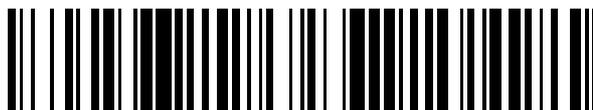


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 698**

51 Int. Cl.:

A61K 31/17 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2016 PCT/EP2016/068908**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17021560**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2016 E 16750804 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3331517**

54 Título: **Utilización de hidroxycarbamida para prevenir la no perfusión retiniana**

30 Prioridad:

06.08.2015 EP 15306277

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

02.07.2020

73 Titular/es:

**CENTRE HOSPITALIER NATIONAL
D'OPHTALMOLOGIE QUINZE-VINGTS (16.7%)
28 rue de Charenton**

**75012 Paris, FR;
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA
RECHERCHE MÉDICALE (INSERM) (16.7%);
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) (16.7%);**

**IMAGINE INSTITUT DES MALADIES
GÉNÉTIQUES NECKER ENFANTS MALADES
(16.7%);**

**ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS
(16.7%) y**

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES (16.7%)

72 Inventor/es:

**COLIN, YVES;
GIRMENS, JEAN-FRANÇOIS;
HERMINE, OLIVIER;
HERON, EMMANUEL y
PAQUES, MICHEL**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 770 698 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

Utilización de hidroxycarbamida para prevenir la no perfusión retiniana.

5 **Sumario**

La presente invención se refiere a la utilización de hidroxycarbamida (HC) para atenuar y/o retrasar la extensión de la no perfusión capilar, causa de pérdida visual irremediable en los pacientes afectados de oclusión de vena central de la retina (OVCR). Se trata en este caso del primer tratamiento sistémico que permite reducir las complicaciones isquémicas retinianas en pacientes cuya OVCR ha sido diagnosticada recientemente y está por consiguiendo en una fase de progresión rápida. Teniendo en cuenta la baja toxicidad de la HC evaluada a gran escala en el niño y en el adulto en el marco de otras enfermedades desde hace décadas, los resultados del presente estudio abren una nueva vía terapéutica en el tratamiento de la OVCR.

15 **Técnica anterior**

Las oclusiones venosas retinianas (OVR) comprenden las oclusiones de vena central de la retina (OVCR) y las oclusiones de ramas venosas retinianas (OBVR), cuyos diferentes mecanismos, pronóstico y tratamientos difieren (Pierru A *et al.* EMC - Ophtalmologie, 21-240-E15, 2015). Las OVCR difieren de las OBVR por su pronóstico más grave, la edad media de inicio (10 años más joven), y la existencia de casos familiares. En el plano fisiopatológico, las OBVR aparecen casi constantemente a nivel de un cruce arteriovenoso (que sugiere la implicación de un proceso local en su fisiopatología), mientras que, en el caso de las OVCR, la localización de la obstrucción venosa es variable y su mecanismo desconocido. La prevalencia de las OVCR es aproximadamente 5 veces más baja que la de las OBVR.

Se distinguen asimismo las OVCR de las oclusiones de la arteria central de la retina (OACR), resultando estas últimas a menudo de una embolia cardíaca o vascular.

Se publicó un meta-análisis de los datos epidemiológicos sobre las OVR en 2010 (Rogers S. *et al.* Ophtalmology 2010;117:313-9), con una estimación de la prevalencia media mundial de las OVCR de 0,8 por 1000, es decir 2,5 millones de personas afectadas. La OVCR es una afección grave, responsable en más del 50% de los pacientes de pérdida visual grave, que puede llegar hasta la ceguera. En efecto, se observa una agudeza visual <1/10 a 2 años en aproximadamente el 50% de los casos (80% si la agudeza visual inicial es <1/10) (Pierru A *et al.* EMC - Ophtalmologie, 21-240-E15, 2015). Además, existe un riesgo de ceguera bilateral ligada a esta afección.

La complicación más grave de las OVCR es la aparición de una no perfusión capilar retiniana detectada por la presencia de una ausencia de perfusión capilar en un territorio más o menos extenso (véase el punto J-1 de la figura 2), que provoca una isquemia retiniana responsable no solo de la pérdida severa de la visión sino también, además, de una proliferación neovascular que puede conducir a un glaucoma (Pierru A *et al.* EMC - Ophtalmologie, 21-240-E15, 2015). Se debate el mecanismo de aparición de la no perfusión capilar. Las hipótesis mencionadas recurren a un edema de las células endoteliales, una apoptosis endotelial, una obstrucción leucocitaria, una trombogénesis local o unos trastornos hemorreológicos (deformabilidad y agregación eritrocitarias en particular). Aunque se dispone de pocos datos en lo que respecta a la variación de la superficie de no perfusión, se ha demostrado que es del orden de 25% como media en la primera angiografía (Singer M *et al.* Retina 2014; 34: 1736-42). El área de no perfusión retiniana en estos pacientes aumenta muy rápidamente, alrededor de un 30% en los primeros 15 días de la enfermedad (Singer M *et al.* Retina 2014;34:1736-42; Spaide RF. Retina 2011;31:829-37). Del mismo modo, las complicaciones de la no perfusión aparecen generalmente en los primeros meses de evolución de la OVCR (Sinclair SH *et al.* Fr. J. Ophthalmol. 1979;63:735-43; Hayreh SS *et al.* Retina 2012;32:1553-65).

A pesar de la importante posición de las OVCR en la patología vascular de la retina, su fisiopatología sigue siendo oscura y se han identificado muy pocos factores de riesgo.

En el pasado, se ha propuesto administrar unos tratamientos sistémicos antitrombóticos en pacientes que padecen una OVCR. Sin embargo, estos tratamientos (aspirina, warfarina) han resultado ser ineficaces, incluso deletéreos, en estos pacientes (Pierru A *et al.* EMC - Ophtalmologie, 21-240-E15, 2015; Hayreh SS. *et al.* Ophtalmology 2011;118:1603-1611). Actualmente parece que, en los pacientes que padecen OVCR, el fenómeno oclusivo agudo no está relacionado con la formación primitiva de trombos, ya que la angiografía en fluorescencia muestra una disminución más o menos marcada del flujo venoso sin parada real (Pierru A *et al.* EMC - Ophtalmologie, 21-240-E15, 2015), que la vena central de la retina permanece permeable al doppler (Williamson TH. Br. J. Ophthalmol 2007;91:1190-1193), y que la presencia de trombos es inconstante en los raros casos anatomopatológicos notificados (Green WR *et al.* Retina 1981;1:27-55).

Ningún otro tratamiento sistémico ha demostrado su eficacia para tratar la OVCR y sus síntomas.

