

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 153**

51 Int. Cl.:

A61K 38/19 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

A61K 38/36 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2019** **PCT/JP2019/041814**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2020** **WO20085467**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2019** **E 19875343 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024** **EP 3881856**

54 Título: **Composición farmacéutica para tratar la anemia aplásica**

30 Prioridad:

26.10.2018 JP 2018202097

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2024

73 Titular/es:

KYOWA KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku
Tokyo 100-0004, JP

72 Inventor/es:

TSUJI YUKIE y
KODAMA MIYAKO

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 986 153 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

Composición farmacéutica para tratar la anemia aplásica

5 **Campo técnico****[Solicitud relacionada]**

10 La presente descripción se refiere al contenido tal como se divulga en la descripción de la solicitud de patente japonesa n.º 2018-202097 (presentada el 26 de octubre de 2018), que es un documento de prioridad de la presente solicitud.

[Campo técnico]

15 La presente invención se refiere a romiplostim para tratar la anemia aplásica tal como se reivindica.

Antecedentes de la técnica

20 La anemia aplásica (AA) es una enfermedad caracterizada por una reducción del número de todos los glóbulos sanguíneos en la sangre periférica (pancitopenia) y una disminución de la densidad celular de la médula ósea (hipoplasia). Los síntomas subjetivos de la AA incluyen síntomas de anemia tales como disnea durante el esfuerzo, palpitaciones y mareo, fiebre debida a infección y tendencia a hemorragias tales como equimosis subcutáneas, ulorragia y epistaxis. Los hallazgos objetivos incluyen palidez facial, conjuntiva palpebral similar a anemia, hemorragia subcutánea y ulorragia. La AA puede ser mortal debido a la transición a síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mielógena aguda (LMA), a una tendencia a hemorragias o a una infección. En Japón, se designó como una enfermedad resistente al tratamiento designada por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar en 1972.

30 El tratamiento de la AA incluye terapia de apoyo tal como transfusión de plaquetas y glóbulos rojos, administración de factores hematopoyéticos tales como factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), y terapia inmunosupresora, terapia con esteroides anabolizantes, trasplante de células madre hematopoyéticas como tratamientos que tienen como objetivo el restablecimiento de la función hematopoyética. Puesto que el pronóstico y la política de tratamiento difieren en gran medida dependiendo de la gravedad de la AA, las pautas de tratamiento se indican según la gravedad.

35 En las pautas de tratamiento en Japón, se recomienda iniciar el tratamiento con ciclosporina (ciclosporina A; CsA) para pacientes con AA en estadios 1 a 2a (de leve a moderada sin necesidad de transfusión) (excepto para pacientes con un recuento de plaquetas de 100000/ μ l o más y que tienen sólo anemia y un recuento de neutrófilos disminuido), y examinar sus efectos. La respuesta al tratamiento con ciclosporina aparece a las 8 semanas a más tardar. Si no se observa un aumento del recuento de plaquetas o recuento de reticulocitos en el plazo de 8 semanas después del tratamiento, se seleccionará un tratamiento apropiado tal como el uso combinado de inmunoglobulina antitímocitos humanos (ATG) o eltrombopag (EPAG) dependiendo del progreso de la citopenia, la necesidad de transfusión, la presencia o ausencia de síntomas subjetivos, etc.

45 Para pacientes con AA en estadios 2b a 5 (de moderada que requiere transfusión a la más grave), el trasplante de células madre hematopoyéticas es el tratamiento principal para pacientes que tienen un donante hermano de HLA compatible que son menores de 40 años. Para pacientes para los que no está indicado el trasplante y pacientes que tienen 40 años o más, se realiza principalmente el tratamiento mediante terapia inmunosupresora tal como ATG y CsA y se considera necesario el uso combinado de EPAG.

50 Sin embargo, con el trasplante de células madre hematopoyéticas, la muerte relacionada con el trasplante aparece en entre el 10 y el 20 % de los pacientes, y con la terapia inmunosupresora, entre aproximadamente el 5 y el 10 % de los supervivientes a largo plazo pasan a padecer síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia mielógena aguda (LMA) a pesar de la respuesta al tratamiento. La tasa de respuesta de la terapia inmunosupresora es de entre aproximadamente el 33 y el 57 %. Por tanto, para los pacientes que son resistentes a la terapia inmunosupresora, para los que no está indicada la terapia inmunosupresora, se proporciona una terapia de apoyo centrada en la transfusión o administración de factores hematopoyéticos para prolongar la vida. Si el grado de anemia o trombocitopenia es grave, se realiza una transfusión si los síntomas clínicos asociados con la misma son moderados o mayores, pero es necesario minimizar la transfusión para evitar el riesgo de infecciones desconocidas, la expresión de resistencia a la transfusión de plaquetas debida a la producción de anticuerpos anti-HLA y el rechazo durante el trasplante de células madre hematopoyéticas. El G-CSF se administra a pacientes con recuentos de neutrófilos de 500/ μ l o menos que presentan un alto riesgo de infecciones graves, pero el efecto es temporal.

65 Aunque se esperaba que los resultados del tratamiento mejorasen mediante el uso combinado de EPAG en pacientes con AA grave resistentes a la terapia inmunosupresora, hubo pacientes que no respondieron ni siquiera cuando se usó EPAG en pacientes con AA japoneses no tratados con ATG en los datos de ensayo clínico de EPAG. Además, en la práctica clínica, también puede haber pacientes para los que la administración de EPAG es una preocupación, tales como pacientes con un trastorno hepático y pacientes ancianos que no pueden mantener el cumplimiento de la

medicación debido a preparaciones administradas por vía oral. Por tanto, hay pacientes para los no puede esperarse que sea eficaz ni siquiera la terapia farmacológica que tiene como objetivo restablecer la función hematopoyética por EPAG, y se necesita un tratamiento seguro y más eficaz.

Romiplostim es un agente de factor estimulante hematopoyético de plaquetas que se une a c-Mpl, que es un receptor para la trombopoyetina (TPO) endógena para potenciar la producción plaquetaria (documento de patente 1). Después de haberse aprobado en Australia en julio de 2008 como fármaco para "trombocitopenia en adultos con púrpura trombocitopénica inmunitaria (idiopática) (PTI) crónica", romiplostim se ha aprobado en más de 60 países y se fabrica y comercializa con los nombres comerciales tales como Romiplate (R).

c-Mpl se expresa no sólo en células precursoras megacariocíticas, sino también en células precursoras/madre hematopoyéticas más indiferenciadas en la médula ósea, y se ha sugerido que la TPO fomenta la producción de glóbulos sanguíneos de múltiples linajes mediante la activación de c-Mpl. Por tanto, se espera que romiplostim sea eficaz en la AA, y se ha iniciado el desarrollo clínico dirigido a pacientes adultos con AA. En 2014 se inició un ensayo clínico de fase II (F2) de romiplostim dirigido a pacientes con AA resistentes a la terapia inmunosupresora (documento no de patente 1), y en 2016 se inició un ensayo clínico de fase II/III (F2/3) (documento no de patente 2). En estos ensayos clínicos, romiplostim se administró por vía subcutánea una vez a la semana, y se verificó la eficacia del fármaco usando la respuesta plaquetaria, eritroide y neutrófila, la disminución progresiva de la transfusión de plaquetas, etc., como indicadores y se encontró que una dosis inicial de 10 µg/kg era la más eficaz.

