroconversión y/o aumento en la titulación de VJC; y analizar la presencia de VJC en el líquido cefalorraquídeo. En las realizaciones del método, el control comprende analizar para comprobar síntomas clínicos y/o radiológicos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. En las realizaciones, el análisis para comprobar síntomas clínicos comprende analizar si hay nuevos síntomas o si los síntomas neurológicos empeoran. En las realizaciones, los síntomas neurológicos comprenden uno o más de entre ceguera central, confusión mental, cambio de personalidad y disquinesia. En las realizaciones, el análisis para síntomas radiológicos comprende la obtención de una imagen por resonancia magnética realzada por Gd.

En las realizaciones, el método incluye además, en presencia de indicadores de leucoencefalopatía multifocal progresiva, proporcionar al menos un tratamiento seleccionado de entre terapia con inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y terapia antivírica. En realizaciones, la terapia antivírica comprende la administración de al menos una dosis terapéuticamente eficaz de un agente antivírico seleccionado de entre arabinósido de citosina (citarabina), cidofovir y un antagonista de serotonina. En las realizaciones, el antagonista de serotonina es un antagonista 5HT2a.

En realizaciones del método, el paciente no recibe tratamiento simultáneo con natalizumab y un agente inmunosupresor o antineoplásico. En las realizaciones, el agente inmunosupresor o antineoplásico se selecciona de entre uno o más de clorambucilo, melfalán, 6-mercaptopurina, tiotepa, ifodfamida, dacarbacina; procarbacina, temozolomida, hexametilmelamina, doxorubicina, daunarubicina, idarubicina, epirubicina, irinotecán, metotrexato, etopósido, vincristina, vinblastina, vinorelbina, citarabina, busulfano, amonifida, 5-fluorouracilo, topotecán, mustargen, bleomicina, lomustina, semustina, mitomicina C, mutamicina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, metotrexato, trimetrexato, raltitrexid, fluororodesoxiuridina, capecitabina, ftorafur, 5-etiniluracilo, 6-tioguanina, cladribina, pentostatina, tenipósido, mitoxantrona, losoxantrona, actinomicina D, vindesina, docetaxel, amifostina, interferón alfa, tamoxifeno, medroxiprogesterona, megestrol, raloxifeno, letrozol, anastrzol, flutamida, bicalutamida, ácidos retinoicos, trióxido de arsénico, rituximab, CAMPATH-1, mylotarg, ácido micofenólico, tacrolimus, glucocorticoides, sulfasalacina, glatirámero, fumarato, laquinimod, FTY-720, interferón tau, daclizumab, infliximab, IL10, anticuerpo receptor anti-IL2, anticuerpo anti-IL-12, anticuerpo receptor anti-IL6, CDP-571, adalimumab, entaneracept, leflunomida, anticuerpo anti-interferón gamma, abatacept, fludarabina, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, inmunoglobulina intravenosa, 5-ASA (mesalamina)y un β-interferón.

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para administrar natalizumab a un paciente con una enfermedad inflamatoria o autoinmune al tomar una muestra de sangre del paciente; analizar el suero o plasma de la muestra para detectar la presencia de anticuerpos IgG contra VJC; iniciar el tratamiento del paciente con natalizumab en el caso de que la muestra sea positiva para anticuerpos IgG contra VJC; controlar al paciente en busca de indicadores de leucoencefalopatía multifocal progresiva; y suspender la administración de natalizumab en presencia de indicadores de leucoencefalopatía multifocal progresiva; donde las pruebas y el control mejoran la seguridad del tratamiento. En realizaciones del método, la enfermedad es esclerosis múltiple. En las realizaciones, la esclerosis múltiple se selecciona de entre esclerosis múltiple recidivante remitente, progresiva secundaria, progresiva primaria y progresiva crónica. En realizaciones del método, la enfermedad es enfermedad intestinal inflamatoria o artritis reumatoide. En realizaciones, la enfermedad intestinal inflamatoria es enfermedad de Crohn. En realizaciones del método, el monitoreo detecta VJC en la orina, sangre y/o líquido cefalorraquídeo del paciente. En las realizaciones, el control comprende extraer repetidamente muestras de la sangre del paciente, medir la cantidad de anticuerpos IgG contra VJC en las muestras y comparar la cantidad de anticuerpos en las muestras. En las realizaciones, el control detecta un aumento en la titulación de VJC en la orina y/o sangre del paciente, e incluye además extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo del paciente cuando la comparación de las muestras de orina y/o sangre repetidas muestran seroconversión y/o aumento en la titulación de VJC; y analizar la presencia de VJC en el líquido cefalorraquídeo. En las realizaciones del método, el control comprende analizar para comprobar síntomas clínicos y/o radiológicos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. En las realizaciones, el análisis para comprobar síntomas clínicos comprende analizar si hay nuevos síntomas o si los síntomas neurológicos empeoran. En las realizaciones, los síntomas neurológicos comprenden uno o más de entre ceguera central, confusión mental, cambio de personalidad y disquinesia. En las realizaciones, el análisis para síntomas radiológicos comprende la obtención de una imagen por resonancia magnética realzada por Gd.

En las realizaciones, el método incluye además, en presencia de indicadores de leucoencefalopatía multifocal progresiva, proporcionar al menos un tratamiento seleccionado de entre terapia con inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y terapia antivírica. En realizaciones, la terapia antivírica comprende la administración de al menos una dosis terapéuticamente eficaz de un agente antivírico seleccionado de entre arabinósido de citosina (citarabina), cidofovir y un antagonista de serotonina. En las realizaciones, el antagonista de serotonina es un antagonista 5HT2a.

En realizaciones del método, el paciente no recibe tratamiento simultáneo con natalizumab y un agente

inmunosupresor o antineoplásico. En las realizaciones, el agente inmunosupresor o antineoplásico se selecciona de entre uno o más de clorambucilo, melfalán, 6-mercaptopurina, tiotepa, ifodfamida, dacarbacina; procarbacina, temozolomida, hexametilmelamina, doxorubicina, daunarubicina, idarubicina, epirubicina, irinotecán, metotrexato, etopósido, vincristina, vinblastina, vinorelbina, citarabina, busulfano, amonifida, 5-fluorouracilo, topotecán, mustargen, bleomicina, lomustina, semustina, mitomicina C, mutamicina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, metotrexato, trimetrexato, raltitrexid, fluororodesoxiuridina, capecitabina, ftorafur, 5-etiniluracilo, 6-tioguanina, cladribina, pentostatina, tenipósido, mitoxantrona, losoxantrona, actinomicina D, vindesina, docetaxel, amifostina, interferón alfa, tamoxifeno, medroxiprogesterona, megestrol, raloxifeno, letrozol, anastrzol, flutamida, bicalutamida, ácidos retinoicos, trióxido de arsénico, rituximab, CAMPATH-1, mylotarg, ácido micofenólico, tacrolimus, glucocorticoides, sulfasalacina, glatirámero, fumarato, laquinimod, FTY-720, interferón tau, daclizumab, infliximab, IL10, anticuerpo receptor anti-IL2, anticuerpo anti-IL-12, anticuerpo receptor anti-IL6, CDP-571, adalimumab, entaneracept, leflunomida, anticuerpo anti-interferón gamma, abatacept, fludarabina, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, inmunoglobulina intravenosa, 5-ASA (mesalamina)y un β-interferón.

En el presente documento, se describe natalizumab para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune en un paciente al extraer una muestra de sangre del paciente; analizar la muestra para detectar la presencia de anticuerpos IgG contra VJC; iniciar el tratamiento del paciente con natalizumab; informar al médico prescriptor los síntomas mentales y físicos de la leucoencefalopatía multifocal progresiva; informar al paciente sobre los síntomas mentales y físicos de la leucoencefalopatía multifocal progresiva e indicarle al paciente que informe al médico en presencia de al menos un síntoma; controlar al paciente en busca de indicadores de leucoencefalopatía multifocal progresiva; y suspender la administración de natalizumab en presencia de indicadores de leucoencefalopatía multifocal progresiva; donde las pruebas, la información y el control mejoran la seguridad del tratamiento. En realizaciones del método, la enfermedad es esclerosis múltiple. En las realizaciones, la esclerosis múltiple se selecciona de entre esclerosis múltiple recidivante remitente, progresiva secundaria, progresiva primaria y progresiva crónica. En realizaciones del método, la enfermedad es enfermedad intestinal inflamatoria o artritis reumatoide. En realizaciones, la enfermedad intestinal inflamatoria es enfermedad de Crohn. En realizaciones del método, el control detecta VJC en la orina, sangre y/o líquido cefalorraquídeo del paciente. En las realizaciones, el control comprende extraer repetidamente muestras de la sangre del paciente, medir la cantidad de anticuerpos IgG contra VJC en las muestras y comparar la cantidad de anticuerpos en las muestras. En realizaciones, el control comprende además medir la cantidad de anticuerpos IgM contra VJC en las muestras y comparar la cantidad de anticuerpos IgM e IgG en las muestras. En las realizaciones, el control detecta la seroconversión y/o aumento en la titulación de VJC en la orina y/o sangre del paciente, e incluye además tomar una muestra del líquido cefalorraquídeo del paciente cuando la comparación de las muestras de orina y/o sangre en serie detectan seroconversión y/o aumento en la titulación de VJC; y analizar la presencia de VJC en el líquido cefalorraquídeo.

En realizaciones del método, el control comprende analizar para comprobar síntomas clínicos y/o radiológicos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. En las realizaciones, el análisis para comprobar síntomas clínicos comprende analizar si hay nuevos síntomas o si los síntomas neurológicos empeoran. En las realizaciones, los síntomas neurológicos comprenden uno o más de entre ceguera central, confusión mental, cambio de personalidad y disquinesia. En las realizaciones, el análisis para síntomas radiológicos comprende la obtención de una imagen por resonancia magnética realzada por Gd.

En las realizaciones, el método incluye además, en presencia de indicadores de leucoencefalopatía multifocal progresiva, proporcionar al menos un tratamiento seleccionado de entre terapia con inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y terapia antivírica. En realizaciones, la terapia antivírica comprende la administración de al menos una dosis terapéuticamente eficaz de un agente antivírico seleccionado de entre arabinósido de citosina (citarabina), cidofovir y un antagonista de serotonina. En las realizaciones, el antagonista de serotonina es un antagonista 5HT2a.

En realizaciones del método, el paciente no recibe tratamiento simultáneo con natalizumab y un agente inmunosupresor o antineoplásico. En las realizaciones, el agente inmunosupresor o antineoplásico se selecciona de entre uno o más de clorambucilo, melfalán, 6-mercaptopurina, tiotepa, ifodfamida, dacarbacina; procarbacina, temozolomida, hexametilmelamina, doxorubicina, daunarubicina, idarubicina, epirubicina, irinotecán, metotrexato, etopósido, vincristina, vinblastina, vinorelbina, citarabina, busulfano, amonifida, 5-fluorouracilo, topotecán, mustargen, bleomicina, lomustina, semustina, mitomicina C, mutamicina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, metotrexato, trimetrexato, raltitrexid, fluororodesoxiuridina, capecitabina, ftorafur, 5-etiniluracilo, 6-tioguanina, cladribina, pentostatina, tenipósido, mitoxantrona, losoxantrona, actinomicina D, vindesina, docetaxel, amifostina, interferón alfa, tamoxifeno, medroxiprogesterona, megestrol, raloxifeno, letrozol, anastrzol, flutamida, bicalutamida, ácidos retinoicos, trióxido de arsénico, rituximab, CAMPATH-1, mylotarg, ácido micofenólico, tacrolimus, glucocorticoides, sulfasalacina, glatirámero, fumarato, laquinimod, FTY-720, interferón tau, daclizumab, infliximab, IL10, anticuerpo receptor anti-IL2, anticuerpo anti-IL-12, anticuerpo receptor anti-IL6, CDP-571, adalimumab, entaneracept, leflunomida, anticuerpo anti-interferón gamma, abatacept, fludarabina, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, inmunoglobulina intravenosa, 5-ASA (mesalamina)y un β-interferón.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Breve descripción de las realizaciones

Definiciones

Los términos utilizados en el presente documento tienen su sentido habitual, como se expone más adelante, y se pueden comprender mejor en el contexto de la especificación.

Un "paciente" o "sujeto", empleado indistintamente en este documento, es un ser humano a menos que se indique lo contrario.

"Tratamiento" significa cualquier administración o aplicación de remedios para enfermedades e incluye inhibir la enfermedad, detener su desarrollo y aliviar la enfermedad, por ejemplo causando su regresión, o recuperando o reparando una función ausente o dañada, o estimando un proceso ineficaz.