Lo más frecuentemente, cuando se diagnostica una OVCR, la actitud terapéutica se limita a administrar

localmente (es decir, en la cavidad vítrea del ojo) unos anticuerpos anti-VEGF o unos corticoides y/o a realizar localmente una fotocoagulación retiniana (Glanville J *et al.* BMC Ophthalmol 2014;14:7). Esta administración local es penosa para el paciente, que debe ir al hospital a intervalos regulares con vistas a recibir la inyección intravítrea. Además, esta operación es invasiva, ya que la aguja debe atravesar la conjuntiva y la esclerótica en la cavidad ocular situada detrás del cristalino. Solo puede ser realizada por un médico, en unas condiciones de higiene estrictamente controladas, lo cual restringe su acceso a los pacientes que pueden desplazarse a los centros equipados para esta operación. Además, este acto quirúrgico puede generar eventuales complicaciones: la infección intraocular (que puede aparecer, como en cualquier punción o acto quirúrgico, a pesar de las precauciones rigurosas de asepsia), la hipertensión intraocular (elevación de la presión intraocular), una herida accidental del cristalino o también el desprendimiento de la retina.

Además, aunque son relativamente eficaces para suprimir la proliferación neovascular, ninguno de estos tratamientos locales puede impedir la extensión de la superficie de no perfusión retiniana, que es la causa de la isquemia retiniana y de sus complicaciones de ceguera (atrofia macular, neovascularización, hemorragias retinianas/intravitreas, glaucoma neovascular). Por ejemplo se ha observado recientemente que la superficie de no perfusión retiniana progresa aproximadamente 30% en los 3 primeros meses en caso de OVCR isquémica, incluso si el paciente es tratado localmente con unos anti-VEGF (Wykoff CC *et al.* Retina 2015;35:43-7). Las inyecciones anti-VEGF solo tienen un efecto "suspensivo", pudiendo entonces aparecer la proliferación neovascular tras su interrupción (Brown DM *et al.* Retina 2014;34:1728-35).

La pérdida visual sufrida por los pacientes que padecen una OVCR con isquemia retiniana se considera por lo tanto actualmente como irreversible, no habiéndose documentado hasta la actualidad ningún caso de reperfusión espontánea (incluso localizada) de oclusión capilar retiniana.

En este contexto, resultaba urgente identificar un tratamiento no invasivo y eficaz con vistas a tratar a los pacientes que padecen OVCR, para aliviarlos de los síntomas ligados a esta patología y, más precisamente, para impedir la extensión de la superficie de no perfusión retiniana, responsable de la atrofia retiniana observada en estos pacientes

Descripción de la invención

Los presentes inventores demuestran en la presente memoria que es posible reducir la extensión de la superficie de no perfusión retiniana de manera significativa administrando a los pacientes que padecen OVCR, y en particular a los que padecen una OVCR recientemente diagnosticada (es decir, desde hace menos de un mes) y, por lo tanto, en plena progresión, una dosis inicial de 20 mg/kg/día de hidroxycarbamida (HC) por vía oral (figuras 1 y 2).

El estudio presentado a continuación permite demostrar, mediante diversos indicadores clínicos, que la superficie de no perfusión retiniana se estabiliza después de algunas semanas de dicho tratamiento (Resultados y figuras 1 y 2).

Por ello, la presente solicitud de patente se refiere, en un primer aspecto, a la hidroxycarbamida para su utilización para tratar, por vía sistémica, a los pacientes que padecen OVCR.

Más precisamente, la hidroxycarbamida se puede utilizar en estos pacientes para:

- prevenir o retrasar el aumento de la superficie de no perfusión capilar periférica retiniana (medible por angiografía de campo amplio, que permite medir un "índice de no perfusión" (ISI), que cuando es <45% indica un riesgo muy bajo de neovascularización (Tsui I. *et al.* Retina 2011;31:105-10), en particular en las primeras semanas cuando la enfermedad progresa activamente,
- prevenir o retrasar la aparición de signos indirectos de isquemia retiniana (reperfusion del borde del iris, rubeosa del iris, glaucoma neovascular, abolición del reflejo pupilar aferente, medibles mediante un examen biomicroscópico del segmento anterior del ojo),
- disminuir el grosor macular ocular en 100 μm , preferentemente en 200 μm , más preferentemente en 300 μm después de 3 meses de tratamiento, y/o
- evitar o inhibir la pérdida de agudeza visual (pérdida de más de 15 letras/3 líneas ETDRS).

La hidroxycarbamida (HC) (fórmula química: $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$, análogo hidroxilado de la urea, también denominada hidroxiiurea o HU) fue sintetizada en Alemania en 1869 por Dressler y Stein, pero no fue hasta 1928 cuando se administró en unos animales en los que se observaban anomalías sanguíneas de tipo leucopenia, macrocitosis y anemia. Hubo que esperar hasta 1963 para que Stearns *et al.* mostraran que la hidroxycarbamida puede ser activa contra la leucemia L1210 del ratón, y a continuación numerosos estudios clínicos han demostrado su acción antitumoral en humanos. Algunos de estos estudios han demostrado su eficacia en el tratamiento de

tumores sólidos tales como melanoma maligno, cáncer de ovario refractario, carcinoma de cabeza y de cuello, carcinoma renal o vesical. Pero la aparición de tratamientos nuevos y más eficaces en estos tumores y la baja tasa de respuesta han relegado en la actualidad a la HC tras otras líneas de tratamiento y siempre en asociación con otras quimioterapias.

5

Actualmente, la HC conserva, sin embargo, todo su interés en el tratamiento terapéutico:

- De los síndromes mieloproliferativos tales como la poliglobulia de Vazquez (PV), la trombocitemia esencial (TE), la esplenomegalia mieloide o la leucemia mieloide crónica (entonces se administra el medicamento HYDREA®).

10

La HC es un inhibidor específico de la fase S del ciclo celular. Inhibe la ribonucleótido reductasa (RR) que transforma los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos. Esta enzima que se produce en cantidades muy pequeñas provoca por su inhibición una disminución de la producción de precursores del ADN. Este efecto depende de la dosis y también se correlaciona con la duración de la exposición al medicamento en la mayoría de los cultivos celulares de mamífero sin efectos secundarios principales. Esta propiedad es la que se busca principalmente en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos.

15

- De la prevención de las crisis vaso-oclusivas y del síndrome torácico agudo en la drepanocitosis sintomática (se administra entonces el medicamento SIKLOS®).