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

Documento de patente 1: WO 2000/024770

Bibliografía no de patentes

Documento no de patente 1: Lee *et al.*, "Efficacy and Safety of Romiplostim in Patients with Aplastic Anemia Refractory to Immunosuppressive Therapy: 1-Year Interim Analysis of Phase 2 Clinical Trial" Blood (2016) 128:3910

Documento no de patente 2: Lee *et al.*, "Hematologic Response to Romiplostim Treatment Is Associated with Stimulation of Primitive Stem/Progenitor Cells and Stromal Cells in Patients with Aplastic Anemia Refractory to Immunosuppressive Therapy: A 2-Year Interim Explorator Analysis of a Phase 2 Clinical Trial" Blood (2017) 130:1167

Sumario de la invención

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar romiplostim para su uso en un método eficaz para tratar la anemia aplásica tal como se reivindica.

Solución al problema

Como resultado de estudios intensivos, los inventores han descubierto que puede obtenerse una alta eficacia y seguridad en el tratamiento de la anemia aplásica mediante la administración de romiplostim a una dosis y administración específicas, y completaron la presente invención.

La presente invención se expone en las reivindicaciones.

Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, puede lograrse una alta eficacia del fármaco en el tratamiento con romiplostim en pacientes con anemia aplásica que no responden a inmunosupresores.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 indica la transición de los recuentos de plaquetas en F2 y F2/3. En el gráfico, la línea inferior de color claro indica el valor promedio para el grupo que comienza a 10 µg/kg (N=10) en el ensayo de F2 (KR001) y la línea superior de color oscuro indica el valor promedio para todos los casos (N=31) del ensayo de F2/3 (531-002). Las barras de error indican las desviaciones estándar. El eje horizontal indica el número de semanas desde el inicio de la administración y el eje vertical indica el recuento de plaquetas.

[Figura 2] La figura 2 indica la transición de los niveles de hemoglobina en F2 y F2/3. En el gráfico, la línea inferior de color claro indica el valor promedio para el grupo que comienza a 10 µg/kg (N=10) en el ensayo de F2 (KR001) y la línea superior de color oscuro indica el valor promedio para todos los casos (N=31) del ensayo de F2/3 (531-002). Las

barras de error indican las desviaciones estándar. El eje horizontal indica el número de semanas desde el inicio de la administración y el eje vertical indica el nivel de hemoglobina.

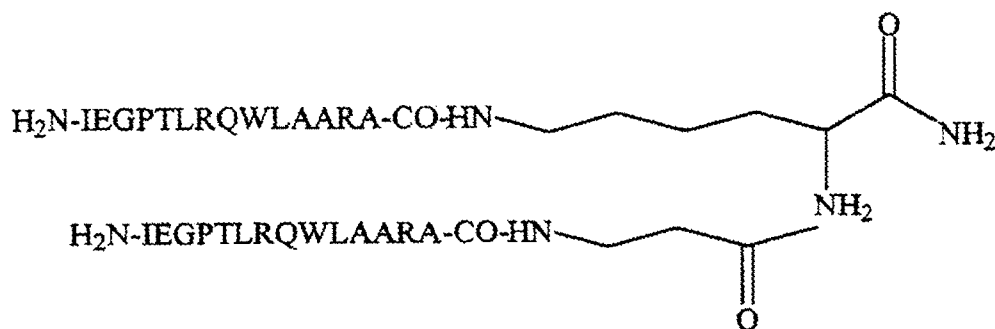
[Figura 3] La figura 3 indica la transición de los niveles de neutrófilos en F2 y F2/3. En el gráfico, la línea inferior de color claro indica el valor promedio para el grupo que comienza a 10 µg/kg (N=10) en el ensayo de F2 (KR001) y la línea superior de color oscuro indica el valor promedio para todos los casos (N=31) del ensayo de F2/3 (531-002). Las barras de error indican las desviaciones estándar. El eje horizontal indica el número de semanas desde el inicio de la administración y el eje vertical indica el recuento de neutrófilos.

Descripción de realizaciones

"Romiplostim"

Romiplostim es una proteína de fusión modificada genéticamente que tiene un peso molecular de aproximadamente 59 kDa y es un dímero compuesto por dos moléculas subunitarias que consisten en 269 residuos de aminoácidos (SEQ ID NO: 1). Los aminoácidos 2 a 228 de los 269 aminoácidos del monómero constituyen un dominio Fc de IgG1 humana, y los aminoácidos 229 a 269 constituyen un péptido que contiene una secuencia de unión al receptor de trombopoyetina humana (c-Mpl). En romiplostim, las cadenas sencillas a las que están unidos una cadena peptídica que contiene dos dominios de unión a c-Mpl y el extremo C-terminal del dominio Fc de IgG1 humana están unidas por un enlace disulfuro para formar un dímero.

[Fórmula 1]



C2634H4086N722O790S18

PM: 59085

Romiplostim tiene actividad productora de plaquetas y/o actividad productora de megacariocitos. Romiplostim actúa como una preparación de factor estimulante hematopoyético de plaquetas uniéndose a c-Mpl, que es un receptor para la trombopoyetina (TPO) endógena y que potencia la producción plaquetaria. La TPO es un factor estimulante hematopoyético de megacariocitos/plaquetas humano y se clonó en 1994. Se cree que romiplostim fomenta la proliferación y diferenciación celulares en el proceso desde células precursoras de médula ósea hasta megacariocitos y como resultado aumenta el número de plaquetas (a continuación en el presente documento también denominadas PLT), uniéndose a c-Mpl y activándolo.

En la presente invención, el método para producir romiplostim no está particularmente limitado siempre que sea farmacéuticamente aceptable.

"Anemia aplásica"

La anemia aplásica (AA) es una enfermedad caracterizada por una reducción del número de todos los glóbulos sanguíneos en la sangre periférica (pancitopenia) y una disminución de la densidad celular de la médula ósea (hipoplasia). De hecho, se diagnostica como AA excluyendo otras enfermedades con conceptos más claros, que tienen características similares. Sin embargo, puede decirse que la esencia de la enfermedad es "un estado en el que las células madre hematopoyéticas están disminuyendo continuamente, incluso aunque no haya efecto de fármacos que muestren toxicidad en la médula ósea".