"Natalizumab" o "Natalizumab®" es un anticuerpo humanizado contra VLA-4 como se describe en las patentes de los Estados Unidos N.º 5.840.299 y 6.033.665. En el presente documento, se consideran también otros anticuerpos específicos para VLA-4, que incluyen, pero no se limitan a, las inmunoglobulinas descritas en las patentes de los Estados Unidos N.º 6.602.503 y 6.551.593 y publicadas en la solicitud de patente estadounidense N.º 20020197233 por Relton et al. Estos anticuerpos se pueden preparar mediante los métodos descritos en estos documentos, mediante sistemas de expresión de células de mamíferos y mediante sistemas de expresión de animales transgénicos, por ejemplo, cabras transgénicas.

Una "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", empleadas indistintamente, es una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de una enfermedad y/o las complicaciones de una enfermedad.

Un "antagonista de serotonina" es cualquier sustancia que disminuye uno o más efectos de la serotonina.

"Seroconversión" es el cambio de una prueba serológica de negativa a positiva, lo que indica la producción de anticuerpos.

"Títulación" es la concentración de un anticuerpo en una solución.

Natalizumab

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal $IgG_4\kappa$ humanizado dirigido contra las α4-integrinas α4β1 y α4β7. Los estudios de Yednock y otros han demostrado la eficacia clínica del bloqueo de integrina α4 en la encefalomielitis alérgica experimental (EAE), un modelo animal de EM (Yednock et al., Nature 1992; 356:63-66 (1992); Baron et al., J. Exp. Med. 177:57-68 (1993); Kent et al., J. Neuroimmunol. 58:1-10 (1995); Brocke et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 96:6896-6901 (1999). Estos datos demostraron que el bloqueo de la integrina α4 por un anticuerpo unido puede evitar la migración de leucocitos al cerebro y, por lo tanto, respaldan la hipótesis de que las integrinas α4 son una diana en la terapéutica de la EM. Además, estas observaciones respaldan la hipótesis de que el bloqueo de la acumulación de leucocitos en el cerebro evitará la destrucción local de la mielina, la cubierta aislante que cubre las fibras nerviosas y las neuronas, que caracteriza las lesiones de la EM. El natalizumab es el primer anticuerpo dirigido a esta diana y los datos clínicos demuestran la relevancia de esta estrategia terapéutica.

El natalizumab pertenece a una clase emergente de agentes conocidos como inhibidores de la molécula de adhesión selectiva (SAM). La unión de natalizumab a integrinas α4β1 (también llamada VLA-4) y α4β7 inhibe sus interacciones moleculares con los receptores de integrina afines en las células endoteliales, VCAM-1 y MAdCAM-1, respectivamente. Al inhibir estas interacciones moleculares, el natalizumab evita el reclutamiento y la salida de los leucocitos hacia los sitios de inflamación. Otro mecanismo de acción de natalizumab puede ser suprimir las reacciones inflamatorias activas en tejidos enfermos al inhibir la interacción de los leucocitos que expresan α4 con otros ligandos en la matriz extracelular (osteopontina y fibronectina) y en las células parenquimatosas, como las células microgliales (VCAM-1). Así, el natalizumab puede suprimir la actividad inflamatoria activa en el sitio de la enfermedad e inhibir el reclutamiento adicional de células inmunitarias en tejidos inflamados. Por lo tanto, tratar a los pacientes de EM con natalizumab puede bloquear la entrada de leucocitos mononucleares en el SNC y atenuar el proceso inflamatorio que produce desmielinización y daño axonal y, finalmente, proporcionar un beneficio clínico al reducir el número de recidivas clínicas y el avance de la discapacidad, que incluye la función motriz, visual y cognitiva.

Seguridad de natalizumab

La seguridad de natalizumab se demuestra en este documento, con base en los resultados del tratamiento de 3919 sujetos con natalizumab en ensayos clínicos para la EM, la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide, lo que da lugar a 5505 pacientes-años de exposición a natalizumab. En términos generales, el tratamiento con natalizumab se toleró bien. Surgieron dieciocho muertes durante el tratamiento en todo el programa de natalizumab. Las reacciones adversas encontradas en los ensayos, tanto comunes como graves, fueron similares en pacientes tratados con natalizumab y en los controles. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del natalizumab ocurrieron en un 5,8 % de los pacientes con EM tratados con natalizumab y en un 4,8 % de los pacientes con EM tratados con placebo, siendo la urticaria la causa más común de interrupción en los pacientes tratados con natalizumab (1,2 %).

Al igual que otros medicamentos altamente activos utilizados para tratar enfermedades autoinmunes, natalizumab no está libre de riesgos. Desafortunadamente, la eficacia clínica de los agentes inmunomoduladores como el natalizumab representa un riesgo de efectos secundarios significativos basados en el mecanismo de acción. Los riesgos de los medicamentos que modulan la función inmune para tratar enfermedades crónicas graves han sido bien documentados en los últimos años. Los medicamentos como los antagonistas de TNFα (por ejemplo, infliximab, adalimumab y etanercept) son potentes moduladores de la función inmune y están aprobados para numerosas enfermedades autoinmunes graves, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante. Aunque son muy efectivos, estos agentes se asocian con reacciones adversas graves, en particular, infecciones que se han asociado con una morbilidad y mortalidad significativas.

La invención proporciona la identificación, a través de un análisis de seguridad detallado, de LMP como un riesgo raro, pero significativo, de tratamiento con natalizumab. Además, se han observado infecciones oportunistas graves que no son de LMP en pacientes tratados con natalizumab, principalmente en pacientes con enfermedad de Crohn en asociación con el uso simultáneo de inmunosupresores u otras comorbilidades importantes. Además, se han identificado poblaciones de pacientes en las que el perfil beneficio-riesgo está peor definido. La aparición de estas infecciones pone de manifiesto la necesidad de un programa integral de gestión de riesgos en el entorno posterior a la comercialización, centrado en las condiciones de uso apropiadas y la evaluación y minimización del riesgo de LMP y otras infecciones oportunistas graves.

Muertes

De las dieciocho muertes que ocurrieron durante los ensayos clínicos, cinco ocurrieron en los ensayos de EM controlados con placebo, incluidos dos en pacientes que habían recibido natalizumab y tres en los que habían recibido placebo). Los pacientes que recibieron natalizumab murieron de intoxicación alcohólica y melanoma maligno metastásico. Los pacientes que recibieron placebo murieron de paro cardíaco, paro respiratorio y carcinomatosis pleural con convulsiones. Ocurrieron cuatro muertes en los ensayos abiertos de EM, debido a dificultad respiratoria, LMP, suicidio y convulsiones debido a EM.

Se observaron seis muertes de pacientes con enfermedad de Crohn tratados con natalizumab en los ensayos. La exposición al natalizumab fue aproximadamente tres veces mayor en estos ensayos que la exposición al placebo. Las causas de muerte fueron infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal aguda, asfixia por dióxido de carbono, LMP, *pneumocystis carinii* neumonía y aspergilosis broncopulmonar.

Ocurrieron tres muertes en los ensayos de artritis reumatoide, dos en pacientes tratados con natalizumab y uno en un paciente tratado con un placebo. Los pacientes tratados con natalizumab murieron de hemoptisis con insuficiencia respiratoria y enfermedad pulmonar reumatoide en etapa terminal. El paciente tratado con placebo murió de insuficiencia circulatoria y respiratoria.

En los estudios de EM, además de la LMP, no se observó ninguna otra señal de seguridad en las muertes ocurridas en el estudio. En los estudios de la enfermedad de Crohn, un paciente murió de LMP. Dos muertes adicionales en la enfermedad de Crohn se asociaron con infecciones oportunistas, en concreto, aspergilosis broncopulmonar y neumocistis carinii neumonía por *pneumocystis carinii*. Estos pacientes tenían comorbilidades significativas, lo que puede haber contribuido al desarrollo de estas infecciones.

Reacciones adversas

Al menos una reacción adversa grave fue sufrida por 251 de los 1617 pacientes con EM tratados con natalizumab (15,5 %) y por 214 de los 1135 pacientes tratados con placebo (18,9 %) en el ensayo controlado con placebo. Las reacciones adversas más comunes, clasificadas por sistemas de órganos, fueron trastornos del sistema nervioso (5,9 % para natalizumab, 10,2 % para placebo). La recidiva de EM contribuyó significativamente a esta incidencia (4,7 % para natalizumab, 9,0 % para placebo). Las segundas reacciones adversas graves más comunes fueron infecciones e

infestaciones (2,4 % para natalizumab, 2,2 % para placebo), de las que apendicitis e infección del tracto urinario (< 1 % en ambos grupos) fueron las más comunes.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad, un suceso que se espera que resulte del tratamiento con proteínas terapéuticas, fue de aproximadamente un 4 %, con reacciones sistémicas graves con una incidencia de menos de un 1 %. Las reacciones tendieron a ocurrir poco después de iniciar el tratamiento, pero se observaron durante todo el tiempo de infusión. Aunque los mecanismos específicos de las reacciones no se han determinado, clínicamente, las reacciones parecían ser reacciones típicas de hipersensibilidad de tipo inmediato mediadas por IgE o IgG. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

La aparición de malignidad durante el tratamiento con natalizumab fue poco frecuente. La incidencia de malignidad fue equilibrada entre el natalizumab y los grupos de control. Las tasas de malignidad observadas durante el tratamiento con natalizumab estuvieron dentro de las tasas esperadas por comparación con los registros de cáncer existentes, como la Epidemiología de Vigilancia y los Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

Evaluación de los casos de LMP

Se identificaron tres casos confirmados de LMP, dos de los cuales resultaron mortales Dos casos ocurrieron en pacientes con EM y uno en un paciente con enfermedad de Crohn. Ambos pacientes con EM recibieron natalizumad durante dos años además de AVONEX®. El paciente con enfermedad de Crohn recibió ocho dosis de natalizumab durante un período de 18 meses y estaba inmunocomprometido por el uso crónico de azatioprina, que se manifestó por medio de linfopenia persistente. Los tres pacientes con LMP presentaron cambios clínicos sutiles al principio del curso de la enfermedad que fueron percibidos por los pacientes o sus familias.

El primer paciente en contraer un caso mortal de LMP fue una mujer de 46 años con EM que se presentó a su neurólogo con parestesia y disestesia del lado derecho y torpeza en la extremidad superior derecha. El escáner cerebral por resonancia mostró cuatro lesiones hiperintensas en T2 no intensificadas bilateralmente en la corona radiante. Seis semanas después, se presentó con una nueva visión borrosa en el ojo derecho. La agudeza visual era de 20/15 en el ojo izquierdo y 20/100 en el derecho. El análisis del líquido cefalorraquídeo mostró un glóbulo blanco, proteína y glucosa normales, y ninguna banda oligoclonal. Un examen de seguimiento por resonancia magnética del cerebro reveló dos nuevas lesiones subcorticales en la región parietal derecha que eran hiperintensas en las imágenes FLAIR e hipointensas en T1.

Se inició tratamiento con AVONEX®, pero posteriormente sufrió tres recidivas, la más reciente de las cuales consistió en dolor en bandas alrededor del abdomen, debilidad en las extremidades inferiores y espasticidad que requería tratamiento con metilprednisolona. Su puntuación en la escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS) antes de la entrada en el estudio de EM controlado con placebo, como se describe con más detalle a continuación, era de 2,5. Recibió 30 infusiones de natalizumab antes de ingresar en el estudio de prolongación abierto y recibió siete infusiones adicionales. No tuvo agravamientos ni sospecha de recidivas durante el tiempo que estuvo en el estudio controlado con placebo. Desarrolló cinco lesiones hiperintensas en T2 nuevas o en aumento durante el primer año del estudio controlado con placebo y una durante el segundo año. Resultó negativa para los anticuerpos anti-natalizumab y su concentración sérica de natalizumab fue similar a la media de las poblaciones estudiadas a lo largo de su participación.

En noviembre de 2004, comenzó a experimentar disfunción motora y dificultades cognitivas y del lenguaje, que evolucionaron a hemiparesia derecha el mes siguiente. Un escáner cerebral por resonancia magnética en diciembre de 2004 reveló hiperintensidad en T2 frontal izquierda e hipointensidad en T1 con extensión al centro semioval y corona radiante sin realce de Gd. Recibió dos ciclos de esteroides en dosis altas durante los siguientes meses, pero siguió empeorando. Recibió la última dosis de natalizumab el 18 de enero de 2005. Fue ingresada de nuevo el 12 de febrero de 2005 con un empeoramiento de su estado clínico. Una nueva resonancia magnética cerebral realizada en febrero de 2005 mostró un aumento de la lesión observada anteriormente. Un extenso análisis durante la semana siguiente reveló ADN vírico de JC en el LCR, lo que dio lugar al diagnóstico de LMP. Falleció el 24 de febrero de 2005. El examen post mortem reveló órganos normales sin evidencia de infección oportunista. El examen cerebral reveló una cavitación intensa y extensa, principalmente en el hemisferio izquierdo, así como múltiples áreas ovoides no cavitadas a lo largo de la sustancia blanca de ambos hemisferios típicos de la LMP, con astrocitos reactivos con núcleos hipercromáticos agrandados (Kleinschmidt-DeMasters y Tyler, N. Engl. J. Med. Engl. J. Med. 353:369-374 (2005)).