20

La HC es actualmente el único principio activo que modifica el curso de la enfermedad drepanocitaria. El seguimiento de 17,5 años del estudio MSH publicado por Steinberg *et al* (Steinberg MH *et al.*, Am J Hematol. 2010;85:403-8) muestra que los pacientes que han recibido un tratamiento con HC tienen una tasa de mortalidad 40% inferior a la de los pacientes que no han recibido HC. Por otro lado, Voskaridou *et al* (Blood 2010;115:2354-63) informan del seguimiento durante 17 años de un estudio prospectivo referente a 330 pacientes. Entre ellos, 131 pacientes recibían HC, mientras que 199 pacientes eran tratados de manera convencional con analgésicos, hidratación u oxigenoterapia. La probabilidad de supervivencia global a 10 años era de 86% y 65% para los receptores de HC y no HC respectivamente ($p = 0,001$), y ello a pesar del hecho de que los pacientes tratados con HC tenían unas formas más severas de drepanocitosis.

25

30

Los pacientes drepanocitarios no desarrollan OVCR, aunque se habían observado otras complicaciones vasculares retinianas en estos pacientes (véase Lim JI *et al.* Curr Opin Ophthalmol 2012;23:533-6). Del mismo modo, los pacientes que padecen síndromes mieloproliferativos no desarrollan OVCR.

35

Dos fenómenos (por lo menos) pueden explicar estas observaciones:

Por un lado, los glóbulos rojos (GR) de los pacientes OVCR no presentan las mismas anomalías que los GR de los pacientes que padecen drepanocitosis o síndromes mieloproliferativos. En particular, la mayoría de las moléculas de adherencia se expresan normalmente en la superficie de los GR de los pacientes OVCR (Wautier MP *et al.* J Thromb Haemost 2011;9:1049-55), lo cual no es el caso para los glóbulos rojos en pacientes que padecen drepanocitosis o síndromes mieloproliferativos (Colin Y *et al.* Curr Opin Hematol 2014;21:369).

40

Por otro lado, se describe que las células endoteliales de la microcirculación de diferentes tejidos tienen unos perfiles de expresión génicos y proteínas distintos y característicos (Chi JT *et al.* PNAS 2003;100:10623-8).

45

Preferentemente, en el marco de la invención, los pacientes tratados (o por tratar) solo sufren de OVCR. En particular, no sufren, además de la OVCR, de un síndrome mieloproliferativo. Además, no sufren, además de la OVCR, de drepanocitosis. Por último, en general, no sufren ninguna enfermedad general grave y evolutiva, tal como el cáncer (sólido o leucemia).

50

Por "síndrome mieloproliferativo" se entiende en el sentido de la presente invención, las enfermedades siguientes: la poliglobulia primaria o "policitemia vera" (PV), la trombocitemia esencial (TE), la esplenomegalia mieloide, la leucemia mieloide crónica (LMC).

55

En particular, los pacientes tratados (o por tratar) en el marco de la invención no sufren trombocitemia esencial.

Por "cáncer" se entiende, en el sentido de la invención, cualquier tipo de cáncer sólido (tal como el melanoma maligno, el cáncer de ovario refractario, el carcinoma de cabeza y de cuello, el carcinoma renal o vesical) o de la sangre (tal como las leucemias).

60

En particular, los pacientes tratados (o por tratar) en el marco de la invención no padecen glaucoma.

Además, los pacientes tratados (o por tratar) en el marco de la invención son preferentemente adultos (hombres o mujeres) de por lo menos 45 años de edad. Debido a la tan baja toxicidad de HC, incluso en los ancianos, no existe una edad máxima para ser tratado con el tratamiento de la invención.

65

5 Preferentemente, los pacientes tratados (o por tratar) en el marco de la invención han sido diagnosticados con OVCR durante menos de un mes. En otras palabras, los síntomas de la OVCR en dicho paciente aparecieron menos de un mes antes de dicha administración. La superficie de no perfusión retiniana en estos pacientes se incrementa entonces muy rápidamente, aproximadamente 30% en 15 días, lo cual puede provocar una isquemia retiniana y, en última instancia, su ceguera (Singer M *et al.* Retina 2014; 34:1736-42; Spaide RF *et al.* Retina 2011;31:829-37).

10 El diagnóstico de la OVCR se realiza clásicamente mediante unos exámenes oftalmológicos convencionales, que se pueden realizar en un centro de oftalmología o en hospitales. Se basa en el examen del fondo de ojo. Algunas exploraciones complementarias (angiografía retiniana, tomografía por coherencia óptica (OCT)) pueden ser necesarias para evaluar su repercusión.

15 Más precisamente, los pacientes tratados (o por tratar) en el marco de la invención habrán sido seleccionados ya que presentan los síntomas siguientes:

- Pérdida de la agudeza visual desde hace menos de un mes.
- Presencia en el examen del fondo de los signos característicos de OVCR:
 - o Hemorragias retinianas diseminadas en los 4 cuadrantes,
 - o Dilatación y tortuosidad de las venas,
- Si se ha realizado una angiografía con fluoresceína: retraso de llenado venoso.

25 El diagnóstico de OACR, que se debe a menudo a una embolia, se realiza asimismo de manera clásica mediante unos exámenes oftalmológicos convencionales, que pueden realizarse en un centro de oftalmología o en hospitales. Se basa en el examen del fondo de ojo.

30 Sin embargo, a diferencia de la OVCR, los pacientes que padecen la OACR presentan los síntomas siguientes:

- Pérdida de la agudeza visual brutal (1 s) y pérdida total del campo visual;
- Midriasis del ojo enfermo;
- Examen del fondo de ojo en pupilas dilatadas que permite establecer:
 - o una desaparición de las arterias pequeñas,
 - o un edema del polo posterior del ojo,
 - o una mácula con un color de tipo "rojo cereza".

40 El tratamiento de la invención es tal que se administra una dosis comprendida entre 12,5 y 25 mg/kg/día, preferentemente 20 mg/kg/día de hidroxycarbamida a dichos pacientes. Estas dosis se pueden superponer a las dosis utilizadas en los síndromes mieloproliferativos, así como en la drepanocitosis. Con estas dosis, se han informado de muy pocos efectos indeseables en adultos como en niños.