Para diagnosticar la AA, es necesario observar anemia, una tendencia a hemorragias y algunas veces fiebre como hallazgos clínicos, y cumplir al menos dos de estos tres puntos: concentración de hemoglobina (Hb) menor de 10 g/dl, menos de 1500 neutrófilos/µl y menos de 100000 plaquetas/µl. Además, se diagnostica como AA si pueden descartarse enfermedades que provocan citopenia, hipoplasia de la médula ósea y otras pancitopenias, pero la diferenciación del SMD puede ser a veces difícil.

La AA se divide en AA congénita y AA adquirida según la causa. La AA congénita más frecuente es la anemia de Fanconi, que es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva y se caracteriza por deformidades esqueléticas, baja estatura y malformaciones tales como disfunción gonadal, además de hipoplasia de médula ósea. Además, la AA adquirida incluye formas idiopáticas (primarias), formas secundarias provocadas por diversos fármacos y exposición a radiación/sustancias químicas tales como benceno, y formas especiales asociadas con el inicio después de la hepatitis y hemoglobinuria paroxística nocturna. La mayoría de las AA adquiridas se consideran idiopáticas (primarias) en Japón.

El tratamiento de la AA incluye terapia de apoyo tal como transfusión de plaquetas y glóbulos rojos, administración de factores hematopoyéticos tales como G-CSF, y terapia inmunosupresora, terapia con esteroides anabolizantes y trasplante de células madre hematopoyéticas como tratamientos que tienen como objetivo el restablecimiento de la función hematopoyética. Puesto que el pronóstico y la política de tratamiento difieren en gran medida dependiendo de la gravedad de la AA, las pautas de tratamiento se indican según la gravedad. Tal como se ha descrito anteriormente, se recomienda el tratamiento con CsA para pacientes con AA en estadios 1 a 2a (leve a moderada sin necesidad de transfusión), y se usa ATC o EPAG en combinación según corresponda. Para pacientes con AA en estadios 2b a 5 (de moderada que requiere transfusión a la más grave), se considera el trasplante de células madre hematopoyéticas o la terapia inmunosupresora o una combinación de terapia inmunosupresora y EPAG. Para pacientes que son resistentes a la terapia inmunosupresora, o para los que no está indicada la terapia inmunosupresora, se adopta una terapia de apoyo centrada en la transfusión y los factores hematopoyéticos.

“Composición farmacéutica divulgada en el presente documento”

La “composición farmacéutica para tratar la anemia aplásica, que comprende romiplostim como principio activo” divulgada en el presente documento (a continuación en el presente documento denominada “la composición farmacéutica divulgada en el presente documento”) se administra por vía subcutánea (inyección subcutánea) a pacientes con AA mediante administración intravenosa (también denominada inyección intravenosa) o mediante infusión por goteo intravenoso (también denominada inyección por goteo intravenoso o infusión por goteo).

La composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende uno o más portadores, aditivos, agentes de ajuste del pH y similares farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de aditivos incluyen agentes de tonicidad, tampones, solubilizadores y conservantes.

Un agente de tonicidad no está particularmente limitado, y los ejemplos del mismo incluyen cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, fructosa, glucosa y D-manitol.

Los ejemplos de tampones incluyen una composición que comprende dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, fosfato de trisodio, dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato de disodio, citrato de sodio y citrato de sodio hidratado.

Los ejemplos de solubilizadores incluyen etanol, etilendiamina, ácido cáprico, ácido L-glutámico, L-lisina, óxido de calcio, óxido de magnesio, sesquioleato de sorbitano, D-sorbitol, amida del ácido nicotínico, propilenglicol, polisorbato 80 y lauromacrogol (9 O.E.).

Los ejemplos de conservantes incluyen fenol, edetato de sodio, cloruro de benzalconio, clorocresol, clorobutanol, salicilato de sodio, para-hidroxibenzoato de etilo y para-hidroxibenzoato de butilo.

Los ejemplos de agentes de ajuste del pH incluyen ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, glicina, ácido succínico, ácido fosfórico, fosfato, ácido acético, ácido tartárico y meglumina.

La forma de la composición farmacéutica divulgada en el presente documento no está particularmente limitada, y puede ser una preparación lista para su uso para administración subcutánea o puede ser una preparación preparada cuando sea necesario diluyendo o disolviendo romiplostim liofilizado en un disolvente para inyección tal como agua.

La composición farmacéutica divulgada en el presente documento se proporciona llenando un recipiente de vidrio, un recipiente de plástico, y similares. La forma del recipiente no está particularmente limitada, y los ejemplos del mismo incluyen viales, jeringas, bolsas y botellas.

Un ejemplo preferible de la composición farmacéutica divulgada en el presente documento es una preparación en polvo obtenida liofilizando romiplostim con aditivos farmacológicamente aceptables según un método convencional. Los ejemplos específicos de tal composición farmacéutica incluyen Romiplate (R). Romiplate (R) es un producto secado por congelación de romiplostim que contiene D-manitol, sacarosa refinada, L-histidina, polisorbato 20 y ácido clorhídrico diluido como aditivos y se usa disolviéndolo según corresponda en agua para inyección antes de la administración.

“Dosificación y administración de la composición farmacéutica divulgada en el presente documento”

La composición farmacéutica divulgada en el presente documento se administra por vía subcutánea una vez a la semana a una dosis fija de 10 µg/kg/semana de romiplostim durante 4 semanas desde el inicio de la administración, y se aumenta o disminuye según corresponda según el estado del paciente y según las reivindicaciones desde la semana 5.

En una primera realización, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento se administra de modo que romiplostim se administra a 10 µg/kg/semana durante 4 semanas desde el inicio de la administración, y se administra a más de 15 µg/kg/semana y un máximo de 20 µg/kg/semana desde la semana 5.

En una segunda realización, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento se administra de modo que romiplostim se administra a 10 µg/kg/semana durante 4 semanas desde el inicio de la administración, se administra a 15 µg/kg/semana desde la semana 5 hasta la semana 8, y se administra a un máximo de 20 µg/kg/semana desde la semana 9, y se mantiene la misma dosis durante 4 semanas o más después de un cambio de dosis.

En una tercera realización, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento se administra de modo que romiplostim se administra a 10 µg/kg/semana durante 4 semanas desde el inicio de la administración, se administra a 15 µg/kg/semana desde la semana 5 hasta la semana 8, y se administra a 20 µg/kg/semana desde la semana 9 hasta la semana 12, y se mantiene la misma dosis durante 4 semanas o más después de un cambio de dosis.

En una cuarta realización, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento se administra de modo que romiplostim se administra a 10 µg/kg/semana durante 4 semanas desde el inicio de la administración, y se administra a 15 ó 20 µg/kg/semana desde la semana 5, y se mantiene la misma dosis durante 4 semanas o más después de un cambio de dosis.