El segundo paciente es un varón de 46 años que experimentó los primeros síntomas de EM recidivante/remitente en 1983. Su historial médico pasado es significativo para zóster auricular, síndrome de Ramsay-Hunt y melanoma. Su historial familiar es importante por una hermana con EM. Había sido tratado con AVONEX® desde 1998, y había experimentados tres recidivas el año antes de inscribirse en el estudio de EM controlado con placebo, durante el cual no experimentó recidivas ni evidencia de progresión. Fue negativo para anticuerpos anti-natalizumab y su

concentración sérica de natalizumab fue similar a la media de las poblaciones estudiadas a lo largo de su participación.

En octubre de 2004, una resonancia magnética mostró una pequeña lesión periventricular con realce de Gd en la derecha y una pequeña lesión frontal derecha, subcortical, no intensificada, hiperintensa en T2. En noviembre de 2004 exhibió cambios de comportamiento seguidos de hemiparesia y deterioro cognitivo. Su última dosis de natalizumab fue en diciembre de 2004. En febrero de 2005, a pesar del tratamiento con dosis altas de metilprednisolona por vía intravenosa, su estado continuó deteriorándose. Una resonancia magnética del cerebro en febrero de 2005 demostró la extensión de la lesión previamente identificada. Se sometió a un exhaustivo análisis completo, que incluyó análisis de LCR y biopsia cerebral, dando como resultado el diagnóstico de LMP. El tratamiento con Cidofovir se inició sin efecto clínico. La carga vírica de JC disminuyó en su plasma y LCR en los siguientes meses. Esto correspondía a un mayor deterioro en su evolución clínica y al desarrollo de lesiones realzadoras de Gd en la RM, en consonancia con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Continuó recibiendo tratamiento con cidofovir y se agregó citarabina. Aproximadamente 3 meses después de la interrupción del natalizumab, comenzó a mejorar. Es capaz de conversar y puede mantener conversaciones de alto nivel sobre su medicación y tratamiento, pero tiene un deterioro cognitivo residual significativo con hemiparesia izquierda y ataxia (Langer-Gould et al., N. Eng. J. Med. 353:375-381(2005)).

El paciente final fue un varón de 60 años con un historial de enfermedad de Crohn de 28 años. En el transcurso de su enfermedad, había sido tratado con azatioprina, budesonida oral, corticosteroides y cuatro dosis de infliximab. Mostró signos preexistentes de hematopoyesis alterada, predominantemente linfopenia y anemia, desde 1996 y recibió azatioprina a partir de 1999. Fue inscrito en un estudio de fase 3 de natalizumab en pacientes con enfermedad de Crohn activa en marzo de 2002 y recibió tres dosis concomitantemente con azatioprina antes de ser aleatorizado para recibir placebo en un estudio de mantenimiento de fase 3. Se mantuvo con azatioprina y placebo hasta noviembre de 2002, cuando se suspendió la azatioprina debido a pancitopenia refractaria. En febrero de 2003 comenzó a recibir tratamiento abierto con natalizumab. Fue negativo para anticuerpos anti-natalizumab y su concentración sérica de natalizumab fue similar a la media de las poblaciones estudiadas a lo largo de su participación.

En julio de 2003, un mes después de su quinta dosis de natalizumab, presentó una historia de deterioro cognitivo de una semana. Una resonancia magnética del cerebro demostró una gran lesión hiperintensa en T2 en el lóbulo frontal derecho, y lesiones hiperintensas adicionales en los lóbulos frontales y temporales izquierdos que no se realzaron con gadolinio. Se sometió a una resección parcial de la lesión, cuya patología se interpretó en ese momento como un astrocitoma anaplásico, OMS Grado III. Fue tratado con corticosteroides y anticonvulsivos, pero estaba demasiado enfermo para la radioterapia. La resonancia magnética de seguimiento seis semanas después de la cirugía mostró la extensión del tumor. Se deterioró clínicamente y murió en diciembre de 2003. El caso fue reportado por el médico tratante como un astrocitoma maligno, basado en el informe final de la patología. En febrero, como resultado del único caso confirmado y uno sospechoso de LMP descrito anteriormente, se revaluó su caso y se determinó que era LMP después de la consulta con dos neuropatólogos independientes con experiencia en LMP (Van Assche et al., N. Engl. J. Med. 353:362-368 (2005)).

Los pacientes del ensayo clínico expuestos a natalizumab se evaluaron sistemáticamente en busca de evidencia de LMP incipiente o cualquier otra infección oportunista. Se evaluó si los pacientes tenían algún deterioro neurológico activo para el que no se podía excluir LMP como diagnóstico, mostraron anomalías en la RM para las que no se podía descartar LMP, o tenían LCR con títulos de ADN de VJC detectables.

Se establecieron criterios prospectivamente para la evidencia neuroradiológica y los ensayos de laboratorio para el diagnóstico de LMP. El diagnóstico de "LMP confirmada" se definió por la presencia de enfermedad clínica progresiva, signos de RM típicos de LMP, detección de ADN de VJC en LCR o confirmación patológica. La evidencia suficiente para excluir LMP se definió como la falta de enfermedad neurológica progresiva, lesiones en RM no típicas de LMP o estables en el tiempo, o ADN de VJC no detectable en el LCR si la RM era sospechosa. Se consideró que un caso era "indeterminado" si existía sospecha clínica o resonancia magnética de LMP y no se pudieron obtener los datos de seguimiento clínico, de resonancia magnética o LCR.

Se notificó a un total de 3826 participantes elegibles para el estudio (2248 pacientes con EM y 1578 pacientes con enfermedad de Crohn/artritis reumatoide) que informaran a su médico tratante/investigadores para una evaluación. Se solicitó a los investigadores que realizaran el procedimiento de evaluación, incluidos los antecedentes médicos, examen neurológico, resonancia magnética cerebral y recolección de LCR. También se tomaron muestras de sangre para el análisis por PCR del ADN de VJC como exploración complementaria. Las imágenes de resonancia magnética fueron evaluadas por los centros de lectores centrales con experiencia en trastornos neurológicos, incluidos los dos centros de lectores centrales para los estudios originales de fase 3 de EM. Se desarrolló una guía de consenso de manera prospectiva para estandarizar criterios para ayudar a distinguir las anomalías de la materia blanca de la EM de las de la LMP.

En total, 3389 (89 %) pacientes del estudio con EM, enfermedad de Crohn o artritis reumatoide fueron evaluados por

su médico tratante, 3116 de los cuales habían recibido natalizumab. Los 273 pacientes restantes habían recibido placebo como parte de un ensayo clínico y se incluyeron como grupo de control. De los 437 que no se evaluaron, 60 (22 pacientes con EM, 38 pacientes con enfermedad de Crohn/artritis reumatoide) se perdieron durante el seguimiento. Entre los 3389 pacientes que participaron, 2046 eran pacientes del estudio de EM, más del 97 % de los cuales fueron atendidos dentro de los tres meses de su última dosis de natalizumab. Seis pacientes con EM fueron remitidos para una evaluación adicional. De estos pacientes de los ensayos clínicos, cinco fueron remitidos por empeoramiento neurológico y uno debido a posible LMP según los hallazgos de la RM. La resonancia magnética descartó de manera eficaz el diagnóstico de LMP en los cinco pacientes remitidos por motivos clínicos. Los análisis por RM y de LCR subsiguientes excluyeron LMP en el caso remitido debido a hallazgos en la RM.

De los 1349 pacientes con enfermedad de Crohn/artritis reumatoide que participaron en la evaluación de seguridad, el 21 % se presentaron en los tres meses posteriores a su última dosis, el 91 % en seis meses. Se evaluaron 35 pacientes, incluido uno debido a síntomas clínicos o neurológicos, 32 basados en cambios sospechosos en la RM, uno debido a un alto número de copias de VJC en plasma y uno debido a la incapacidad de realizar una resonancia magnética en un paciente con un examen neurológico normal. La tasa más alta de examen de la enfermedad de Crohn en comparación con la de EM se debió principalmente a la falta de imágenes de resonancia magnética de referencia para comparación en la población de la enfermedad de Crohn. Se consideró que la mayoría de los casos no eran de LMP en vista del examen neurológico, resonancia magnética y, de estar disponibles, pruebas de LCR. Para los diez casos en los que persistía la preocupación, se realizaron evaluaciones de RM repetidas y se diagnosticaron como "no LMP" en función de la falta de progresión clínica, la falta de progresión de la RM durante los dos meses posteriores a la RM inicial que condujo a la evaluación y, en algunos casos, resultados de las pruebas LCR.

Las imágenes por RM cerebrales con y sin realzamiento de Gd y una secuencia FLAIR fueron a veces una herramienta útil para excluir un diagnóstico de LMP en los casos de EM. La existencia de exploraciones de resonancia magnética previas al tratamiento y en el tratamiento aumentó la especificidad y ayudó a la interpretación de las exploraciones de resonancia magnética de seguimiento obtenidas en diferentes momentos, especialmente en situaciones en las que el estado neurológico del paciente empeoraba. Durante el proceso de evaluación de seguridad, se requirió una comparación con la exploración previa en aproximadamente el 35 % de los casos de EM debido a la presencia de lesiones para las cuales la LMP no podía excluirse definitivamente. Después de la comparación con una exploración previa, el neurorradiólogo pudo excluir la LMP en más del 99 % de los casos de EM.

El LCR estaba disponible para pruebas en 396 pacientes que habían sido tratados para EM o enfermedad de Crohn con natalizumab. No se detectó VJC en ninguno de estos casos, incluidos 19 pacientes evaluados según criterios clínicos o de resonancia magnética. Las muestras de 411 pacientes con EM y otros trastornos neurológicos sirvieron como LCR y controles de plasma y se evaluaron en colaboración con el Instituto Karolinska y los Institutos Nacionales de Salud (Yousry et al., N. Engl. J. Med. programado para publicación el 2 de marzo de 2006). No se encontró VJC detectable en estas muestras de LCR, lo que confirma la especificidad del ensayo de LCR para solo los casos activos de LMP. Cada uno de los tres pacientes con LMP confirmada tenía ADN de VJC detectable. Un estudio previo había indicado que el VJC se encontraba en el 11 % de los especímenes biológicos de los 121 pacientes con EM sometidos a prueba (Ferrante et al., Multiple Sclerosis 4:49-54 (1998).

El plasma se analizó para detectar la presencia de ADN de VJC como medida exploratoria. La población total del estudio que dio su consentimiento (2370 pacientes) se evaluó mediante un sistema automatizado de alto rendimiento de extracción de ADN y análisis de PCR. Además, se evaluó un subconjunto aleatorio de muestras utilizando un método manual de bajo rendimiento. Aunque el método manual demostró ser un orden de magnitud más sensible que el sistema de alto rendimiento, dadas las técnicas involucradas, las pruebas con este método solo fueron posibles en aproximadamente el 10 % de la población general (209 pacientes). De los 2370 pacientes de la evaluación de seguridad que fueron evaluados para viremia de JC, solo cinco pacientes (0,2 %) tenían ADN de VJC detectable, tres de los cuales nunca habían recibido natalizumab. Además, el ADN de VJC no se detectó en ninguna de las 411 muestras de pacientes con EM sin tratamiento previo y pacientes con otras enfermedades neurológicas. Estos resultados se confirmaron utilizando el método de extracción manual. Además, del subconjunto aleatorio de 209 pacientes sometidos a prueba por el método manual, cinco muestras más (2,4 %) tenían ADN de VJC detectable. Ninguno de los pacientes con ADN de VCJ detectable en su plasma por cualquiera de los métodos tenía características clínicas o hallazgos en la RM que sugirieran LMP.

Estaban disponibles muestras de suero de los tres pacientes con LMP confirmada obtenidas antes y después del diagnóstico. Solo un paciente, el paciente con enfermedad de Crohn, tenía ADN de VJC detectable en el suero antes del inicio de sus síntomas. Los otros dos pacientes no tenían ADN de VJC detectable a pesar de tener síntomas clínicos para la enfermedad y de manifestar cambios en una exploración de IRM cerebral. Las observaciones en estos grupos de pacientes son consistentes con los datos de la bibliografía que demuestran que la mera presencia de ADN de VJC en plasma no es predictiva ni diagnóstica de LMP.