45 La dosis administrada puede variar en los casos siguientes:

- 1- en caso de ausencia de aumento del volumen globular medio (aumento <10%) después del 1^{er} mes de tratamiento, la dosis de HC puede aumentar en 2,5 mg/kg/día.
- 2- en caso de toxicidad (bajada de la hemoglobina en más de 20% con respecto a la hemoglobina de base y/o reticulocitos <80000/mm³, y/o polinucleares neutrófilos <2000/mm³, y/o plaquetas <80000/mm³), se puede suspender temporalmente el tratamiento y reiniciarlo con una dosis inferior en 2,5 mg/kg/día con respecto a la dosis anterior. En caso de toxicidad recurrente con una dosis inferior a 15 mg/kg/día, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

55 La administración de HC se realiza preferentemente por vía oral, lo cual la hace fácil, rápida y sin peligro para el paciente. Ventajosamente, este modo de administración permite prescindir de la intervención de un profesional de la salud a diferencia de los tratamientos locales utilizados actualmente.

60 La presente invención se refiere por lo tanto a la utilización de HC para preparar una composición farmacéutica (o un medicamento) destinada a tratar por vía sistémica a los pacientes que padecen OVCR (tal como se han definido anteriormente), más precisamente, destinada a prevenir o retrasar el aumento de la superficie de no perfusión capilar retiniana, prevenir o retrasar la aparición de signos indirectos de isquemia retiniana, mantener el grosor macular (o disminuirlo en caso de edema macular) y/o mantener la agudeza visual en estos pacientes.

65 Más precisamente, esta composición estará destinada a prevenir, retrasar o incluso evitar el aumento de la

superficie de no perfusión capilar retiniana de manera que la superficie no aumente más de 30%, preferentemente más de 20%, más preferentemente más de 10%, con respecto a la superficie de no perfusión capilar retiniana antes del tratamiento.

5 Por otro lado, esta composición estará destinada a prevenir, retrasar o incluso evitar la pérdida de la agudeza visual de manera que esta pérdida permanezca inferior a 15 letras en la escala ETDRS, preferentemente inferior a 10 letras en la escala ETDRS.

10 Por último, esta composición estará destinada a disminuir el grosor macular ocular en 100 μm , preferentemente en 200 μm , aún más preferentemente en 300 μm tras 3 meses de tratamiento.

15 La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica administrable por vía sistémica (preferentemente por vía oral), para su utilización para prevenir o tratar a los pacientes que padecen OVCR (tales como se han definido anteriormente), más precisamente, para prevenir o retrasar el aumento de la superficie de no perfusión capilar periférica retiniana, prevenir o retrasar la aparición de signos indirectos de isquemia retiniana, mantener el grosor macular, y/o mantener la agudeza visual en estos pacientes.

20 Esta composición farmacéutica contiene, además de la HC, por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Por "excipiente farmacéuticamente aceptable", se entiende en la presente memoria un compuesto o una combinación de compuestos que no provocan reacciones secundarias y que permite por ejemplo facilitar la administración del compuesto activo, el aumento de su vida útil y/o de su eficacia en el organismo, el aumento de su solubilidad en solución o también la mejora de su conservación. Estos excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos y serán adaptados por el experto en la materia en función de la naturaleza y del modo de administración del o de los compuestos activos elegidos.

30 La forma galénica de esta composición es preferentemente una forma administrable por vía oral, por ejemplo un comprimido, una cápsula, un polvo, un gránulo, una solución o una suspensión oral (jarabe) o cualquier forma de administración sublingual y bucal.

35 Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se puede mezclar el ingrediente activo (HC) con un excipiente farmacéutico tal como la gelatina, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, el talco, la goma arábiga o análogos. Se pueden recubrir estos comprimidos con sacarosa o con otras materias apropiadas, o también tratarlos de tal manera que tengan una actividad prolongada o retrasada y que liberen una cantidad predeterminada de HC de una manera continua.

40 Se obtienen unas cápsulas por ejemplo mezclando el ingrediente activo (HC) con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en unas cápsulas blandas o duras.

Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el ingrediente activo (HC) junto con un edulcorante, un antiséptico, así como un agente saborizante y/o un colorante apropiado.

45 Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo (HC) eventualmente en mezcla con unos agentes de dispersión, unos agentes humectantes, unos agentes de puesta en suspensión, con unos correctores del sabor y/o unos edulcorantes.

50 Es posible por ejemplo tratar a dichos pacientes con la ayuda de comprimidos SIKLOS de 1000 mg que contienen, además de 1000 mg de hidroxycarbamida, estearil fumarato de sodio, celulosa microcristalina silicificada y de metacrilato de butilo copolímero básico. También es posible tratar a dichos pacientes con la ayuda de comprimidos HYDREA de 500 mg que contienen, además de 500 mg de hidroxycarbamida, hidrogenofosfato de sodio, ácido cítrico, lactosa y estearato de magnesio.

55 La toma de la composición farmacéutica de la invención se realiza preferentemente en ayunas, más preferentemente aún, por la mañana antes del desayuno.

Esta toma tiene lugar preferentemente todos los días durante por lo menos seis meses.

60 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir o tratar a unos pacientes que padecen OVCR (tales como se han definido anteriormente), más precisamente, para prevenir o retrasar el aumento de la superficie de no perfusión capilar periférica retiniana, prevenir o retrasar la aparición de signos indirectos de isquemia retiniana, disminuir el grosor macular en caso de edema macular, y/o mantener la agudeza visual en estos pacientes, comprendiendo dicho procedimiento comprende la etapa de administrar a dicho paciente, por vía sistémica, una cantidad eficaz de una composición farmacéutica tal como la definida anteriormente, que contiene hidroxycarbamida.

65

Descripción de las figuras

5 La figura 1 representa la agudeza visual (AV) y el volumen macular medio (OCT) del paciente la víspera del tratamiento (D-1), así como 15 días después del inicio del tratamiento (S2), 27 días después del inicio del tratamiento (S4) y 107 días después del inicio del tratamiento (S13).

10 La figura 2 representa (A) el fondo de ojo (FO), la angiografía retiniana con fluoresceína (FA) y (B) la angio-OCT que presenta la superficie de la zona avascular central (ZAC) la víspera del tratamiento (D-1), así como 27 días después del inicio del tratamiento (S4) y 107 días después del inicio del tratamiento (S13).

Ejemplos

1. Pacientes estudiados en el estudio.

15 Los pacientes enrolados en el estudio son unas personas de por lo menos 45 años, de ambos sexos, que presentan una OVCR cuyos síntomas han aparecido menos de un mes antes de su tratamiento, y comprenden una pérdida de la agudeza visual con agudeza visual corregida del ojo afectado inferior a 6/10 (73 letras ETDRS).