En una quinta realización, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento se administra de modo que romiplostim se administra a 10 µg/kg/semana durante 4 semanas desde el inicio de la administración, y se administra con un incremento de dosis de romiplostim desde la semana 5 que es de 5 µg/kg/semana. Preferiblemente, se mantiene la misma dosis durante 4 semanas o más después de un cambio de dosis.

Preferiblemente, se mantiene la misma dosis durante 4 semanas o más después del cambio de dosis.

Preferentemente, el incremento de dosis de romiplostim desde la semana 5 es de 5 µg/kg/semana.

Para una administración segura, los recuentos de plaquetas se miden al comienzo del uso de la composición farmacéutica divulgada en el presente documento y en el momento del ajuste de la dosis, preferiblemente una vez a la semana. Incluso si se mantiene la dosis, es preferible medir el recuento de plaquetas aproximadamente una vez cada 4 semanas.

La dosis de romiplostim puede aumentarse o disminuirse según corresponda dentro de un intervalo que no exceda de 5 µg/kg. Por ejemplo, la dosis se aumenta cuando no se observa respuesta plaquetaria (cuando el recuento de plaquetas ha aumentado en 20.000/µl o más, o cuando el recuento de plaquetas es de 10.000/µl o más y ha aumentado en un 100 % o más desde el nivel inicial, o cuando los pacientes no dependen de la transfusión de plaquetas durante 8 semanas consecutivas) ni siquiera si se administra continuamente la misma dosis durante 4 semanas, y cuando se considera que no hay problema de seguridad.

Para el ajuste de la dosis, es preferible usar la dosis mínima necesaria para el tratamiento, mientras se hace referencia a la tabla a continuación.

[Tabla 1]

Recuento de plaquetas	Método de ajuste
De 200.000/µl a 400.000/µl	Disminución de la dosis
Más de 400.000/µl	Interrupción. Después de la interrupción, si el recuento de plaquetas ha disminuido hasta 200.000/µl, en principio, la dosis se disminuye en 5 µg/kg desde la dosis antes de la interrupción y se reanuda la administración. Cuando la dosis antes de la interrupción es de 5 µg/kg o menos, si el recuento de plaquetas ha disminuido hasta 50.000/µl, se reanuda la administración a la misma dosis que antes de la interrupción.

Cuando la mejora de los linajes de glóbulos sanguíneos (por ejemplo, recuento de plaquetas superior a 50.000/ μ l bajo independencia de transfusión, concentración de hemoglobina superior a 10 g/dl bajo independencia de transfusión, y recuento de neutrófilos superior a 1.000/ μ l) dura 8 semanas o más, es preferible reducir la composición farmacéutica divulgada en el presente documento dentro de un intervalo que no exceda de 5 μ g/kg de romiplostim. Por ejemplo, si la mejora de los tres linajes se mantiene durante 4 semanas con la dosis reducida, la dosis de romiplostim se disminuye adicionalmente dentro de un intervalo que no exceda de 5 μ g/kg, y la reducción de la dosis se considera cada 4 semanas después de eso. Además, es preferible interrumpir si la mejora de los tres linajes se mantiene durante 4 semanas con una dosis de menos de 5 μ g/kg de romiplostim. Si se observa el deterioro de cualquiera de los 3 glóbulos sanguíneos durante la interrupción, puede reanudarse el tratamiento con la dosis antes de la interrupción. Si no se observa respuesta plaquetaria ni siquiera si se administra una dosis máxima de 20 μ g/kg/semana durante 8 semanas consecutivas, se toman las medidas apropiadas, tales como detener la administración.

La dosis y administración según la presente invención tienen un corto periodo de dosis fija (la dosis puede aumentarse en fase temprana), un gran intervalo de aumento (la dosis puede aumentarse de una sola vez) y puede alcanzar la dosis máxima en fase temprana. Mediante la administración de romiplostim según la dosis y administración de la presente invención, puede obtenerse una alta eficacia del fármaco (aumento de plaquetas, nivel de hemoglobina y/o nivel de neutrófilos, o respuesta de los tres linajes), y el efecto continúa incluso después de alcanzar la dosis máxima. Por tanto, según la presente invención, se logra un excelente efecto de mejora incluso en pacientes con AA que son resistentes a la terapia inmunosupresora o para los que no está indicada la terapia inmunosupresora.

Ejemplos

La presente invención se describirá específicamente mediante los siguientes ejemplos, pero estos ejemplos son meramente ejemplos ilustrativos de la presente invención y no limitan el alcance de la presente invención. En los siguientes ejemplos, se usó Romiplate (R) como preparación de romiplostim, y este es un ejemplo de la composición farmacéutica que comprende romiplostim como principio activo.

[Ejemplo 1]

Ensayo clínico de fase II (F2)

Se realizó un estudio de búsqueda de dosis comparativo de grupos paralelos aleatorizado sin enmascaramiento (ensayo de F2) según el siguiente protocolo, dirigido a sujetos con anemia aplásica que son resistentes a la terapia inmunosupresora (a continuación en el presente documento también denominados sujetos).

Periodo de administración

- Periodo de dosis fija (periodo de evaluación de la dosis inicial): semanas 1 a 8

Se administró romiplostim a una dosis de 1 μ g/kg, 3 μ g/kg, 6 μ g/kg o 10 μ g/kg una vez a la semana durante 8 semanas.

La dosis inicial se mantuvo durante este periodo, y no se realizó ajuste de la dosis, excepto cuando se cumplieron los criterios para la interrupción en el punto 3) a continuación.

- Periodo de prolongación: semanas 9 a 52

La dosis inicial para el periodo de prolongación se decidió para cada paciente basándose en los datos de eficacia y seguridad del periodo de dosis fija (periodo de evaluación de la dosis inicial). Si un sujeto no muestra una respuesta plaquetaria en la semana 9, la dosis se aumentó en un nivel según la tabla de ajuste de la dosis (periodo de prolongación). Si no hay disponible ninguna medición de plaquetas debido a la transfusión de plaquetas, entonces se consideró que la respuesta plaquetaria de esa semana no tenía respuesta.

Método para ajustar la dosis y administración (semanas 9 a 52)

1) Aumento de la dosis

Durante el periodo de prolongación, se permitió el aumento de la dosis en un nivel según la tabla de ajuste de la dosis (periodo de prolongación). Después de aumentar la dosis, si un sujeto no muestra una respuesta plaquetaria ni siquiera después de 4 semanas de administración de romiplostim, se permitió aumentar la dosis en un nivel, siendo la dosis más alta de 20 μ g/kg. La necesidad y el momento del aumento de la dosis después de administrar la misma dosis continuamente durante 4 semanas lo decidió un médico basándose en los datos de seguridad y eficacia del fármaco para cada sujeto.