En resumen, la evaluación integral de seguridad realizada después de la identificación de LMP en pacientes tratados con natalizumab no reveló casos adicionales confirmados de LMP en los más de 3000 pacientes examinados. Casi todos los pacientes que habían recibido natalizumab en estudios recientes de EM, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide se tuvieron en cuenta durante las evaluaciones, por lo que es poco probable que se escaparan casos de LMP sin detectar. La aparición de LMP se limitó a dos casos de EM y un caso de enfermedad de Crohn, como se describió originalmente. La incidencia de LMP en sujetos tratados con natalizumab en ensayos clínicos de EM y enfermedad de Crohn es, por lo tanto, aproximadamente 1/1000 con un intervalo de confianza del 95 % que varía de entre 0,2 a 2,8/1000. Las pruebas de plasma no demostraron ser ni predictivas ni diagnósticas de LMP, según la bibliografía publicada (Kitamura et al., J. Infect. Dis. 161:1128-1133 (1990); Tornatore et al., Ann. Neurol. 31:454-462 (1992); Dorries et al., Virology 198:59-70 (1994); Agostini et al., J. Clin. Microbiol. 34:159-164 (1996); Dubois et al., AIDS 10:353-358 (1996); Knowles et al., J. Med. Virol. 59:474-479 (1999); Dorries et al., J. Neurovirol. 9 (Suppl 1):81-87 (2003)). Se observaron anomalías clínicas y de RM en dos de los tres pacientes con LMP antes de que se detectara ADN de VJC en el plasma. Además, se detectó ADN de VJC en plasma en varios sujetos del estudio que no presentaban signos clínicos o radiográficos de LMP, incluidos tres que nunca habían recibido natalizumab. Estos resultados sugieren que establecer un nivel estático de VJC en plasma no es útil para predecir la probabilidad de LMP en pacientes asintomáticos. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de LMP y tener un umbral bajo para suspender el tratamiento e iniciar un diagnóstico apropiado (RM, análisis de LCR) en los pacientes tratados con natalizumab que presentan un nuevo deterioro neurológico.

Consecuencias de suspender la terapia

Las consecuencias de suspender la terapia con natalizumab se evaluaron cuidadosamente en un estudio de Fase 2, que incluyó a 213 pacientes aleatorizados para recibir seis infusiones mensuales de placebo, 3 mg/kg de natalizumab o 6 mg/kg de natalizumab. Los pacientes fueron seguidos durante siete meses después de la última infusión. Durante ese tiempo, se registraron recidivas y otras reacciones adversas, y las imágenes por resonancia magnética se realizaron cuatro meses y siete meses después de la última dosis de natalizumab. Se hicieron comparaciones entre el grupo placebo y los dos grupos de administración de natalizumab. Como era de esperar, la proporción de pacientes que experimentaron recidiva, así como la frecuencia de las recidivas, aumentaron en el grupo de natalizumab a niveles comparables a los del grupo placebo después del cese del fármaco del estudio. Además, hubo un aumento gradual en la proporción de exploraciones de RM activas en el grupo de natalizumab hasta niveles comparables a los del grupo de placebo después del cese de la terapia. Por lo tanto, el cese del tratamiento con natalizumab resultó en pérdida de eficacia, pero no hubo evidencia de un aumento en la actividad de la enfermedad más allá de lo que se hubiera esperado si no hubiera habido tratamiento con natalizumab, es decir, no se observó efecto rebote. Por lo tanto, los pacientes con EM que interrumpen la terapia con natalizumab no tienen un mayor riesgo de un aumento marcado en la actividad de la enfermedad.

Interacciones con fármacos

En un estudio de EM controlado con placebo, la administración de AVONEX® pareció estar asociada con un aumento en las concentraciones séricas de natalizumab en una pequeña cohorte en la que se realizó un muestreo farmacocinético intensivo. Sin embargo, con base en una comparación de las estimaciones medias de parámetros post-hoc del análisis farmacocinético poblacional, los valores de aclaramiento de estado estable y vida media difirieron entre pacientes que tomaban simultáneamente AVONEX® y natalizumab en monoterapia, pero solo por aproximadamente un 5 %, y no fueron considerados clínicamente significativos. Además, el natalizumab fue bien tolerado cuando se administró a 589 pacientes en combinación con AVONEX® durante hasta 120 semanas. Cabe destacar que los dos informes de LMP en la base de datos de EM ocurrieron en pacientes que recibieron AVONEX® concomitante. Por lo tanto, el riesgo de LMP con el tratamiento con natalizumab puede aumentar por el tratamiento concomitante con interferón β, aunque esto podría haber ocurrido en dos pacientes en terapia de combinación debido solo al azar ($p = 0,23$).

La seguridad de natalizumab en combinación con acetato de glatirámero se evaluó administrando natalizumab durante seis meses a pacientes que continuaron recibiendo 20 mg de acetato de glatirámero a diario. No hubo interacciones entre la farmacocinética del acetato de glatirámero y del natalizumab o su saturación del receptor de integrina α4. Sin embargo, este estudio fue de tamaño o duración insuficiente para establecer la seguridad o eficacia a largo plazo en esta población.

Eficacia de Natalizumab

Esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad crónica del cerebro y de la médula espinal. En zonas templadas como los Estados Unidos, la incidencia de EM es aproximadamente de entre 1 a 5/100.000 por año (Sociedad Nacional de EM de EE. UU.,

NMSS), con una prevalencia en EE. UU. estimada en entre 350.000 a 400.000. Es una enfermedad de adultos jóvenes, principalmente mujeres, y el inicio de la enfermedad generalmente ocurre entre los 20 y los 40 años de edad. Las primeras manifestaciones clínicas de EM generalmente toman la forma de un síndrome clínicamente aislado que afecta al nervio óptico (neuritis óptica), a la médula espinal (mielitis transversa) o al tallo cerebral/cerebelo (Runmarker y Anderson, Brain 116:117-134 (1993)). Las estimaciones del número de pacientes que eventualmente desarrollan EM varían ampliamente, pero, en el caso de la neuritis óptica, la presencia de lesiones similares a la EM en la RM en el momento del brote indica una probabilidad superior al 80 % de desarrollar clínicamente EM definitiva en 10 años (O'Riordan et al., Brain 121:495-503 (1998); Sailer et al., Neurology 52:599-606 (1999)).

Se considera que la desmielinización y la transección de fibras nerviosas se producen cuando los linfocitos T activados cruzan la barrera hematoencefálica e inician una serie de eventos que conducen a la activación de células endoteliales, el reclutamiento de linfocitos y monocitos adicionales y la liberación de citoquinas proinflamatorias. Las lesiones de la EM suelen consistir en células inmunitarias, axones desmielinizados, oligodendrocitos que intentan remielinización, proliferación de astrocitos y diversos grados de transección axonal. Las citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y el interferón gamma (IFN-γ) interactúan con las células inmunes, amplificando este proceso. El evento iniciador de la cascada inflamatoria es desconocido; sin embargo, la adhesión y la migración trans-endotelial de las células inflamatorias del torrente sanguíneo a través de la barrera hematoencefálica y hacia el sistema nervioso central (SNC) se considera una etapa temprana y crítica en este proceso.

Datos recientes demuestran que se produce una pérdida axonal irreversible en etapas tempranas del transcurso de la EM. Debido a que los axones transeccionales no se regeneran en el SNC, es de vital importancia el tratamiento temprano eficaz dirigido a suprimir la formación de lesiones de la EM. Tan pronto como aparece la enfermedad, los axomas se transectan en lesiones con inflamación activa ((Trapp et al., N. Engl. J. Med. 338:278-285 (1998); Bjartmar and Trapp, Curr. Opin. Neurol. 14:271-278 (2001); Ferguson et al., Brain 120 (Pt 3):393-399 (1997)). El grado de desmielinización se relaciona con el grado de inflamación y exposición a axones desmielinizados al entorno inflamatorio, así como mediadores no inflamatorios (Trapp et al., N. Engl. J. Med.; 338:278-285 (1998); Kornek et al., Am. J. Pathol. 157:267-276 (2000); Bitsch et al., Brain 123:1174-1183 (2000)). También hay destrucción de oligodendrocitos con remielinización alterada en lesiones desmielinizantes (Peterson et al., J. Neuropathy Exp. Neurol. 61:539-546 (2002); Chang et al., J. Neurovirol. 8:447-451 (2002)). La pérdida de oligodendrocitos conduce a una reducción en la capacidad de remielinización y puede dar lugar a la pérdida de factores tróficos que soportan neuronas y axones (Bjartmar et al., J. Neurocytol. 28:383-395 (1999)).

Las lesiones inflamatorias típicas de la EM pueden ocurrir en todo el SNC, pero ciertos sitios parecen ser particularmente vulnerables, como el nervio óptico, el tronco del encéfalo, la médula espinal y las regiones periventriculares del cerebro. La pérdida resultante de mielina y fibras nerviosas en estas áreas es lo que conduce a problemas de conducción neuronal y síntomas tales como debilidad, pérdida sensorial, pérdida visual, visión doble y desequilibrio. En la EM remitente recidivante, estos episodios de desmielinización suelen dar lugar a varias semanas de disfunción neurológica seguida de una recuperación parcial o total. Sin embargo, los ataques más graves pueden causar déficits permanentes. Los ataques recurrentes conducen a la larga a una acumulación de discapacidad física y deterioro cognitivo.

Para evaluar la eficacia de un producto en el tratamiento de la EM, se pueden usar varias medidas, incluidas las medidas clínicas, las basadas en imágenes de resonancia magnética y las basadas en la calidad de vida. La escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) es una herramienta ampliamente utilizada para rastrear el curso de la discapacidad en la EM. Clasifica los deterioros neurológicos asociados a la EM más comunes en niveles de discapacidad que van de entre 0 a 10, donde cada etapa sucesiva que describe un empeoramiento de la enfermedad. En el rango inferior de la escala EDSS, la progresión de la enfermedad se define principalmente por el aumento de los niveles de discapacidad en los sistemas funcionales específicos medidos durante el examen neurológico. Las puntuaciones de entre 1,0 a 3,5 describen discapacidad leve a moderada en los sistemas funcionales. Las puntuaciones más altas, de 4,0 y más, indican una discapacidad cada vez más grave que afecta la deambulación, incluida la necesidad de dispositivos de asistencia como un bastón (EDSS de 6,0), un andador (EDSS de 6,5) o una silla de ruedas (EDSS de 7,0). Las puntuaciones superiores a 7,0 clasifican a los pacientes confinados a la cama.

El compuesto funcional de EM (MSFC) (Whitaker et al., Multiple Sclerosis 1:37-47 (1995)) también se emplea para valorar la eficacia. A diferencia de las medidas de resultados clínicos tradicionales de EM que derivan del examen neurológico estándar, el MSFC se basa en pruebas cuantitativas de la función de la pierna/deambulación (marcha cronometrada de 25 pies), la función del brazo (la prueba del clavijero de nueve agujeros) y la función cognitiva (la prueba de la adición auditiva consecutiva ritmada (PASAT 3)) que amplían las mediciones de la EDSS y evalúan los efectos en dimensiones clínicas que no está escala no capta bien.

La resonancia magnética es otra herramienta para evaluar la eficacia en el tratamiento de la EM y se puede usar sola o para respaldar los datos clínicos para evaluar los efectos terapéuticos en las variables de recidiva y discapacidad.

La resonancia magnética es una herramienta sensible para controlar la actividad de la enfermedad, detecta aproximadamente de entre cinco a diez veces más actividad de la enfermedad tanto en la EM remitente recidivante como en los pacientes con EM secundaria progresiva de lo que es clínicamente evidente (Ilsaac et al., Neurology 38:1511-1515 (1988); Willoughby et al., Ann. Neurol. 25:43-44 (1989); Khoury et al., Neurology 44:2120-2124 (1994); Thompson et al., Ann. Neurol. 9:53-62 (1991); Thompson et al., Neurology 42:60-63 (1992)). Las secuencias ponderadas en T2 en pacientes con EM detectan nuevas áreas de desmielinización aguda, así como también áreas más crónicas de desmielinización y gliosis. Por esta razón, la RM ponderada en T2 es una buena técnica para controlar la acumulación de lesiones a lo largo del tiempo, ya sea como un recuento de lesiones activas o como un cambio en el volumen total de dichas lesiones.