20 Los pacientes que no cumplen estos criterios no están integrados en el estudio. Además, están excluidos los pacientes:

- Monofthalmos (cuya agudeza visual contralateral es inferior a 4/10),
- 25 - Que tienen un antecedente de traumatismo o de cirugía oculo-orbitaria en los 6 meses anteriores a las primeras manifestaciones clínicas oftalmológicas,
- Que tienen un antecedente de radioterapia cefálica,
- 30 - Que padecen un tumor orbitario o del nervio óptico homolateral a la OVR,
- Que padecen una patología retiniana vascular contralateral, en particular retinopatía diabética moderada (no siendo el estadio mínimo una contraindicación),
- 35 - Que padecen una neovascularización ocular (incluida la rubeosa del iris),
- Que padecen una contraindicación para la dilatación pupilar (incluida la alergia a la tropicamida),
- Alérgico a fluoresceína, o a la HC,
- 40 - Que padecen una patología local o general inflamatoria evolutiva,
- Que padecen drepanocitosis,
- 45 - Que padecen un síndrome mieloproliferativo conocido,
- Que padecen signos de mielosupresión: hemoglobina <13 g/dl (hombre) o <12 g/dl (mujer), reticulocitos <20000/mm³, polinucleares neutrófilos <1500/mm³, plaquetas <150000/mm³
- 50 - Que están tratados con hidroxycarbamida antes de la inclusión en el protocolo,
- Que están tratados con anticoagulante antes de la inclusión en el protocolo,
- Que padecen insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina ≤ 60 ml/min.
- 55 - Que padecen insuficiencia hepática grave (clasificación de Child Pugh C),
- Las mujeres embarazadas o lactantes o sin anticoncepción,
- 60 - Los hombres que desean ser padres.

2. Protocolo de seguimiento y administración del medicamento

65 Entre el D0-10 y el D0 o entre el D0-20 y el D0: un médico verifica el conjunto de los criterios de elegibilidad y de no elegibilidad para el protocolo, recopila la observación clínica completa del paciente y le da información oral detallada e interactiva sobre el estudio, así como el aviso de información y el formulario de consentimiento.

Se realizan por otro lado unos exámenes sanguíneos (una medición de la NFS y de la creatininemia). Estos exámenes forman parte de la revisión habitual de OVCR y permiten verificar la ausencia de criterio biológico de no inclusión en el estudio.

5

D0: se trata del día de inclusión del paciente en el estudio. Ese mismo día, después de que el paciente ha firmado un consentimiento por escrito, se realizan las pruebas siguientes:

10

- Extracciones sanguíneas (NFS-reticulocitos, VS, CRP, TP, TCA, fibrina, electroforesis de prótidos, creatininemia, revisión lipídica, glicemia en ayunas, HbA1c). Para estas diferentes pruebas, el paciente está en ayunas.
- Exámenes oftalmológicos especializados (angiografía retiniana, OCT).

15

El paciente recibe por otro lado los comprimidos de hidroxycarbamida que le permiten efectuar la primera parte del tratamiento. La primera toma del tratamiento debe ser efectuada por el paciente desde el día siguiente por la mañana (D1) en ayunas. El tratamiento debe ser tomado todos los días, preferentemente en ayunas.

20

La forma galénica utilizada en este estudio es la forma oral SIKLOS comercializada por el Laboratoire Addmedica en Francia. Este medicamento ha recibido una AMM europea el 28/06/2007 para la especialidad SIKLOS 1000 mg comprimido pelliculado en la prevención de las crisis vaso-oclusivas dolorosas recurrentes, incluida la del síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años que padecen drepanocitosis sintomática. Es un comprimido oblongo, blanco, pelliculado, rompible que permite proporcionar 4 partes iguales de 250 mg. Estos comprimidos se presentan en frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) que contiene 30 comprimidos con un tapón de seguridad a prueba de niños en polipropileno (PP) con desecante. Debe ser almacenado en un lugar cuya temperatura no supere los 30°C durante un período máximo de 24 meses. Cada comprimido de SIKLOS 1000 mg contiene 1000 mg de hidroxycarbamida. La composición cualitativa de Siklos 1000 mg es por lo tanto hidroxycarbamida, estearil fumarato de sodio, celulosa microcristalina silicificada y metacrilato de butilo copolímero básico.

30

Según el protocolo, el paciente debe tragar el equivalente de 20 mg/kg del comprimido SIKLOS todos los días durante un mes. La tabla siguiente indica la dosis y el número de comprimidos SIKLOS a tomar en función del peso corporal del paciente.

Tabla: Posología de la hidroxycarbamida en función del peso del paciente

peso en kg	15 mg/kg/d	17,5 mg/kg/d	20 mg/kg/d	22,5 mg/kg/d	25 mg/kg/d
45	675	787,5	900	1012,5	1125
46	690	805	920	1035	1150
47	705	822,5	940	1057,5	1175
48	720	840	960	1080	1200
49	735	857,5	980	1102,5	1225
50	750	875	1000	1125	1250
51	765	892,5	1020	1147,5	1275
52	780	910	1040	1170	1300
53	795	927,5	1060	1192,5	1325
54	810	945	1080	1215	1350
55	825	962,5	1100	1237,5	1375
56	840	980	1120	1260	1400
57	855	997,5	1140	1282,5	1425
58	870	1015	1160	1305	1450
59	885	1032,5	1180	1327,5	1475
60	900	1050	1200	1350	1500
61	915	1067,5	1220	1372,5	1525
62	930	1085	1240	1395	1550
63	945	1102,5	1260	1417,5	1575
64	960	1120	1280	1440	1600
65	975	1137,5	1300	1462,5	1625
66	990	1155	1320	1485	1650
67	1005	1172,5	1340	1507,5	1675

ES 2 770 698 T3

peso en kg	15 mg/kg/d	17,5 mg/kg/d	20 mg/kg/d	22,5 mg/kg/d	25 mg/kg/d
68	1020	1190	1360	1530	1700
69	1035	1207,5	1380	1552,5	1725
70	1050	1225	1400	1575	1750
71	1065	1242,5	1420	1597,5	1775
72	1080	1260	1440	1620	1800
73	1095	1277,5	1460	1642,5	1825
74	1110	1295	1480	1665	1850
75	1125	1312,5	1500	1687,5	1875
76	1140	1330	1520	1710	1900
77	1155	1347,5	1540	1732,5	1925
78	1170	1365	1560	1755	1950
79	1185	1382,5	1580	1777,5	1975
80	1200	1400	1600	1800	2000
81	1215	1417,5	1620	1822,5	2025
82	1230	1435	1640	1845	2050
83	1245	1452,5	1660	1867,5	2075
84	1260	1470	1680	1890	2100
85	1275	1487,5	1700	1912,5	2125
86	1290	1505	1720	1935	2150
87	1305	1522,5	1740	1957,5	2175
88	1320	1540	1760	1980	2200
89	1335	1557,5	1780	2002,5	2225
90	1350	1575	1800	2025	2250
91	1365	1592,5	1820	2047,5	2275
92	1380	1610	1840	2070	2300
93	1395	1627,5	1860	2092,5	2325
94	1410	1645	1880	2115	2350
95	1425	1662,5	1900	2137,5	2375
96 a 100	1440	1680	1920	2160	2400

5 Se aconseja a los pacientes que tomen el medicamento preferentemente por la mañana antes del desayuno (en ayunas), si es necesario en una pequeña cantidad de agua o de comida. Para los pacientes incapaces de tragar los comprimidos, es posible disolverlos inmediatamente antes de su toma, en una cucharilla con un poco de agua.