2) Ajuste de la dosis

Si un sujeto mostraba una respuesta plaquetaria, la dosis se aumentó o disminuyó en un nivel según la “tabla de ajuste de la dosis (periodo de prolongación)” (tabla 2) y se ajustó a una dosis apropiada, a criterio de un médico para mantener la respuesta plaquetaria mientras se hace referencia a los datos de eficacia y seguridad de cada sujeto. La dosis más alta se estableció en 20 µg/kg.

[Tabla 2]

Tabla de ajuste de la dosis (periodo de prolongación)

Dosis de romiplostim
1 µg/kg
3 µg/kg
6 µg/kg
10 µg/kg
13 µg/kg
16 µg/kg
20 µg/kg

3) Criterios para la interrupción y reanudación

Si el recuento de plaquetas excedía de $400 \times 10^9/l$, el tratamiento se interrumpió temporalmente. Cuando el recuento de plaquetas disminuyó hasta por debajo de $200 \times 10^9/l$, se reanudó la administración a una dosis reducida en un nivel desde la dosis antes de la interrupción, según la tabla de ajuste de la dosis (tabla 2). Una vez que el recuento de plaquetas disminuyó hasta $50 \times 10^9/l$ o menos a esa dosis, la dosificación se cambió a la dosis interrumpida temporalmente.

Si el recuento de plaquetas excedía de $200 \times 10^9/l$, la dosis se disminuyó en un nivel, según la tabla de ajuste de la dosis (tabla 2). Si la dosis interrumpida temporalmente era de 1 µg/kg, cuando se reanudaba la administración, se estableció la dosis en 1 µg/kg.

Aparte de los motivos anteriores, el médico puede reducir la dosis en cualquier momento si surgían preocupaciones de seguridad.

Criterios para la respuesta de los tres linajes

Se estableció el criterio de valoración principal en la proporción de sujetos que lograron una respuesta plaquetaria en la semana 9, y se establecieron los criterios de valoración secundarios principales en la proporción de sujetos que lograron una respuesta plaquetaria, el tiempo hasta la respuesta plaquetaria, la proporción de sujetos que se volvieron independientes de la transfusión de plaquetas, y la proporción de sujetos que lograron una respuesta eritroide y/o una respuesta neutrófila. Se definieron estos indicadores de evaluación de la siguiente manera.

Lograr una respuesta de los tres linajes o una respuesta positiva de los tres linajes se define como lograr una respuesta plaquetaria, una respuesta eritroide y una respuesta neutrófila juntas.

Definición de indicadores de evaluación

◆ Respuesta plaquetaria: cuando se aplica cualquiera de los siguientes

- el recuento de plaquetas ha aumentado en $20 \times 10^9/l$ o más por encima del nivel inicial (el nivel antes del inicio de la administración de romiplostim)

- el recuento de plaquetas es de $10 \times 10^9/l$ o más, y ha aumentado en un 100 % o más desde el nivel inicial

Sin embargo, el resultado de la evaluación para sujetos en el plazo de los 7 días después de la transfusión de plaquetas se estableció como “sin respuesta”.

◆ Respuesta eritroide: cuando se aplica cualquiera de los siguientes

- la concentración de hemoglobina ha aumentado en 1,5 g/dl o más por encima del nivel inicial sin transfusión de glóbulos rojos en sujetos con una concentración de hemoglobina de menos de 9,0 g/dl antes de la administración de romiplostim

- la unidad de transfusión se ha reducido en 4 unidades o más durante 8 semanas consecutivas en comparación con el requisito de transfusión de glóbulos rojos en las 8 semanas antes de la administración de romiplostim

5 Sin embargo, el resultado de la evaluación para sujetos en el plazo de los 28 días después de la transfusión de glóbulos rojos se estableció como "sin respuesta".

◆ Respuesta neutrófila: cuando se aplica cualquiera de los siguientes

10 - el recuento de neutrófilos ha aumentado en un 100 % o más con respecto al nivel inicial en sujetos con un recuento de neutrófilos de menos de $0,5 \times 10^9/l$ antes de la administración de romiplostim

- el recuento de neutrófilos ha aumentado en $0,5 \times 10^9/l$ o más con respecto al nivel inicial en sujetos con un recuento de neutrófilos de menos de $1,0 \times 10^9/l$ antes de la administración de romiplostim

15 Sin embargo, el resultado de la evaluación para sujetos en el plazo de los 7 días después de la administración de G-CSF se estableció como "sin respuesta".

◆ Independencia de la transfusión

20 Se logra un periodo libre de transfusión de plaquetas o transfusión de glóbulos rojos de al menos 8 semanas consecutivas en sujetos que recibieron transfusión de plaquetas o transfusión de glóbulos rojos como pretratamiento 8 semanas antes de la administración de romiplostim.

25 Resultados

En la tabla 4 y las figuras 1 a 3 se muestran los resultados del ensayo de F2, junto con los resultados del ensayo de F2/3 del ejemplo 2.

30 Se inició la administración subcutánea una vez a la semana a cualquier dosis de 1, 3, 6 ó $10 \mu g/kg$, y no se observó ajuste de la dosis (aumento o disminución) durante el periodo de dosis fija (periodo de evaluación de la dosis inicial) hasta la semana 8. La proporción de sujetos que mostraron una respuesta plaquetaria en la semana 9, que era el criterio de valoración principal de la eficacia, aumentó con el aumento de la dosis, y fue del 0 % en los grupos de 1 y $3 \mu g/kg$, del 33,3 % en el grupo de $6 \mu g/kg$ y del 70,0 % en el grupo de $10 \mu g/kg$. Además, la proporción de sujetos que mostraron una respuesta eritroide y/o una respuesta neutrófila durante el periodo de evaluación de la dosis inicial también aumentó con el aumento de la dosis, y fue del 14,3 % en el grupo de $1 \mu g/kg$, del 57,1 % en el grupo de $3 \mu g/kg$, del 55,6 % en el grupo de $6 \mu g/kg$ y del 70,0 % en el grupo de $10 \mu g/kg$. A partir de los resultados anteriores, se encontró que los $10 \mu g/kg$ lograron una respuesta plaquetaria, una respuesta eritroide y/o una respuesta neutrófila significativas durante el periodo de evaluación de la dosis inicial y se estableció como la dosis de inicio del tratamiento del ensayo clínico de fase II/III (F2/3) descrito más adelante.

[Ejemplo 2]

Ensayo clínico de fase II/III (F2/3)

45 Se realizó un ensayo clínico de fase II/III de ajuste de la dosis intraindividual sin enmascaramiento mixto internacional según el siguiente protocolo, dirigido a sujetos con anemia aplásica que eran resistentes a la terapia inmunosupresora o para los que no está indicada la terapia inmunosupresora.

50 Periodo de administración (semanas 1 a 52)

Se administra romiplostim por vía subcutánea una vez a la semana según lo siguiente.