La infusión de gadolinio-ácido dietilentriaminopentaacético (Gd-DPTA) durante la adquisición de secuencias ponderadas en T1 permite la visualización de la degradación de la barrera hematoencefálica secundaria a la inflamación característica de las lesiones agudas de EM. La evidencia hasta la fecha sugiere que el realce de gadolinio (Gd) es un marcador útil de la actividad de la enfermedad que se correlaciona con la recidiva clínica (Molyneux et al., Ann. Neurol. 43:332-339 (1998); Kappos et al., Lancet 353:964-969 (1999); McFarland et al., Multiple Sclerosis 8:40-51 (2002)).

Las nuevas lesiones hipointensas en secuencias ponderadas en T1 en pacientes con EM se corresponden con lesiones inflamatorias con realce de Gd (que comprenden edema, desmielinización, pérdida axonal o combinaciones de estas patologías) (Bruck et al., Ann. Neurol. 42:783-793 (1997)) o como lesiones crónicas con considerable pérdida axonal. Aproximadamente la mitad de las hipointensidades en T1 agudas en la RM evolucionarán a "agujeros negros en T1" crónicos, que se correlacionan con la progresión de la discapacidad (Simon et al., Neurology 55:185-192 (2000)).

Como se describe con más detalle en el ejemplo 1, se realizaron dos estudios de fase 3 para estudiar el efecto de dos años de tratamiento con natalizumab. Uno de los estudios utilizó natalizumab solo (el estudio de monoterapia) y el otro usó natalizumab en combinación con AVONEX® (el estudio de terapia adicional). Ambos estudios de fase 3 se diseñaron con dos conjuntos de criterios de valoración primarios y secundarios. Los criterios de valoración primarios y secundarios se seleccionaron para medir los efectos del natalizumab en los aspectos inflamatorios de la enfermedad después de un promedio de un año de seguimiento en cada estudio (900 pacientes-años de observación en el estudio de monoterapia; 1200 pacientes-años en el estudio de terapia adicional).

El criterio de valoración primario de estos estudios fue la tasa anualizada de recidivas clínicas. Dos de los criterios de valoración secundarios fueron dos medidas de resonancia magnética complementarias de la actividad de la enfermedad inflamatoria, a saber, el número medio de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o recientemente aumentadas (medición de la acumulación de lesiones a lo largo del tiempo) y el número medio de lesiones con realce de Gd (medición de la actividad aguda de la enfermedad), por orden de importancia. La proporción de pacientes que permanecieron sin recidivas proporcionó un tercer criterio de valoración secundario.

Se evaluó otra serie de criterios de valoración al final de cada estudio después de dos años de tratamiento con natalizumab. Los criterios de evaluación para este análisis final se seleccionaron para determinar los efectos del natalizumab en las medidas asociadas con la progresión de la enfermedad de la EM. El criterio de valoración primario a los dos años fue el tiempo hasta el inicio de la progresión sostenida de la discapacidad, medida por los cambios en las puntuaciones de EDSS. De manera similar al análisis de un año, los criterios de valoración secundarios fueron RM adicional y medidas clínicas que respaldarían el análisis primario. Los criterios de valoración secundarios a los dos años, clasificados por orden de importancia, fueron la tasa de recidivas de EM (para confirmar las observaciones de recidivas en un año), el volumen medio de lesiones hiperintensas en T2 (una medida de la carga global de la enfermedad de EM), el número medio de lesiones hipointensas en T1 (una medida de la pérdida axonal) y la progresión de la discapacidad según se determina por los cambios en el MSFC (para confirmar y ampliar los efectos de la discapacidad según se mide por la EDSS).

Dados dos criterios de valoración primarios en dos puntos temporales diferentes (tasa de recivida anualizada en un año, tiempo hasta la progresión de la discapacidad en dos años), el procedimiento de Hochberg para comparaciones múltiples (Hochberg, Biometrika 75:800-802 (1988)) se utilizó para evaluar el criterio de valoración primario. Cada conjunto de criterios de valoración secundarios se ordenó por importancia como se menciona anteriormente. Se utilizó un procedimiento de prueba cerrado para cada conjunto, de modo que, si no se lograba significación estadística para un criterio de valoración dentro de un conjunto, todos los criterios de valoración de un rango inferior en ese conjunto no se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis de los criterios de valoración terciarios no incluyeron ajustes para comparaciones múltiples.

Monoterapia con Natalizumab

Estos resultados del estudio de monoterapia indicaron que el natalizumab es un tratamiento eficaz como monoterapia

para la EM remitente recidivante. El tratamiento con natalizumab tuvo efectos significativos en las tasas de recidiva, progresión de la discapacidad y todas las medidas de RM, los criterios de valoración principales y secundarios del estudio. El análisis de las curvas de Kaplan-Meier indica que el impacto en las tasas de recidiva y la progresión de la discapacidad fue evidente al principio después del inicio del tratamiento, y se mantuvo durante todo el período de tratamiento con grupos de pacientes que continúan divergiendo en el punto temporal final. Además, estos hallazgos fueron consistentes en todos los subgrupos. Se observaron efectos positivos adicionales en las medidas de gravedad de la recidiva y calidad de vida.

Los pacientes con EM tratados con natalizumab solo tenían un riesgo 42 % menor de que su discapacidad progresara en comparación con el placebo, según lo medido por los cambios en la EDSS, el criterio de valoración primario del estudio a los dos años (p <0,001). El porcentaje de pacientes en el que se estima que la discapacidad progresó fue del 17 % y 29 % con natalizumab y placebo, respectivamente. Además de la EDSS, el natalizumab tuvo efectos significativos en todos los criterios de recidiva estudiados en dos años, incluida una reducción del 68 % en la tasa de recidiva anualizada en comparación con placebo, con un 67 % de los pacientes tratados con natalizumab que permanecieron sin recidivas, en comparación con un 41 % de los pacientes con placebo. Las imágenes por resonancia magnética respladaron estos efectos observados clínicamente. Además, el tratamiento con natalizumab mejoró la calidad de vida de los pacientes medida por los componentes físicos y mentales del SF-36. Todos estos efectos fueron consistentes y significativos en los subgrupos definidos por la demografía y la actividad de la enfermedad iniciales.

Terapia combinada de natalizumab y AVONEX®

Un número significativo de pacientes que reciben las terapias actualmente aprobadas continúan experimentando actividad de la enfermedad, medida tanto clínicamente como por RM. Este es un resultado esperado para dichos medicamentos aprobados parcialmente eficaces, cada uno de los cuales conduce a una reducción de aproximadamente un 30 % en la tasa de recidiva (IFNB MS Study Group, Neurology 43:655-661 (1993); Jacobs et al., Ann. Neurol. 39:285-289 (1996); PRISMS Study Group, Lancet 352:1498-1504 (1998); Johnson et al., Neurology 45:1268-1276 (1995)). Los datos de los ensayos de Fase 3 de β-interferón para el tratamiento de EM muestran que entre un 62 % a un 75 % de los pacientes experimentaron al menos una recidiva durante estos ensayos de 2 años a pesar del tratamiento con interferón (IFNB MS Study Group, Neurology 43:655-661 (1993); Jacobs et al., Ann. Neurol. 39:285-289 (1996); PRISMS Study Group, Lancet 352:1498-1504 (1998)). Asimismo, un 66 % de los sujetos en el ensayo para EM de Fase 3 de acetato de glatirámero experimentaron al menos una recidiva en el periodo de dos años, una proporción que no fue significativamente diferente del placebo (Johnson et al., Neurology 45:1268-1276 (1995)). Aunque actualmente se utilizan diversas estrategias terapéuticas en la práctica clínica para tratar la recaída de la enfermedad durante el tratamiento (p. ej. cambio de terapia, cambio de dosis y frecuencia de interferón, terapia combinada), estas prácticas son en gran parte empíricas ya que no existen ensayos aleatorizados y controlados para evaluar la eficacia de estos enfoques.

El estudio de terapia adicional se diseñó para evaluar la eficacia de natalizumab contra el control activo en pacientes con recaída de la enfermedad durante monoterapia con AVONEX®. La elección del interferón β fue respaldada por los datos disponibles sobre los mecanismos de acción propuestos de los medicamentos disponibles. Como se discutió anteriormente, el natalizumab tiene un mecanismo de acción bien definido, dirigido específicamente a la adhesión celular y a la migración trans-endotelial mediante integrinas α4. Aunque no se conoce el mecanismo exacto por el cual el interferón β ejerce su eficacia en la EM, el interferón β induce un gran número de procesos celulares implicados en la secreción de citoquinas y cambios en el fenotipo celular. El interferón β inhibe la producción de moléculas MHC de clase II inducidas por interferón-γ, disminuye la secreción de citoquinas proinflamatorias TH1 (TNF-α, IL-2 e interferón-γ) y aumenta la secreción de citoquinas antiinflamatorias TH2 (IL-4 y IL-10) (Rep et al., J. Neuroimmunol. 67:111-118 (1996); Kozovska et al., Neurology 53:1692-1697 (1999); Rudick et al., Neurology 50:1266-1272 (1998)). Además, el interferón β puede afectar el tráfico de leucocitos mediante la supresión de las quimioquinas RANTES y MIP-1α, así como su receptor CCR5 (Rep et al., J. Neuroimmunol. 112:174-180 (2001)). Existe, por lo tanto, una motivación científica para esperar que el bloqueo de integrinas α4 por natalizumab, cuando se agrega al interferón-β, pueda tener un efecto aditivo o sinérgico cuando se agrega al interferón-β solo.

El natalizumab también demostró ser eficaz cuando se usó para tratar a pacientes que reciben tratamiento con AVONEX® simultáneamente. Antes de recibir natalizumab, estos pacientes experimentaban actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento activo. Por lo tanto, AVONEX® sirvió como control activo. El estudio demostró que natalizumab, añadido a AVONEX®, resultó en una reducción del 24 % en el riesgo de progresión de la discapacidad, medida por los cambios en la EDSS (p=0,024). El porcentaje de pacientes que se estima que progresó fue del 23 % con natalizumab más AVONEX® en comparación con el 29 % con AVONEX® solo.

El natalizumab tuvo efectos significativos en todos los criterios de valoración de recidiva examinados, en comparación con AVONEX® durante dos años, incluida una reducción del 55 % en la tasa de recidiva anualizada, con el 54 % de los pacientes tratados con natalizumab sin recidivas en comparación con el 32 % de los pacientes con AVONEX®. Las

imágenes de resonancia magnética respaldaron estos efectos observados clínicamente. Además, el natalizumab, en comparación con el tratamiento con AVONEX® solo, mejoró la calidad de vida de los pacientes, medida por los componentes físicos del SF-36, con una tendencia en el componente mental. Todos estos efectos fueron consistentes y significativos en los subgrupos definidos por la demografía y la actividad de la enfermedad iniciales.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La LMP es una enfermedad infecciosa del sistema nervioso central causada por la infección por VJC de oligodendrocitos. El VJC es un virus del polioma humano que se cree que infecta a la mayoría de las personas sanas a una edad temprana. Se ha estimado que la seroprevalencia de los anticuerpos anti-VJC en individuos sanos oscila entre el 20 % y el 80 %, según la metodología de prueba (Knowles et al., J. Med. Virol. 71:115-123 (2003)); Knowles and Sasnauskas, J. Virol. Methods. 109:47-54 (2003)).

La LMP aparece predominantemente en individuos inmunocomprometidos con una tasa de mortalidad ajustada por edad debida a LMP de 3,3 por millón de personas (en 1994), un 89 % de los cuales eran pacientes con SIDA (Holman et al., Neuroepidemiol. 17:303-309 (1998)). Sin embargo, también se han documentado casos raros de LMP en pacientes con trastornos autoinmunes que recibieron terapia inmunosupresora; entre estos, tres pacientes con artritis reumatoide (Sponzilli et al., Neurology 25:664-668 (1975); Rankin et al., J. Rheumatol 22:777-79 (1995); Durez et al., Arthritis Rheum. 46 (9S):536 (2002)), uno de los cuales fue tratado con antagonista del factor de necrosis tumoral (FNT) (Durez et al., Arthritis Rheum. 46 (9S):536 (2002)). También hubo un informe de LMP en un paciente con enfermedad de Crohn, pero los tratamientos concomitantes no se especificaron (Garrels et al., Am. J. Neuroradiol. 17:597-600 (1996)).