10 El D15 (S2), D30 (S4), D45, D60, así como el M3 (S13), M4, M5 y M6 (S26): se realiza una revisión hematológica (NFS, reticulocitos), para un seguimiento de la tolerancia hematológica del tratamiento.

15 Las visitas de seguimiento tienen lugar el D15 (S2), M1 (S4), M3 (S13) y M6 (S26) (D15: 14±2, M1: 28±2, M3: 91±20 días, M6: 182±2 días tras el inicio del tratamiento). Comprenden un examen oftalmológico, una consulta de medicina interna, unas extracciones sanguíneas en el laboratorio, y un paso por la farmacia para contabilización del tratamiento tomado y entrega del lote siguiente.

Las 3 visitas médicas realizadas el M1 (S4), M3 (S13) y M6 (S26) tienen como objetivo principal evaluar la observancia y la tolerancia del tratamiento a lo largo del estudio.

20 La eficacia del tratamiento en cuanto a la prevención de la no perfusión retiniana se evalúa el D15 (S4), M1 (S13) y M6 (S26). El efecto del tratamiento sobre la agudeza visual y sobre el grosor macular se evalúa el D15 (S2), M1 (S4), M3 (S13) y M6 (S26). El M6 (S26), se evalúa la incidencia de rubeosa del iris y de glaucoma neovascular.

25 La eficacia del tratamiento sobre los parámetros biológicos de la investigación, en particular sobre los parámetros hemorreológicos *in vitro* se evalúa el D15 (S2), M1 (S4), M3 (S13) y M6 (S26), y se prueba el crecimiento espontáneo de las colonias eritroides el M3 (S13).

Se realiza un cambio de dosis en los siguientes casos:

30 1- en caso de ausencia de aumento del volumen globular medio (aumento <10%) después del 1^{er} mes de tratamiento, la dosis de HC ha aumentado en 2,5 mg/kg/día.

2- en caso de toxicidad (descenso de la hemoglobina en más de 20% con respecto a la hemoglobina de base, y/o reticulocitos $<80000/\text{mm}^3$, y/o polinucleares neutrófilos $<2000/\text{mm}^3$, y/o plaquetas $<80000/\text{mm}^3$), el tratamiento se interrumpe temporalmente y se reanuda con una dosis inferior en 2,5 mg/kg/día con respecto a la dosis anterior. En caso de toxicidad recurrente con una dosis inferior a 15 mg/kg/día, el tratamiento se suspende definitivamente.

3. Pruebas realizadas

La revisión sanguínea realizada el D0 comprende la medición de: NFS-reticulocitos, VS, CRP, TP, TCA, fibrina, electroforesis de proteínas, creatininemia, revisión lipídica, glicemia en ayunas, HbA1c.

Esta revisión prevé eliminar la presencia de una eventual hemopatía, en particular un síndrome mieloproliferativo, así como una eventual insuficiencia hepática o renal grave, que constituyen tantos criterios de no inclusión en el estudio. También prevé precisar los factores de riesgo vascular del paciente, diabetes y dislipidemia en particular.

El mismo día (el D0), los pacientes se someten a una revisión oftalmológica completa, que comprende una retinofotografía retiniana, una agudeza visual ETDRS, una angiografía y un examen OCT.

Los exámenes oftalmológicos realizados en el marco de este estudio forman parte de la exploración de rutina de las OVCR.

La toma de clichés del fondo de ojo (retinofotografía) permite obtener un documento de archivo.

La angiografía con fluoresceína se efectúa con un oftalmoscopio láser de barrido (SLO) de tipo Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), provisto un objetivo "campo ultra amplio" (UWF 102). En la formación de imágenes propiamente dicha, se invita al paciente, cuya pupila ha sido dilatada previamente, a colocar la cabeza sobre una mentonera. Una vez efectuada la puesta a punto, se procede a la inyección intravenosa de fluoresceína. El fondo de ojo es vigilado continuamente para detectar la aparición de fluoresceína en las arterias retinianas. En cuanto aparece fluoresceína en las arterias retinianas, se activa una adquisición de video de alta resolución durante todo el tiempo de llenado vascular (es decir como media 10 segundos). En cuanto se completa el llenado arteriovenoso, se realiza (en ambos ojos) un cliché con el aumento más grande, centrado en la zona avascular de la retina (ZAC), y después se continúa el resto de la angiografía en el campo amplio. La superficie de no perfusión se mide manualmente con la ayuda de las herramientas de medición del aparato Spectralis, haciendo la relación entre la superficie no perfundida y la superficie total de retina.

La OCT comprende dos secciones (horizontal y vertical) centradas en la fovea, así como una cartografía macular. Una angio-OCT se realiza asimismo con la ayuda del dispositivo Optovue® para evaluar la malla capilar foveal sin inyección. La superficie de la zona avascular central (ZAC) se mide a continuación con la ayuda de las herramientas informáticas proporcionadas por el fabricante.

La medición estandarizada de la agudeza visual por la escala ETDRS internacionalmente reconocida y validada, es efectuada por un ortoptista (duración de 30 minutos aproximadamente). Esta medición se realiza en cada visita de los pacientes del estudio.

Como la angiografía con fluoresceína resulta a veces poco contributiva o difícil de interpretar, la evolución de la perfusión retiniana se evalúa no solo en angiografía (modificación de la superficie de la retina no perfundida y de la zona avascular central), sino también buscando la aparición de signos clínicos secundarios de la isquemia retiniana: abolición del reflejo pupilar aferente, dilatación de los vasos del iris, reperfusión del borde del iris, aparición de una neovascularización del iris, en el ángulo irido-corneal o pre-retiniano, o incluso aparición de un glaucoma neovascular.