- Periodo de dosis fija (semanas 1 a 4)

55 Se establece la dosis inicial en $10 \mu g/kg$, y se fijó la dosis entre las semanas 1 y 4.

- Periodo de prolongación (semanas 5 a 52)

60 Desde la semana 5, puede ajustarse la dosis según el siguiente ajuste de la dosis.

Ajuste de la dosis

1) Aumento de la dosis

65

Si un sujeto no muestra una respuesta plaquetaria durante 4 semanas consecutivas, se aumentó la dosis en un nivel según la tabla de ajuste de la dosis (tabla 3). Sin embargo, incluso si un sujeto no muestra una respuesta plaquetaria, si hubiera preocupaciones sobre la expresión de acontecimientos adversos, deterioro, o similares, la dosis del fármaco de estudio puede mantenerse a criterio de un médico.

Además, incluso si un sujeto muestra una respuesta plaquetaria, si el médico lo consideraba necesario, se permitió aumentar la dosis en un nivel cada 4 semanas.

[Tabla 3]

Tabla de ajuste de la dosis

Dosis de romiplostim
5 µg/kg
10 µg/kg
15 µg/kg
20 µg/kg

2) Disminución e interrupción de la dosis

A una dosis de 10 a 20 µg/kg, si se administró la misma dosis durante 8 semanas consecutivas o más y, durante este periodo, se mantuvieron todos los siguientes valores de los tres linajes durante 8 semanas sin transfusión, se disminuyó la dosis en un nivel según la tabla de ajuste de la dosis (tabla 3). Además, si se administró la dosis disminuida durante 4 semanas consecutivas y, durante este periodo, se mantuvieron todos los siguientes valores de los tres linajes sin transfusión, se disminuyó adicionalmente la dosis en un nivel según la tabla de ajuste de la dosis (tabla 3).

Además, a una dosis de 5 µg/kg, si se administró la misma dosis durante 4 semanas consecutivas o más y, durante este periodo, se satisficieron todos los siguientes valores de los tres linajes durante 4 semanas sin transfusión, se interrumpió romiplostim.

Sin embargo, durante el periodo de administración prolongada, si el médico consideró que no podían mantenerse los siguientes valores de los tres linajes debido a la disminución o interrupción de la dosis, se permitió posponer la disminución o interrupción de la dosis.

- Recuento de plaquetas: $>50 \times 10^9/l$

- Concentración de hemoglobina: $>10,0 \text{ g/dl}$

- Recuento de neutrófilos: $>1 \times 10^9/l$

3) Criterios para volver a aumentar la dosis y reanudar la administración

Mientras se disminuía progresivamente, si cualquiera del recuento de plaquetas, la concentración de hemoglobina o el recuento de neutrófilos disminuía hasta los siguientes valores, se detuvo la disminución progresiva y se aumentó la dosis en un nivel según la tabla de ajuste de la dosis (tabla 3). Mientras se interrumpía, si cualquiera del recuento de plaquetas, la concentración de hemoglobina o el recuento de neutrófilos disminuía hasta los siguientes valores, se reanudó la administración a 5 µg/kg.

- Recuento de plaquetas: $<30 \times 10^9/l$

- Concentración de hemoglobina: $<9,0 \text{ g/dl}$

- Recuento de neutrófilos: $<0,5 \times 10^9/l$

4) Criterios para el mantenimiento de la dosis

Mientras se disminuye progresivamente, si un sujeto no cumple los criterios para disminuir progresivamente o volver a aumentar la dosis, se mantuvo estable la dosis y se continuó la administración.

Criterios para la respuesta de los tres linajes

◆ Respuesta plaquetaria: cuando se satisface cualquiera de los siguientes

- el recuento de plaquetas ha aumentado en $20 \times 10^9/l$ o más por encima del nivel inicial

- el recuento de plaquetas es de $10 \times 10^9/l$ o más, y ha aumentado en un 100 % o más desde el nivel inicial

- no se ha realizado ninguna transfusión de plaquetas durante 8 semanas consecutivas en sujetos que recibieron transfusión de plaquetas como pretratamiento en las 8 semanas antes de la primera administración

◆ Respuesta eritroide: cuando se satisface cualquiera de los siguientes

- la concentración de hemoglobina ha aumentado en 1,5 g/dl o más sin transfusión de glóbulos rojos en sujetos con una concentración de hemoglobina de nivel inicial de menos de 9,0 g/dl

- el volumen de transfusión ha disminuido de manera acumulada en 800 ml o más durante 8 semanas consecutivas en sujetos que recibieron transfusión de glóbulos rojos como pretratamiento en las 8 semanas antes de la primera administración

◆ Respuesta neutrófila: cuando se satisface cualquiera de los siguientes

- en sujetos con un recuento de neutrófilos de nivel inicial de menos de $0,5 \times 10^9/l$, el recuento de neutrófilos ha aumentado en un 100 % o más desde el nivel inicial

- en sujetos con un recuento de neutrófilos de nivel inicial de menos de $1 \times 10^9/l$, el recuento de neutrófilos ha aumentado en $0,5 \times 10^9/l$ o más con respecto al nivel inicial

Lograr una respuesta de los tres linajes o una respuesta positiva de los tres linajes se define como lograr una respuesta plaquetaria, una respuesta eritroide y una respuesta neutrófila juntas.

◆ Independencia de la transfusión

Se logra un periodo libre de transfusión de plaquetas o transfusión de glóbulos rojos de al menos 8 semanas consecutivas en sujetos que recibieron transfusión de plaquetas o transfusión de glóbulos rojos como pretratamiento en las 8 semanas antes de la administración de romiplostim.

Resultados

En la tabla 4 y las figuras 1 a 3 se muestran los resultados del ensayo de F2/3, junto con los resultados del ensayo de F2 del ejemplo 1.

[Tabla 4]

Proporción de sujetos que muestran respuesta de los tres linajes en F2 (grupo de $10 \mu\text{g/kg}$) y todos los casos en F2/3

	Semana 27	Semana 53
F2 (grupo de $10 \mu\text{g/kg}$)	0 % (0/10 sujetos)	10,0 % (1/10 sujetos)
F2/3	25,8 % (8/31 sujetos)	38,7 % (12/31 sujetos)

La proporción de sujetos que mostraron respuesta hematológica (ya sea respuesta plaquetaria, respuesta eritroide o respuesta neutrófila) en la semana 27 fue del 83,9 % en total. A partir de los resultados del presente estudio, quedó claro que podría obtenerse una respuesta hematológica significativa (respuesta plaquetaria, respuesta eritroide y/o respuesta neutrófila) iniciando la administración subcutánea semanal de romiplostim a $10 \mu\text{g/kg}$ a pacientes con AA que son resistentes a la terapia inmunosupresora que incluye ATG o para los que no está indicada la terapia inmunosupresora, y luego ajustando la dosis de romiplostim según corresponda a de 5 a $20 \mu\text{g/kg}$, con respuesta plaquetaria y recuento de plaquetas y acontecimientos adversos como indicadores.