La patología de la LMP es distintiva y comprende múltiples focos de desmielinización de tamaño variable, desde lesiones puntuales hasta áreas de varios centímetros. Las lesiones pueden aparecer en cualquier lugar, pero generalmente se encuentran en los hemisferios cerebrales, con menos frecuencia en el cerebelo y el tronco encefálico y, raramente, en la médula espinal. Los oligodendrocitos en la zona periférica que rodea un área de desmielinización son extremadamente anormales. Los núcleos de oligodendrocitos anormales están repletos de viriones JC. Típicamente, la LMP evoluciona de forma gradual, con deterioro de la función mental y alteración del habla y la visión. El movimiento también puede verse afectado. A continuación, la enfermedad progresa rápidamente y el paciente queda gravemente discapacitado, con el tiempo, demente, ciego y paralizado, seguido de coma y muerte.

Se ha descrito la presencia de VJC en la sangre y la orina de pacientes con LMP e individuos inmunocompetentes sanos (Kitamura et al., J. Infect. Dis. 161:1128-1133 (1990); Tornatore et al., Ann. Neurol. 31:454-462 (1992); Dorries et al., Virology 198:59-70 (1994); Sundsfjord et al., J. Infect. Dis. 169:485-490 (1994); Agostini et al., J. Clin. Microbiol. 34:159-164 (1996); Dubois et al., AIDS 10:353-358 (1996); Knowles et al., J. Med. Virol. 59:474-479 (1999); Dorries et al., J. Neurovirol. 9(Suppl 1):81-87 (2003)). Estos hallazgos no son predictivos ni diagnósticos de LMP en estos pacientes; por lo tanto, la relación de la carga viral de sangre u orina a LMP no está clara.

La presentación clínica de la LMP depende en gran medida del tamaño y la distribución de las lesiones de la sustancia blanca que se desarrollan como resultado de la infección vírica, la desmielinización y la lisis de las células gliales. Sin embargo, las características clínicas de la presentación ayudan a diferenciarla de la desmielinización asociada a la EM. A diferencia de la EM, la afectación de la LMP de la médula espinal o los nervios ópticos es rara. En cambio, aproximadamente un tercio de los pacientes presentarán pérdida del campo visual o ceguera cortical y otro tercio presentará alteraciones en la mentalidad o el comportamiento (Dworkin et al., Curr. Clin. Top. Infect. Dis. 22:181-195 (2002)). Asimismo, a diferencia de la EM, la hemiparesia es un síntoma frecuente de presentación. Estos síntomas son típicamente subagudos en el inicio y siguen un curso lentamente progresivo. A menudo, los pacientes y sus familias son los primeros en notar el inicio de la LMP por cambios en la capacidad de realizar actividades rutinarias de la vida diaria, incluso antes de la presentación con cambios en el examen neurológico.

La RM es una herramienta sensible para la detección de lesiones de LMP en el establecimiento de signos o síntomas clínicos, aunque puede carecer de especificidad. Las lesiones típicas de la EM, la desmielinización por otras causas (por ejemplo, encefalomielitis, encefalopatía por VIH), gliosis y edema a menudo pueden tener una apariencia similar a las lesiones tempranas de la LMP. Sin embargo, como se muestra en la tabla 1, hay características de las lesiones de LMP que ayudan a diferenciarlas de otras etiologías (Post et al., Am. J. Neuroradiol. 20:1896-1906 (1999); Yousry et al. N. Engl. J. Med. in press (2006); (Berger et al., Ann. Neurol. 44:341-349 (1998); Hoffmann et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 74:1142-1144 (2003); Langer-Gould et al., N. Engl. J. Med. 353:375-381 (2005)).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de EM y LMP

	EM	LMP
Ubicación de nuevas lesiones	Principalmente focal, puede afectar todo el cerebro y la médula espinal, en sustancia blanca y posiblemente gris;	Difusa, principalmente subcortical, raramente periventricular, casi exclusivamente en la sustancia blanca, aunque se observa una extensión ocasional a la sustancia gris;
	Lesiones de fosa posterior observadas raras veces	Fosa posterior frecuentemente involucrada (cerebelo)
Bordes	Bordes filosos, formas en su mayoría redondas o con forma de dedo (especialmente periventriculares), confluentes con otras lesiones únicas, las fibras en U pueden estar involucradas	Bordes difusos, infiltrantes, de forma irregular, confinados a la sustancia blanca, sin afectar la sustancia gris, que empujan contra la corteza, fibras en U destruidas
Modo de extensión	Focal, agrandamiento de las lesiones en días/semanas, posteriormente, disminuyen en tamaño en meses	Difuso, asimétrico, se extiende de forma homogénea, sin confluencia con otras lesiones, definido por la sustancia blanca, respetando la corteza, progresión continua
Efecto de masa	Las lesiones agudas pueden mostrar cierto efecto de masa	Sin efecto de masa incluso en lesiones grandes (pero el proceso empuja ligeramente contra la corteza)
Secuencia ponderada en T2	Lesiones agudas: centro hiperintenso, anillo isointenso, hiperintensidad discreta fuera de la estructura del anillo; Lesiones sub-agudas/crónicas: hiperintensas, sin estructura de anillo	Hiperintensa difusa, intensidad ligeramente aumentada de las áreas recién involucradas en comparación con áreas viejas, poca intensidad de señal irregular de las lesiones
Secuencia ponderada en T1	Lesiones agudas: densamente hipointensas (lesión grande) o isointensas (lesión pequeña), aumenta la intensidad de la señal a lo largo del tiempo en un 80 %, disminuye la intensidad de la señal (pérdida axonal) en aproximadamente un 20 %	Ligeramente hipointensa desde el comienzo, la intensidad de la señal disminuye con el tiempo y a lo largo del área afectada, sin reversión de la intensidad de la señal
Secuencia Flair	Hiperintensa, muy bien definida	Hiperintensidad más obvia, la verdadera extensión de la anormalidad es más visible que en las imágenes ponderadas en T2
Realce	Lesiones agudas: realce denso y homogéneo, bordes filosos Lesiones sub-agudas: realce del anillo Lesiones crónicas: sin realce	Por lo general, ningún realce, incluso en lesiones grandes, en pacientes con VIH es posible un realce periférico, especialmente durante la terapia
Atrofia	Posible atrofia focal debido a la degeneración focal de la sustancia blanca, sin progresión	Sin atrofia focal ya que la extensión del proceso patológico empuja ligeramente contra la corteza (extensión del tejido)

El análisis de RM puede proporcionar un diagnóstico diferencial de EM y LMP en pacientes que reciben natalizumab. Los pacientes con sospecha de LMP muestran la presencia de lesiones multifocales asimétricas de sustancia blanca que reflejan desmielinización por resonancia magnética. La RM de recuperación de inversión atenuada por fluido (FLAIR) y ponderada en T_2 revela lesiones hiperintensas en toda la sustancia blanca subcortical supratentorial (Post et al., Am. J. Neuroradiol. 20:1896-1906 (1999)). Las lesiones de LMP en la sustancia blanca generalmente no están rodeadas de edema, no producen un efecto de masa y no muestran realce en presencia de material de contraste de

gadolinio (Post et al., Am. J. Neuroradiol. 20:1896-1906 (1999)). Sin embargo, las imágenes hiperintensas ponderadas en T_2 e imágenes FLAIR no son específicas para la desmielinización y pueden representar gliosis o edema. Otros procesos desmielinizantes, encefalopáticos o isquémicos como la EM, la encefalitis posviral, la encefalopatía por VIH y el infarto pueden mostrar características de imagen no específicas similares (Olsen et al., Radiology 169:445-448 (1988), Hurley et al., J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 15:1-6 (2003)). La ubicación de las lesiones y sus características morfológicas, la ausencia o presencia atípica de realce de gadolinio en las imágenes ponderadas en T_1 y la implementación de la IRM de transferencia de magnetización también pueden ayudar a diferenciar la desmielinización de la LMP de otros procesos desmielinizantes, edema o gliosis (Ernst et al., Radiology 210:439-543 (1999); Hurley et al., J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 15:1-6 (2003)).

El diagnóstico clínico de LMP se confirma por examen histológico y virológico del material cerebral obtenido por biopsia cerebral o postmortem. Antes de realizar una biopsia, tanto el suero como el LCR deben examinarse para detectar anticuerpos contra VJC. Un resultado positivo no confirmará la LMP, pero un resultado negativo hace que el diagnóstico de LMP sea muy poco probable. Es raro detectar anticuerpos contra JC en el LCR, y cuando se detectan, sugieren una multiplicación activa de VJC dentro del SNC. La biopsia del cerebro o el material de la autopsia pueden examinarse mediante microscopía electrónica o microscopía electrónica inmunohistológica. La muestra también se puede examinar directamente para detectar el antígeno de VJC mediante inmunofluorescencia o tinción de inmunoperoxidasa. Se conoce que el aislamiento viral de VJC es difícil, pero puede intentarse a partir de células gliales fetales humanas primarias. La presencia del virus en cultivo se confirma por microscopía electrónica, inmunofluorescencia o hemaglutinación.

El análisis por PCR del LCR para ADN viral de JC es una prueba altamente sensible y específica para el diagnóstico de LMP. La especificidad de esta prueba se acerca al 100 %, con una sensibilidad que oscila entre un 60 % y un 90 % (Henson et al., Neurology 41:1967-1971 (1991); Gibson et al., J. Med. Virol. 39:278-281 (1993); Weber et al., AIDS 8:49-57 (1994a); Weber et al. J. Infect. Dis. 169:1138-1141 (1994b); Vago et al., J. Acquir. Imm. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. 12:139-146 (1996)). En casos de alta sospecha clínica de LMP y resultados negativos del LCR, las pruebas repetidas a menudo conducen a la detección de ADN viral de JC. Así, el análisis por PCR del LCR para ADN viral de JC se ha convertido en el método preferido para confirmar el diagnóstico de LMP.

Sin tratamiento, los pacientes con LMP tienen una tasa de mortalidad de entre el 30 % al 50 % durante los primeros tres meses (Koralnik, Curr. Opt. Neurol. 17:365-370 (2004)). Antes de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) para el VIH, alrededor del 10 % de los pacientes con LMP sobrevivían más de un año. Sin embargo, desde el advenimiento de TARGA, aproximadamente el 50 % de los pacientes con LMP sobreviven más de un año debido a la restauración de la función inmune a medida que aumentan los recuentos de CD4 como resultado del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (Geschwind et al., J. Neurovirol. 7:353-357 (2001); Berger et al., Ann. Neurol. 44:341-349 (1998); Clifford et al., Neurology 52:623-625 (1999); Tantisiriwat et al., Clin. Infect. Dis. 28:1152-1154 (1999)).

Actualmente, no existe un tratamiento farmacológico establecido para la LMP. Se han probado varios medicamentos, incluyendo aciclovir, idoxuridina, vidarabina, amantadina, adenina arabinósido, citosina arabinósido (citarabina), cidofovir, interferón α, interleucina-2 (IL-2), zidovudina, camptotecina y topotecán (Koralnik, Curr. Opt. Neurol. 17:365-370 (2004); Dworkin et al., Curr. Clin. Top. Infect. Dis. 22:181-195 (2002); Seth et al., J. Neurovirol. 9:236-246 (2003); Collazos, CNS Drugs 17:869-887 (2003); Mamidi et al., J. Neurovirol. 8:158-167 (2002); Przepiorka et al., Bone Marrow Transplant; 20:983-987 (1997); Redington et al., Arch. Neurol. 59:712-718 (2002); Padgett et al., Prog. Clin. Biol. Res. 105:107-117 (1983)). Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con LMP parece estar mejor correlacionada con la reconstitución inmune. En pacientes trasplantados con LMP, la reducción temprana de la dosis y/o la interrupción de la terapia inmunosupresora se asoció con un resultado clínico favorable después del diagnóstico de LMP (Crowder et al., Am. J. Transplant 5:1151-1158 (2005); Shitrit et al., Transpl. Int. 17:658-665 (2005)).

Virus JC (VJC)

El VJC es un miembro de la clase de poliomavirus humano, que pertenece a la familia Papovaviridae de virus pequeños, no encapsulados con un genoma de ADN bicatenario cerrado y circular. Los poliomavirus se pueden distinguir de los virus del papiloma por su virión de menor tamaño y diferente tamaño genómico y organización. Los poliomavirus son omnipresentes en la naturaleza y se pueden aislar de varias especies. El VJC se aisló por primera vez del tejido cerebral de un paciente con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). El VJC comparte una homología de secuencia de nucleótidos del 75 % con el poliomavirus humano BK (BKV), que se aisló de la orina de un paciente con trasplante renal con estenosis ureteral posoperatoria. Los virus BKV y VJC comparten un 70 % de homología con SV40. Los dos reaccionan de manera cruzada serológicamente y las pruebas serológicas para anticuerpos pueden distinguir entre BKV y VJC (Demeter, in Mandell et al., eds., Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4ª edición, Vol. 2. Nueva York, NY: Churchill Livingstone; 1995:1400-1406).