Se realizan asimismo unas pruebas para comprender el mecanismo de acción de la HC en los capilares retinianos. En particular, se extraen los progenitores hematopoyéticos circulantes (2 tubos de 5 ml en EDTA) el D0 y después el M3 (S13) para los pacientes que tienen unas colonias eritroides endógenas en la inclusión. Las propiedades reológicas de los glóbulos rojos se analizan en un ectacitómetro LoRRca MaxSis Osmoscan, (Mechatronics) y un viscosímetro Brookfield.

Se estudian varias características: la viscosidad sanguínea, la agregación global de los glóbulos rojos en el plasma de los pacientes, pero también las características de estabilidad y deformabilidad membranaria.

4. Resultados

Tras el análisis de las pruebas oftálmicas descritas anteriormente, la tasa de éxito del tratamiento es proporcional al porcentaje de pacientes en los que no se ha observado ninguno de los siguientes eventos tres meses después del inicio del tratamiento:

- Aumento de la superficie de no perfusión periférica medida en angiografía de campo amplio en más de 30%.
- 5
- Aparición de signos indirectos de isquemia retiniana: reperfusión del borde del iris, rubeosa del iris, glaucoma neovascular, disminución del reflejo pupilar aferente,

Además, las pruebas sanguíneas son importantes para controlar la tolerancia hematológica del tratamiento.

10 Los resultados del estudio clínico siguientes muestran que es posible reducir el aumento de la superficie de no perfusión retiniana administrando por vía oral HC en las condiciones del estudio. Además, el tratamiento oral mediante HC a las dosis utilizadas resulta, de acuerdo con los estudios clínicos previos realizados con este tratamiento, muy poco tóxico.

15 Estudio clínico

El caso de un hombre de 60 años de edad, de origen caucásico, con antecedentes ya antiguos de enfermedad de los arañazos de gato y de erisipela de la pierna izquierda, sin factor de riesgo vascular y sin tratamiento crónico, que acudió a urgencias oftálmicas por metamorfopsias y un desenfoque visual del ojo izquierdo que persiste durante 24 horas, y que recibió el tratamiento de acuerdo con el protocolo presentado anteriormente, ha sido seguido como se describe a continuación.

20

El examen oftalmológico inicial del paciente revelaba una agudeza visual izquierda de 10/10f P2 y una presión intraocular de 15 mmHg, con, en el fondo de ojo, una hemioclusión inferior de la vena central de la retina, con dilatación y tortuosidad venosa, hemorragias y nódulos algodanosos.

25

Trece días después de su primera visita, el examen oftalmológico revelaba una agudeza visual del ojo izquierdo de 5/10f P2 y una presión intraocular de 16 mmHg. La tomografía de coherencia óptica (OCT) mostraba un edema macular y una hemorragia yuxta-foveal. Diecinueve días después de su primera visita (D-1 de tratamiento), la agudeza visual medida en la escala ETDRS era de 71 letras para el ojo izquierdo y 89 letras para el ojo derecho. La angiografía retiniana con fluoresceína confirmó el diagnóstico de OVCR edematoso al encontrar una desaceleración circulatoria en la semi-vena y la ausencia de zona de no perfusión. Una angiografía OCT permitió evaluar la superficie de la zona avascular central (ZAC) igual a 0,12 mm². El grosor central medio de la superficie retiniana era igual a 316 μm y el volumen macular medio a 6,12 mm³ (figuras 1 y 2, D-1).

30

35

El tratamiento mediante hidroxycarbamida se inició al día siguiente en forma de 1750 mg por día (20 mg/kg/día) de SIKLOS por vía oral.

40 Las visitas de seguimiento tuvieron lugar 13 días (S2/D15), 27 días (S4/M1) y 108 días (S13/M3) después del inicio del tratamiento. La hidroxycarbamida se detuvo durante 3 días (justo después de la visita de S4/M1) debido a una trombocitopenia a 60000/mm³, y después se reanudó a la dosis de 17,5 mg/kg/día. Se detuvo nuevamente 1 semana después durante 16 días debido a una tasa de hemoglobina reducida en más de 20% con respecto al nivel de hemoglobina antes del tratamiento, y después se reanudó a la dosis de 15 mg/Kg/día hasta la visita de S13/M3. La tolerancia clínica del tratamiento fue perfecta y las modificaciones en el recuento sanguíneo eran asintomáticas.

45

En la visita de S2, la agudeza visual (escala ETDRS) del ojo izquierdo se midió en 73 letras para el ojo izquierdo (figura 1). En el examen del fondo de ojo izquierdo se observaba una disminución de las hemorragias. La OCT mostró un grosor central medio de la retina de 300 μm y un volumen macular medio de 5,6 mm³.

50

En la visita de S4 después del inicio del tratamiento, la agudeza visual (escala ETDRS) del ojo izquierdo se midió en 77 letras para el ojo izquierdo (figura 1). En el examen del fondo de ojo izquierdo se observaba una disminución de las hemorragias, así como del calibre y de la tortuosidad venosa inferior (figura 2A). La OCT mostró un grosor central medio de la retina de 293 μm y un volumen macular medio de 5,48 mm³ (figura 1). La angiografía retiniana con fluoresceína encontraba una mejora de los tiempos circulatorios en la semi-vena inferior con la aparición de un colateral papilar y confirmaba la ausencia de territorio de no perfusión (figura 2A). En angiografía OCT, la superficie de la zona avascular central (ZAC) se evaluó en 0,10 mm² (figura 2B).

55

En la visita de S13 después del inicio del tratamiento, la agudeza visual izquierda se midió en 82 letras (ETDRS; figura 1). En el examen del fondo de ojo izquierdo, se observaba una desaparición de las hemorragias, un calibre venoso inferior casi normal y la presencia de una circulación colateral papilar (figura 2A). En OCT, el perfil macular era sustancialmente normal, con un volumen macular medio de 5,23 mm³ (figura 1). El grosor central medio de la retina era de 281 μm. La angiografía retiniana con fluoresceína encontró una normalización de los tiempos circulatorios en la semi-vena inferior y confirmó la ausencia de territorio de no perfusión (figura 2A). La angiografía OCT permitió evaluar la superficie de la zona avascular central (ZAC) igual a 0,09 mm² (figura 2B).