Discusión

En el ensayo de F2/3, el incremento de la dosis es mayor ($5 \mu\text{g/kg}$ frente a de 3 a $4 \mu\text{g/kg}$) y el periodo de dosis fija inicial es más corto (4 semanas frente a 8 semanas) en comparación con el ensayo de F2. Además, el periodo hasta la dosis máxima de $20 \mu\text{g/kg}$ también es corto (al menos 9 semanas frente a 17 semanas).

La proporción de pacientes con una respuesta positiva de los tres linajes fue mayor en el ensayo de F2/3 (31 sujetos en total) que en 10 sujetos del grupo que inició con la dosis inicial de $10 \mu\text{g/kg}$ en el ensayo de F2 (a continuación en el presente documento también denominado F2 (grupo de $10 \mu\text{g/kg}$)) tanto en la semana 27 como en la semana 53.

La proporción aumentó adicionalmente desde la semana 27 hasta la semana 53. Se considera que la diferencia en la eficacia del fármaco entre F2 y F2/3 se basa en las diferencias en la duración del periodo de dosis fija y el método de ajuste de la dosis. Se encontró que se muestra una fuerte eficacia del fármaco en comparación con los métodos de administración conocidos, y que la eficacia del fármaco se mantiene incluso después de un año, aumentando la dosis inicial de 10 µg/kg a 20 µg/kg en un corto periodo de tiempo según el método de administración del ensayo de F2/3. Además, incluso desde la semana 17, cuando la dosis pudo aumentarse hasta 20 µg/kg en F2 (grupo de 10 µg/kg), se observó la diferencia en la eficacia del fármaco con respecto al grupo de F2/3 durante un tiempo prolongado. Cuando se consideró la transición de plaquetas, nivel de hemoglobina y nivel de neutrófilos en la figura 1 a la figura 3, el grupo de F2/3 fue superior al de F2 (grupo de 10 µg/kg) de manera continua hasta la semana 53 para cualquiera del recuento de plaquetas (figura 1), el nivel de hemoglobina (figura 2) y el recuento de neutrófilos (figura 3).

Es posible alcanzar la dosis máxima en fase temprana estableciendo el periodo de dosis fija (10 µg/kg) en 4 semanas, luego ajustando la dosis en un incremento de dosis de 5 µg/kg/semana según la dosis y administración del ensayo de F2/3. Según esta dosis y administración, puede lograrse una alta eficacia del fármaco (aumento de plaquetas, nivel de hemoglobina y/o nivel de neutrófilos), y el efecto continúa incluso después de alcanzar la dosis máxima. Como resultado, puede esperarse un excelente efecto de mejora incluso en pacientes con AA que son resistentes a la terapia inmunosupresora o para los que no está indicada la terapia inmunosupresora.

Aplicabilidad industrial

Según la presente invención, puede lograrse una alta eficacia del fármaco en el tratamiento de la anemia aplásica con romiplostim; y puede proporcionarse un tratamiento eficaz para pacientes con anemia aplásica para los que no se obtuvo un efecto suficiente con un tratamiento convencional tal como terapia inmunosupresora.