La infección por VJC generalmente es subclínica, es casi universal, ocurre en la infancia y persiste de por vida. Se estima que el 60-80 % de los adultos en Europa y los Estados Unidos tienen anticuerpos contra el VJC y que el 50 % de los adultos jóvenes en el intervalo de edad de 30-39 años han sido infectados con VJC. Se piensa que el VJC y el BKV circulan de manera independiente. Se ha propuesto que VJC establece infecciones latentes en el riñón y/o el SNC después de una infección primaria (Demeter, in Mandell et al., eds., Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition, Vol. 2. Nueva York, NY: Churchill Livingstone; 1995:1400-1406). Durante la inmunosupresión, se ha postulado que el VJC latente se reactiva en el riñón, lo que puede conducir a viruria. Si bien la viruria puede tener algún valor predictivo para la LMP, dado que no ocurre en la mayoría de los casos de LMP, la medición del VJC solo en la orina no es suficiente para diagnosticar VJC.

Cuando VJC viaja a través del torrente sanguíneo hacia el cerebro, puede atacar las células productoras de mielina. La infección cerebral resultante produce síntomas neurológicos que pueden incluir ataxia, pérdida de la función cognitiva, pérdida visual, cambios en el equilibrio y la coordinación, y pérdida de la sensibilidad. La muerte ocurre comúnmente en de los dos años posteriores al diagnóstico.

No existe una terapia antivírica específica que haya demostrado su eficacia para el VJC, y el tratamiento actual de pacientes inmunocomprometidos es principalmente de apoyo y está destinado a reducir la inmunosupresión. El cidofovir se está estudiando actualmente como una opción de tratamiento para pacientes trasplantados, y la citarabina puede usarse en el tratamiento de la LMP, aunque actualmente hay datos contradictorios con respecto a la eficacia de la segunda (Demeter, in Mandell et al., eds., Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition, Vol. 2. Nueva York, NY: Churchill Livingstone; 1995:1400-1406; Salmaggi, Neurol. Sci. 22:17-20 (2001)).

Se ha documentado que el receptor celular para VJC es el receptor de serotonina 5HT2(A) (Elphick et al., Science 306:1380-1383 (2004)). Los medicamentos antipsicóticos clorpromazina y clozapina *in vitro* bloquean el receptor de serotonina 5HT2(A) y bloquean la entrada de las células de VJC. Desafortunadamente, la clorpromazina y la clozapina tienen efectos secundarios y toxicidades tan importantes, por ejemplo, síntomas extrapiramidales y la posibilidad de discrasias de la médula ósea, que pueden ser problemáticos para uso clínico. Los antipsicóticos atípicos más modernos, como zisprasidona, risperidona y olanzapina —con mejores efectos secundarios y perfiles de toxicidad que los antipsicóticos más antiguos— son antagonistas del receptor 5HT2(A) significativamente más potentes *in vitro* que la clorpromazina y clozapina.

Una gran variedad de pruebas serológicas está disponible para detectar VJC, por ejemplo, fijación del complemento (CFT), inhibición de la hemaglutinación (HAI), inmunoensayo ligado a enzimas (EIA), radioinmunoanálisis (RIA), aglutinación de partículas, inmunofluorescencia (IF), hemólisis radial único y Western blot. La sensibilidad y especificidad varía mucho entre las diferentes técnicas. La mayoría de las técnicas detectarán todas las clases de anticuerpos, mientras que algunos ensayos, por ejemplo, RIA, EIA e IF se pueden diseñar para detectar una clase específica, por ejemplo, IgM, IgG o IgA.

Selección de pacientes basada en seguridad y eficacia

La selección adecuada de pacientes ayuda a maximizar el perfil de riesgo-beneficio de natalizumab. Natalizumab ha demostrado eficacia en pacientes sin tratamiento previo con discapacidad de leve a moderada (EDSS 0 a 5,0) con actividad clínica reciente de la enfermedad (por ejemplo, una recidiva en el año previo al ingreso al estudio). También ha demostrado eficacia en pacientes con discapacidad de leve a moderada con actividad continua de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón β (por ejemplo, una recidiva en el año anterior al ingreso al estudio, mientras recibía AVONEX®).

La relación beneficio/riesgo es distinta en ciertas otras poblaciones de pacientes. Los pacientes sin evidencia de enfermedad recidivante, es decir, sin evidencia de actividad inflamatoria clínicamente o mediante RM, como aquellos con enfermedad inactiva relativamente "benigna" o formas crónicas progresivas de EM, fueron excluidos de los ensayos de Fase 3; por lo tanto, natalizumab no ha sido completamente evaluado en estas cohortes. El beneficio-riesgo también se altera en pacientes con un solo evento clínico sin características sugestivas de EM.

Los pacientes que son clínicamente estables con la terapia actual también tienen una relación beneficio/riesgo alterada. Si existen preocupaciones de seguridad o tolerabilidad con el tratamiento actual, o si los estudios de imagen indican enfermedad subclínica inflamatoria activa, el tratamiento con natalizumab sería apropiado. Al considerar la relación beneficio-riesgo, se debe considerar si el paciente ha sufrido previamente una reacción de hipersensibilidad o ha desarrollado anticuerpos persistentes contra el natalizumab. La re-administración de natalizumab después de una reacción de hipersensibilidad no se evaluó en ensayos de Fase 3. Los anticuerpos persistentes contra el natalizumab provocan una pérdida de eficacia y un aumento de los efectos secundarios relacionados con la infusión. Los pacientes inmunocomprometidos por cualquier causa, incluido el uso de medicamentos inmunosupresores, tienen un factor de

riesgo independiente de LMP y otras infecciones oportunistas y no deben recibir natalizumab.

Otro criterio para la selección de pacientes es una lista de verificación previa a la infusión empleada por el personal de enfermería de infusión para facilitar la detección temprana de LMP y minimizar el uso inapropiado de natalizumab. La lista de verificación indica al personal de enfermería que pregunte al paciente sobre el empeoramiento continuo de los síntomas neurológicos que han persistido durante varios días, por ejemplo, disminución nueva o repentina del pensamiento, la vista, el equilibrio o la fuerza. Si un paciente informa de que tiene algún síntoma descrito en la lista de verificación, se instruye al personal de enfermería para que no administre natalizumab y para remitir al paciente a su médico.

Esta lista de verificación también confirma que el paciente recibirá natalizumab para el tratamiento de EM recidivante, que nunca se le ha diagnosticado LMP, y que actualmente no experimenta ningún síntoma que empeore continuamente y que haya persistido durante varios días. También comprueba que no se sabe que el paciente sufra de VIH o una neoplasia maligna hematológica, ni que haya tenido un trasplante de órgano. Confirma que el paciente no está recibiendo tratamiento actualmente con un agente antineoplásico, inmunomodulador o inmunosupresor y que el paciente ha leído el prospecto de información del paciente de natalizumab, que se describe posteriormente en el ejemplo 2.

Métodos de tratamiento

Las composiciones farmacéuticas de natalizumab se administrarán por vía intravenosa. Las composiciones farmacéuticas de natalizumab se proporcionan a una dosis de aproximadamente entre 1 a 5 mg de anticuerpo por kilogramo de peso corporal. En una realización, se inyecta por vía intravenosa una dosis estándar de 300 mg de natalizumab diluido con 100 ml de cloruro de sodio al 0,9 % una vez cada cuatro semanas. La dosis puede repetirse en intervalos de entre dos a ocho semanas. Por ejemplo, un régimen de tratamiento puede comprender 3 mg de anticuerpo por kilogramo de peso corporal repetido en un intervalo de aproximadamente cuatro semanas. Los pacientes disuadidos por la autoinyección diaria, en días alternos o semanales pueden considerar deseable la administración intravenosa mensual, por ejemplo, intermitente.

Informar a los pacientes y cuidadores

En los Estados Unidos, los pacientes con EM reciben tratamiento médico por parte de un grupo relativamente pequeño de médicos, principalmente neurólogos. Aproximadamente 6000 médicos tratan al 90 % de los pacientes con EM. Esto contrasta con los 170.000 médicos de familia que tratan enfermedades de atención primaria en los EE. UU. Un grupo dedicado de médicos y representantes de ventas puede interactuar con neurólogos y otros profesionales de la salud que atienden a pacientes con EM. En consecuencia, se puede contactar fácilmente con casi todos los médicos que recetarán natalizumab.

Debido a que la LMP es una enfermedad del sistema nervioso central, los prescriptores específicos de natalizumab también son los médicos mejor cualificados para diagnosticar y gestionar la LMP. Los neurólogos tienen la experiencia para controlar a los sujetos en busca de signos y síntomas indicativos de LMP y seleccionar las pruebas de diagnósticas apropiadas para diagnosticar a un paciente con LMP.

Además, los pacientes con EM están bien informados sobre sus opciones de tratamiento. Generalmente son jóvenes y están muy motivados. En una encuesta reciente, de entre el 94 % al 99 % de los pacientes con EM conocían sus opciones de tratamiento, que incluye interferones β y acetato de glatirámero (Biogen Idec). Durante el período en que el natalizumab estaba disponible comercialmente, el 79 % de los pacientes con EM conocían la introducción del tratamiento con natalizumab. Además, los comentarios de pacientes con EM indicaron que el riesgo de LMP con natalizumab se ha difundido ampliamente en la comunidad de EM. Por lo tanto, es probable que la población objetivo de pacientes quiera saber más sobre los riesgos de LMP con natalizumab.

En consecuencia, el médico prescriptor y el paciente se pueden informar sobre los síntomas mentales y físicos de la leucoencefalopatía multifocal progresiva y el paciente debe informar al médico en presencia de al menos un síntoma. Estos esfuerzos informativos proporcionarán a los pacientes con EM recidivante y a sus médicos la información que necesitan para tomar decisiones informadas sobre el beneficio-riesgo sobre el uso de esta terapia altamente efectiva, mientras se gestionan activamente los riesgos reconocidos. También se pueden proporcionar herramientas informativas a los pacientes y médicos para promover decisiones informadas sobre el beneficio-riesgo, para asegurar el uso apropiado de natalizumab y para reforzar la importancia de la detección temprana de la LMP a través de la vigilancia clínica. Por ejemplo, se pueden proporcionar protocolos para informar a los médicos y pacientes sobre los riesgos del tratamiento con natalizumab y para evaluar y gestionar activamente estos riesgos de manera continua. Los protocolos se basan en el conocimiento médico y científico actual de la LMP y en la información obtenida de la evaluación de seguridad de los pacientes tratados con natalizumab.

Esta información proporciona un entorno en el que los pacientes apropiados reciben natalizumab. En consecuencia, los pacientes y los médicos pueden recibir información significativa sobre los riesgos asociados a natalizumab, de modo que se puedan tomar decisiones informadas sobre el beneficio-riesgo con respecto al inicio del tratamiento con natalizumab.

Además, la prescripción de natalizumab puede servir como formulario de inscripción para médicos y para pacientes que recopila información sobre los factores de riesgo de la LMP, puede requerir un reconocimiento por parte de los médicos y pacientes de que comprenden los riesgos asociados al tratamiento con natalizumab.

Los sitios de infusión se someten a un proceso de autorización obligatorio que se debe completar antes del envío de natalizumab a ese sitio. Un sistema de distribución controlado y centralizado envía natalizumab solo a los sitios de infusión autorizados, lo que permite la entrega directa de herramientas informativas y la recepción oportuna de nueva información de seguridad. El destino del envío y el número de todos los viales se rastrean a través del sistema de distribución. A través del sistema de distribución controlada, todos los médicos y pacientes que usan natalizumab al inicio del tratamiento de LMP se inscriben en un programa de vigilancia que continúa informando y evaluando el riesgo de LMP. Por ejemplo, los estudios de registro grandes evalúan continuamente la seguridad de natalizumab en el entorno comercial.

El programa de vigilancia controla a los pacientes que reciben tratamiento con natalizumab al evaluarlos rutinariamente para detectar LMP, aprovechando la oportunidad brindada a través de las interacciones periódicas entre los proveedores de atención médica y los pacientes en el momento de la infusión. En una realización, estas interacciones periódicas ocurren aproximadamente una vez al mes. Por lo tanto, los pacientes con posible LMP se identifican rápidamente, de modo que el natalizumab se pueda suspender inmediatamente y completar las evaluaciones adecuadas. Este programa de información, vigilancia y control proporciona información oportuna sobre los problemas de seguridad relacionados con natalizumab.

Otros objetivos y ventajas de la invención se establecerán en parte en la descripción que sigue y en parte serán evidentes a partir de la descripción o se podrán aprender por la puesta en práctica de la invención. Los objetos y ventajas de la invención se llevarán a cabo y se lograrán mediante los elementos y las combinaciones señaladas particularmente en las reivindicaciones adjuntas. Además, las ventajas descritas en el cuerpo de la especificación, si no se incluyen en las reivindicaciones, no son limitaciones per se de la invención reivindicada.