60

65

5 En conclusión, se observó en este paciente de 60 años de edad afectado de una hemo-oclusión venosa, en tratamiento con hidroxycarbamida, una mejora de la circulación en la semi-vena inferior, así como el desarrollo de una circulación de suplencia, la normalización del calibre venoso y FO con la desaparición de las hemorragias y la disminución del edema macular permitiendo una mejora de la agudeza visual (+11 letras ETDRS). Se observó asimismo una disminución del grosor central medio de la retina moderado (disminución de 35 μm), no siendo central el edema en este paciente. Significativamente, la retina periférica ha permanecido siempre bien perfundida durante el tratamiento y la superficie de la ZAC no ha sido modificada significativamente.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Hidroxicarbamida (HC) para su utilización con la finalidad de prevenir el aumento de la superficie de no perfusión capilar en un paciente que padece oclusión de vena central de la retina (OVCR), caracterizada por que su administración se efectúa por vía sistémica.
2. Hidroxicarbamida para su utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho paciente no padece un síndrome mieloproliferativo.
- 10 3. Hidroxicarbamida para su utilización según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que dicho paciente no padece drepanocitosis.
- 15 4. Hidroxicarbamida para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que dicho paciente es una persona de por lo menos 45 años de edad.
- 20 5. Hidroxicarbamida para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que los síntomas de la OVCR en dicho paciente aparecieron menos de un mes antes de dicha administración.
6. Hidroxicarbamida para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que una dosis de 20 mg/kg/día es administrada a dicho paciente.
7. Hidroxicarbamida para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que su administración se efectúa por vía oral.
- 25 8. Hidroxicarbamida para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que el aumento de la superficie de no perfusión capilar se mantiene inferior a 30%, preferentemente a 20%, aún más preferentemente a 10%.
- 30 9. Hidroxicarbamida para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que se evita una pérdida de la agudeza visual.
10. Hidroxicarbamida para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que el grosor macular disminuye en 100 μm tras 3 meses de tratamiento.

Figura 1

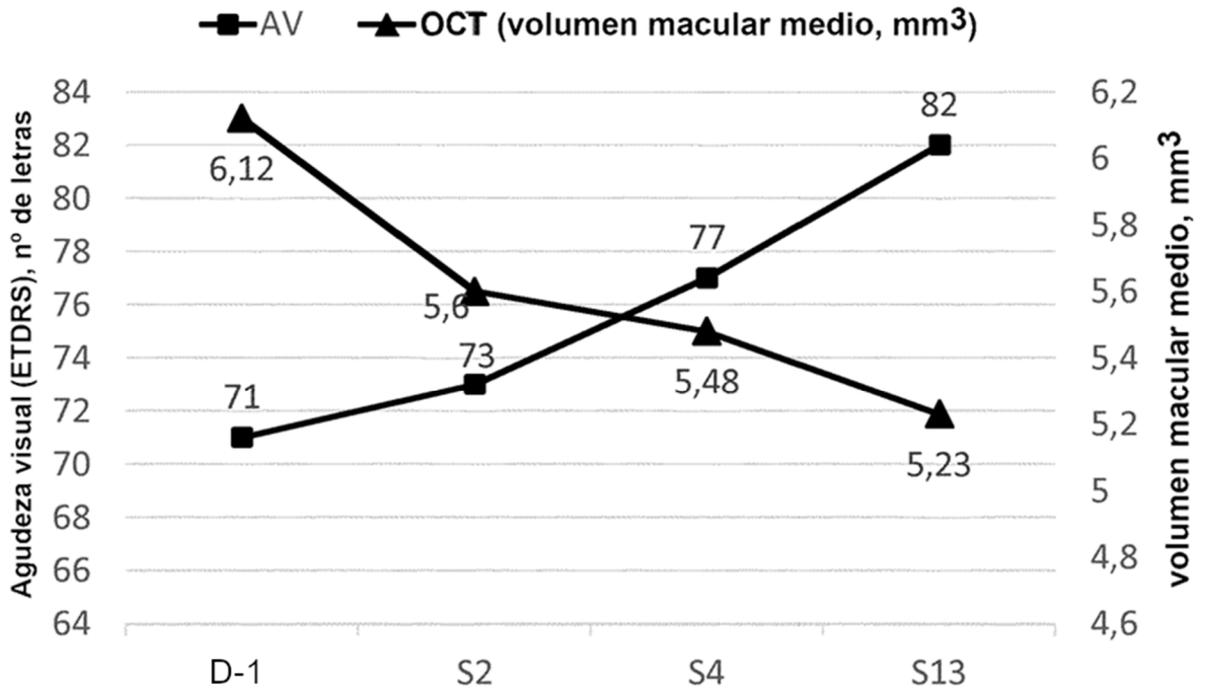
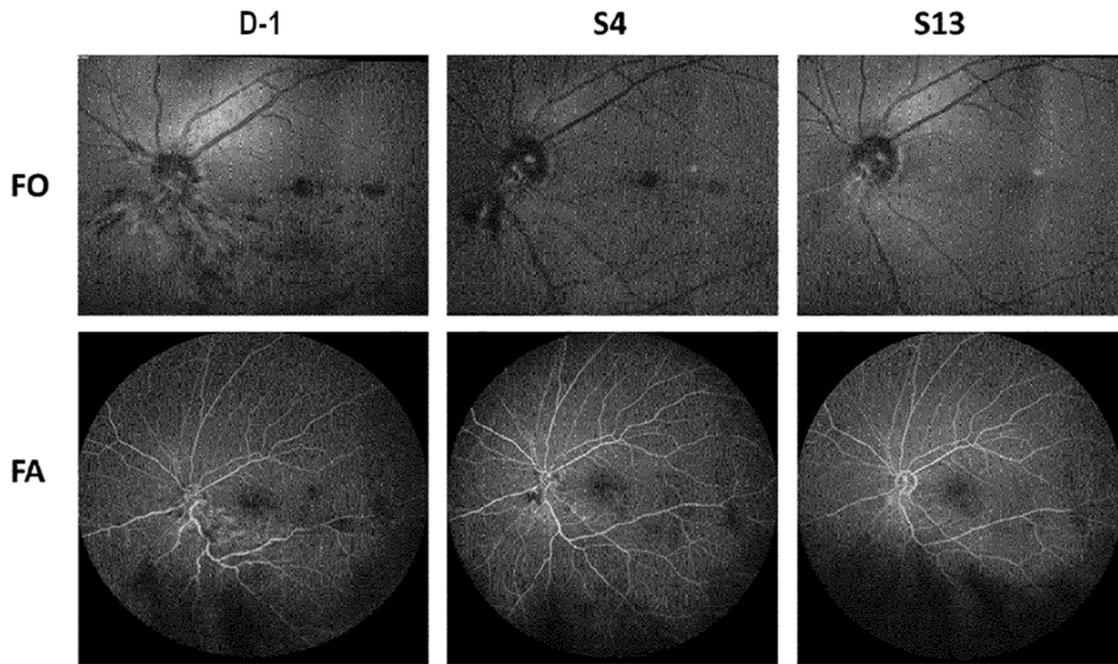


Figura 2

A



B