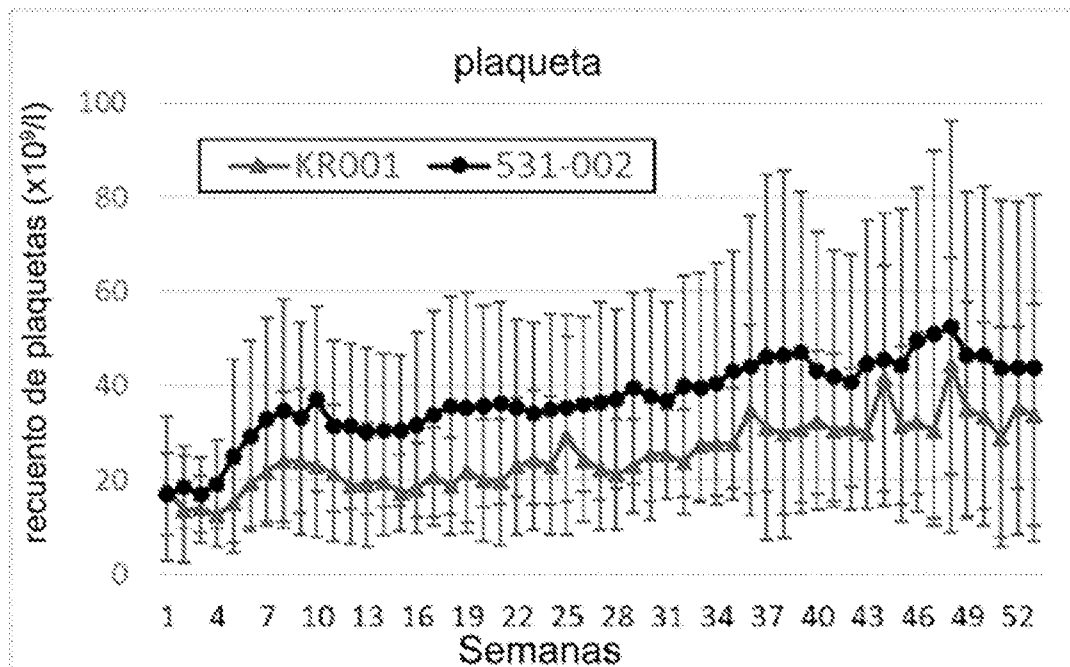
Texto libre de la lista de secuencias

SEQ ID NO: 1: análogo de proteína de fusión de trombopoyetina

REIVINDICACIONES

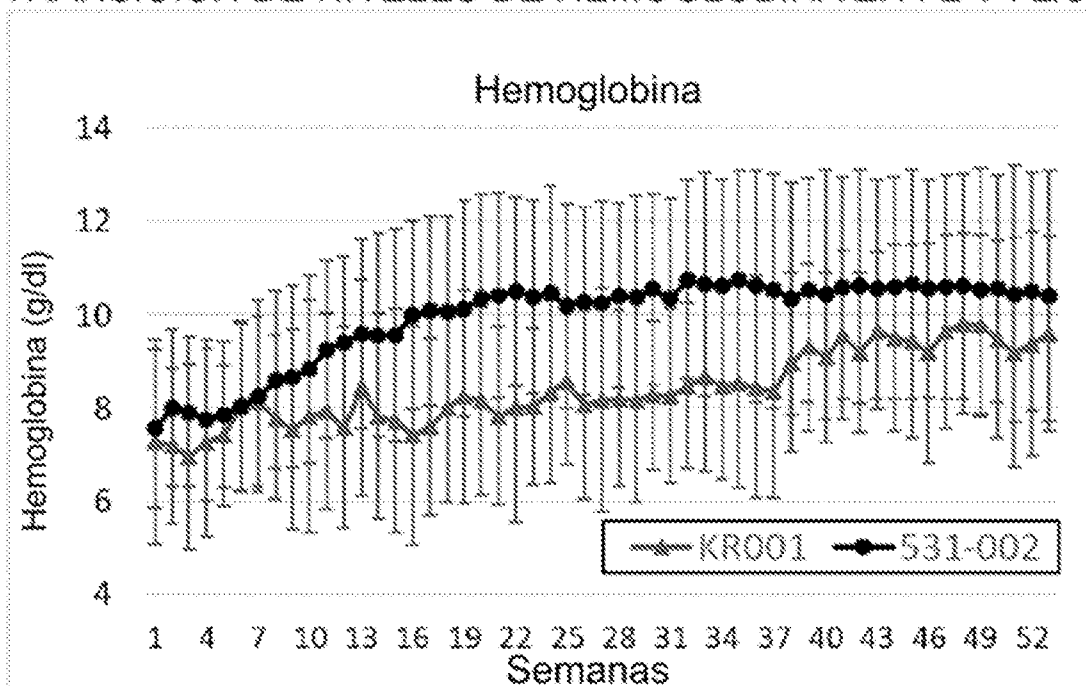
1. Romiplostim para su uso en el tratamiento de anemia aplásica, en el que romiplostim se administra por vía subcutánea una vez a la semana, y
5 en el que romiplostim se administra a 10 µg/kg/semana durante 4 semanas desde el inicio de la administración, y se administra a más de 10 µg/kg/semana y un máximo de 20 µg/kg/semana desde la semana 5, en el que:
10 (A)
(i) romiplostim se administra a 15 µg/kg/semana desde la semana 5 hasta la semana 8 y se administra a un máximo de 20 µg/kg/semana desde la semana 9, y en el que se mantiene la misma dosis durante 4 semanas o más después de un cambio de dosis, o
15 (ii) romiplostim se administra a 15 ó 20 µg/kg/semana desde la semana 5, y en el que se mantiene la misma dosis durante 4 semanas o más después de un cambio de dosis; y/o
20 (B) un incremento de dosis de romiplostim desde la semana 5 es de 5 µg/kg.
2. Romiplostim para su uso según la reivindicación 1(B), en el que se mantiene la misma dosis durante 4 semanas o más después de un cambio de dosis.
3. Romiplostim para su uso en el tratamiento de anemia aplásica, en el que romiplostim se administra por vía subcutánea una vez a la semana, y
25 en el que romiplostim se administra a 10 µg/kg/semana durante 4 semanas desde el inicio de la administración, y un incremento de dosis de romiplostim desde la semana 5 es de 5 µg/kg.
4. Romiplostim para su uso según la reivindicación 3, en el que se mantiene la misma dosis durante 4 semanas o más después de un cambio de dosis.
30

FIG. 1
TRANSICIÓN DE RECUENTOS DE PLAQUETAS EN F2 Y F2/3



GRUPO DE 10 $\mu g/kg$ (N=10) DE ENSAYO DE F2 (KR001), TODOS LOS CASOS (N=31) DE ENSAYO DE F2/3 (531-002)

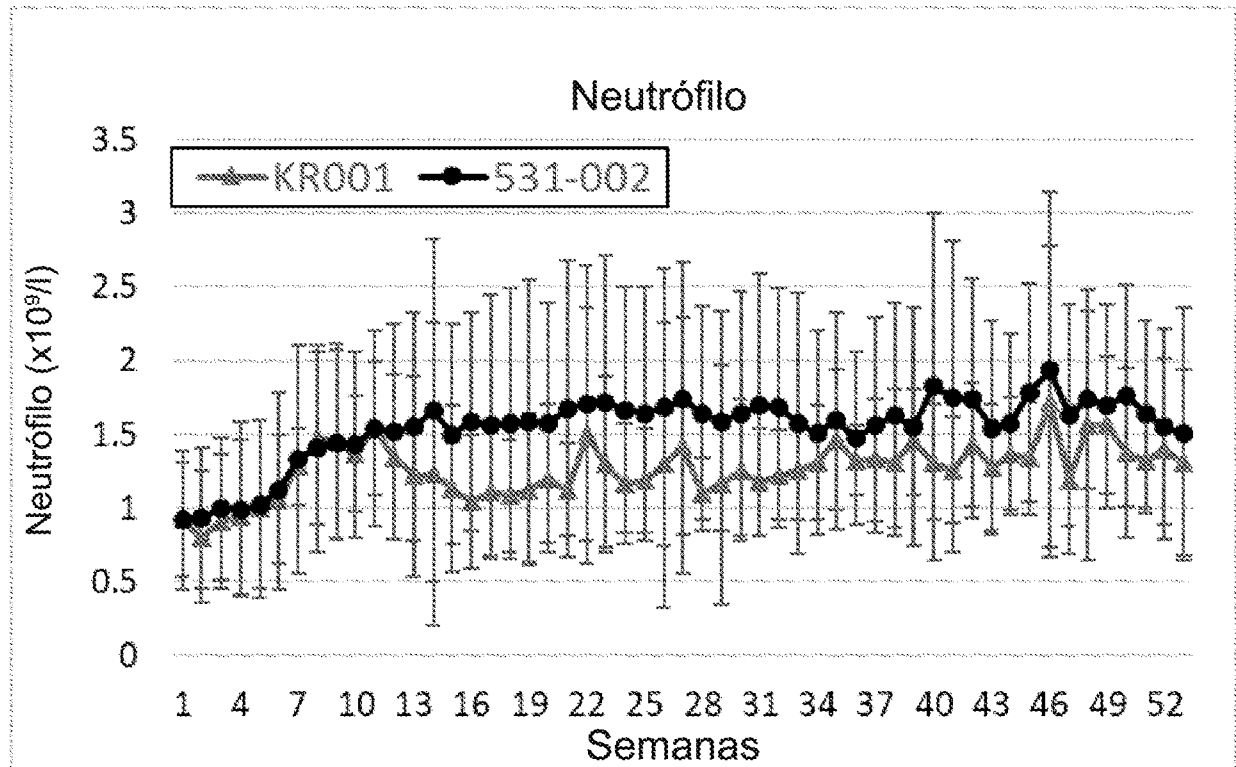
FIG. 2
TRANSICIÓN DE NIVELES DE HEMOGLOBINA EN F2 Y F2/3



GRUPO DE 10 $\mu g/kg$ (N=10) DE ENSAYO DE F2 (KR001), TODOS LOS CASOS (N=31) DE ENSAYO DE F2/3 (531-002)

FIG. 3

TRANSICIÓN DE NIVELES DE NEUTRÓFILOS EN F2 Y F2/3



GRUPO DE 10 $\mu g/kg$ (N=10) DE ENSAYO DE F2 (KR001), TODOS LOS CASOS (N=31) DE ENSAYO DE F2/3 (531-002)