Se entiende que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son meramente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de la invención, tal y como se reivindica. Además, debe entenderse que esta invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, puesto que tales pueden, por supuesto, variar. Además, la terminología utilizada para describir realizaciones particulares no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solo por sus reivindicaciones. Las reivindicaciones no abarcan realizaciones en el dominio público.

Con respecto a los intervalos de valores, la invención abarca cada valor intermedio entre los límites superior e inferior del intervalo hasta al menos una décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, la invención abarca cualquier otro valor intermedio establecido. Además, la invención también abarca intervalos que excluyen uno o ambos límites superior e inferior del inervalo, a menos que se excluya específicamente del intervalo establecido.

Salvo que se indique lo contrario, los significados de todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento son los entendidos comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Cabe señalar que, tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un/o/a", "o" y “el/la” incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un polipéptido sujeto" incluye una pluralidad de tales polipéptidos y la referencia a "el agente" incluye la referencia a uno o más agente y etc.

Además, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, % de pureza, longitud de polipéptidos y polinucleótidos, etc. utilizados en la memoria descriptiva, se modifican con el término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario. Por consiguiente, los parámetros numéricos establecidos en la especificación son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas de la presente invención. Como mínimo, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos informados, mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias. No obstante, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se informan con la mayor precisión posible. Cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos errores necesariamente resultantes de la desviación estándar encontrada

en sus medidas respectivas en el ensayo.

Ejemplos

Los ejemplos, que se pretende que sean puramente ejemplares de la invención y, por lo tanto, no se debería considerar que limitan la invención de ninguna manera, también describen y detallan aspectos y realizaciones de la invención discutida anteriormente. Los ejemplos no pretenden representar que los experimentos a continuación son todos o los únicos experimentos realizados. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura es en grados centígrados y la presión es igual o cercana a la atmosférica.

Ejemplo 1: Eficacia de Natalizumab

La eficacia de natalizumab durante un período de dos años se ha demostrado en dos ensayos de Fase 3 (Polman y col., N. Engl. J. Med. in press (2006); Rudick et al. N. Engl. J. Med. in press (2006)). En un estudio, se administró natalizumab en monoterapia a pacientes con EM sin tratamiento previo y se comparó su eficacia con el placebo. En el otro estudio, se administró natalizumab a pacientes que experimentaban recidivas a pesar de la terapia con AVONEX® concurrente y se comparó su eficacia con la de AVONEX (interferón β-1a) más placebo. Los datos a lo largo de dos años han confirmado el beneficio que llevó a la aprobación acelerada en un año. Estos datos muestran que el natalizumab es altamente eficaz para retrasar el inicio de la progresión sostenida de la discapacidad, reducir la tasa de recidiva anualizada, atenuar las lesiones por resonancia magnética y mejorar la calidad de vida de los pacientes en comparación con el placebo y el grupo de control activo con AVONEX®.

Ambos estudios de Fase 3 tuvieron diseños similares. En el estudio de monoterapia, 942 pacientes con EM remitente recidivante sin tratamiento fueron aleatorizados para recibir natalizumab o placebo durante 120 semanas (30 infusiones) usando una asignación 2:1. En el estudio adicional, 1171 pacientes que habían recibido inyecciones intramusculares semanales de 30 µg de AVONEX®, pero que habían recaído a pesar de este tratamiento, fueron aleatorizados utilizando una asignación 1:1 para agregar natalizumab o placebo a su régimen, también durante 120 semanas.

Los parámetros de eficacia incluyeron puntuaciones de EDSS, recidivas de EM, escáneres de resonancia magnética cerebral, puntuaciones de MSFC, pruebas de función visual y calidad de vida. Las puntuaciones de EDSS y MSFC se midieron cada 12 semanas, las resonancias magnéticas cerebrales y los cuestionarios de calidad de vida se realizaron al inicio y cada año, y las recidivas de EM se midieron de forma continua.

El tratamiento con natalizumab como monoterapia en pacientes sin tratamiento previo tuvo profundos efectos en el tiempo hasta el inicio de la progresión sostenida de la discapacidad y en la tasa de recidiva anualizada, los dos criterios de valoración primarios, como se muestra en la Tabla 2. Estos efectos significativos fueron confirmados *comparados* con el uso de AVONEX® solo.

Tabla 2. Eficacia de Natalizumab en estudios de Fase 3

	Monoterapia		Terapia adicional	
	Placebo	300 mg de natalizumab	AVONEX + placebo	AVONEX + 300 mg de natalizumab
Número de pacientes	315	627	582	589
Porcentaje de pacientes con progresión sostenida de la discapacidad	29 %	17 %	29 %	23 %
Cociente de riesgo (intervalo de confianza 95 %)	0,58 (0,43, 0,77)		0,76 (0,61, 0,96)	
Reducción de riesgo	42 %		24 %	
valor de p	p<0,001		p=0,024	
Tasa de recidiva anualizada	0,733	0,235	0,749	0,336
Reducción relativa	68 %		55 %	
valor de p	p<0,001		p<0,001	

La población de pacientes en los dos estudios de Fase 3 eran pacientes con EM recidivante según los criterios del Panel Internacional sobre el Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple (McDonald et al., Ann. Neurol. 50:121-127 (2001)). Abarcaba una amplia gama de edades y gravedad de la enfermedad, y representaba la población de EM recidivante actual con enfermedad activa, según la indicación aprobada. Se excluyeron los pacientes con EM progresiva primaria o secundaria.

Las poblaciones de pacientes objetivo para los dos estudios difirieron. Los pacientes en el estudio de monoterapia esencialmente nunca habían recibido tratamiento con un fármaco inmunomodulador para la EM. Específicamente, los pacientes no debían haber recibido tratamiento con ningún inmunomodulador (interferón β o acetato de glatirámero) durante un período superior a seis meses y no en los seis meses posteriores al comienzo del estudio. El resultado fue una población de EM joven, principalmente femenina, con un grado moderado de actividad de la enfermedad inicial (típica de la población general de EM), muy pocos de los cuales habían probado otro inmunomodulador antes del ingreso en el estudio.

Se requería que los pacientes en el estudio de terapia adicional hubieran recibido AVONEX® durante el año anterior y hubieran sufrido una recidiva durante ese tiempo mientras recibían el tratamiento con AVONEX®. Esto dio lugar a una población algo mayor que en el estudio de monoterapia, con una duración más larga de la enfermedad. Sin embargo, los pacientes en el estudio de terapia adicional tuvieron un grado similar de actividad de la enfermedad que aquellos en el estudio de monoterapia, a pesar del tratamiento con AVONEX®.

Ejemplo 2: Información para el cuidador y el paciente

Antes de comenzar el tratamiento con natalizumab, el médico proporcionará al paciente el propecto para el paciente, le pedirá al paciente que lo lea y discutirá la información con el paciente. El prospecto para el paciente está destinado a proporcionar información a los pacientes con EM sobre los riesgos del tratamiento con natalizumab, incluido el riesgo de LMP. Además, el prospecto instruye a los pacientes a informar rápidamente a su médico sobre cualquier síntoma neurológico que empeore continuamente, reforzando así la importancia de la detección temprana de la LMP. El prospecto para el paciente se divulgará ampliamente. Además de la distribución a los prescriptores y centros de infusión, el prospecto estará disponible en Internet y se distribuirá a grupos de pacientes como la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple de Estados Unidos (NMSS).

Una vez que se tome la decisión de usar natalizumab, el médico y el paciente completarán el formulario de inscripción. El formulario de inscripción incluye una receta de natalizumab y un reconocimiento médico-paciente. El médico y el paciente firmarán el reconocimiento médico-paciente para documentar que discutieron y entendieron los beneficios y riesgos del natalizumab, incluido el riesgo de LMP, y que el médico prescribe natalizumab para el tratamiento de EM recidivante.

Al firmar el reconocimiento médico-paciente, el médico también reconoce que él o ella ha leído la información completa de prescripción para natalizumab, es consciente de que natalizumab se asocia a un mayor riesgo de LMP, que causa la muerte o la discapacidad, ha discutido los riesgos y beneficios de natalizumab con su paciente, y prescribe natalizumab para el tratamiento de EM recidivante. El médico también reconoce que el paciente no está inmunocomprometido y le ha indicado que informe inmediatamente a su médico sobre los síntomas que empeoran continuamente y que persisten durante varios días.

Al firmar el reconocimiento médico-paciente, el paciente reconoce que él o ella ha leído el prospecto para el paciente, es consciente de que natalizumab se asocia a un mayor riesgo de LMP, que causa la muerte y la discapacidad, ha discutido los riesgos y beneficios de natalizumab con su médico, y entiende que es importante informar de inmediato a su médico de cualquier síntoma que empeore continuamente y que dure varios días. La información del paciente y del médico se ingresa en una base de datos central, iniciando así la inscripción en el programa de gestión de riesgos de natalizumab.

A cada paciente inscrito se le asigna un coordinador asistencial que pueda responder preguntas sobre el natalizumab, proporcionar una investigación de cobertura del seguro y asignar al paciente un centro de infusión apropiado. Estos servicios se proporcionarán de nuevo tras el relanzameinto de natalizumab y son otra razón para que los pacientes y los médicos utilicen el formulario de inscripción. Además, los materiales informativos para natalizumab informarán a los médicos sobre la necesidad de utilizar el formulario de inscripción para todos los pacientes tratados con natalizumab y los representantes de ventas de Biogen Idec y Elan recibirán formación para reforzar la importancia de utilizar el formulario con todos los neurólogos. Finalmente, los neurólogos y los pacientes con EM han brindado comentarios sobre el programa de gestión de riesgos de natalizumab y respaldan firmemente el uso del formulario de inscripción. Con el relanzamiento de natalizumab, los procedimientos descritos en este documento se controlarán.

El alcance de la invención está limitado por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Natalizumab para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune en un paciente, donde se ha analizado el plasma o el suero de una muestra de sangre del paciente para detectar la presencia de anticuerpos IgG contra el virus JC, y donde el tratamiento se inicia en el caso de que la muestra sea negativa para anticuerpos IgG contra VJC.

2. Natalizumab para su uso según la reivindicación 1, donde la enfermedad es esclerosis múltiple.

3. Natalizumab para su uso según la reivindicación 2, donde la esclerosis múltiple se selecciona de entre recidivante remitente, progresiva secundaria, progresiva primaria y progresiva crónica.

4. Natalizumab para uso según la reivindicación 1, donde la enfermedad es enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide.

5. Natalizumab para su uso según la reivindicación 4, donde la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn.

6. Natalizumab para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el paciente no se trata simultáneamente con natalizumab y un agente inmunosupresor o un agente antineoplásico adicional.

7. Natalizumab para su uso según la reivindicación 6, donde el agente inmunosupresor o antineoplásico adicional se selecciona de entre uno o más de clorambucilo, melfalán, 6-mercaptopurina, tiotepa, ifodfamida, dacarbacina; procarbacina, temozolomida, hexametilmelamina, doxorubicina, daunarubicina, idarubicina, epirubicina, irinotecán, metotrexato, etopósido, vincristina, vinblastina, vinorelbina, citarabina, busulfano, amonifida, 5-fluorouracilo, topotecán, mustargen, bleomicina, lomustina, semustina, mitomicina C, mutamicina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, metotrexato, trimetrexato, raltitrexid, fluororodesoxiuridina, capecitabina, ftorafur, 5-etiniluracilo, 6-tioguanina, cladribina, pentostatina, tenipósido, mitoxantrona, losoxantrona, actinomicina D, vindesina, docetaxel, amifostina, interferón alfa, tamoxifeno, medroxiprogesterona, megestrol, raloxifeno, letrozol, anastrzol, flutamida, bicalutamida, ácidos retinoicos, trióxido de arsénico, rituximab, CAMPATH-1, mylotarg, ácido micofenólico, tacrolimus, glucocorticoides, sulfasalacina, glatirámero, fumarato, laquinimod, FTY-720, interferón tau, daclizumab, infliximab, IL-10, anticuerpo receptor anti-IL2, anticuerpo anti-IL-12, anticuerpo receptor anti-IL6, CDP-571, adalimumab, entaneracept, leflunomida, anticuerpo anti-interferón gamma, abatacept, fludarabina, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, inmunoglobulina intravenosa, 5-ASA (mesalamina) y un β-interferón.

8. Natalizumab para su uso según la reivindicación 7, donde el agente inmunosupresor adicional es un interferón β.