

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 957 112**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2020 PCT/EP2020/075332**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2021 WO21048280**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2020 E 20785440 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2023 EP 3864053**

54 Título: **Tratamiento del RMS mediante cambio de terapia**

30 Prioridad:

11.09.2019 EP 19196789

30.01.2020 EP 20154736

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

11.01.2024

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

RAMANATHAN, KRISHNAN;

HAERING, DIETER ADRIAN;

BAGGER, MORTEN;

MERSCHHEMKE, MARTIN;

ZIEHN, MARINA y

PINGILI, RATNAKAR

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 957 112 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

Tratamiento del RMS mediante cambio de terapia

5 CAMPO

10 [0001] La presente invención se refiere al anticuerpo monoclonal anti-CD20 ofatumumab para su uso en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple recurrente, en el que ofatumumab se utiliza en un paciente que había sido tratado con una terapia modificadora de la enfermedad distinta de ofatumumab, en el que la terapia modificadora de la enfermedad anterior es fingolimod.

FONDO

15 [0002] La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad crónica inmunomediada del sistema nervioso central caracterizada por inflamación, desmielinización y destrucción axonal/neuronal, que en última instancia conduce a una discapacidad grave. Aunque la enfermedad no tiene cura, existen diversas terapias modificadoras de la enfermedad (DMT) que suelen ralentizar su progresión.

20 [0003] La DMT incluye la administración de un fármaco modificador de la enfermedad (DMD). Algunos ejemplos de fármacos aprobados para el tratamiento de la MS son el acetato de glatiramer, el ocrelizumab, la cladribina, el fingolimod, el natalizumab, la teriflunomida, la mitoxantrona o el dimetilfumarato (DMF).

25 [0004] Si bien estas DMT suelen reducir significativamente las tasas de recaída y la actividad de la enfermedad por MRI y, por lo tanto, retrasan el tiempo hasta el empeoramiento de la discapacidad, generalmente pueden asociarse eventos adversos (graves) con cada uno de estos DMT. Por ejemplo, el natalizumab puede aumentar el riesgo de una infección oportunista mortal (es decir, leucoencefalopatía multifocal progresiva o PMI). Fingolimod puede asociarse a riesgos de seguridad relacionados con S 1P, por ejemplo, bradiarritmias al inicio del tratamiento, edema macular, hipertensión y elevaciones de las transaminasas hepáticas.

30 [0005] Dado que los fármacos existentes para el tratamiento de la MS tienen riesgos asociados, sigue siendo necesario identificar formas de reducir, minimizar o superar estos riesgos. En particular, sigue siendo necesario abordar estos y otros riesgos que surgen cuando los pacientes interrumpen un tratamiento anterior, por ejemplo, cuando los pacientes pasan de una terapia modificadora de la enfermedad (DMT) anterior, como fingolimod o DMF, a otro DMT.

35 [0006] Esto se debe a que el tratamiento de la esclerosis múltiple (MS) puede abarcar décadas y, por lo tanto, a menudo surge la necesidad de realizar cambios en el plan de tratamiento para adaptarse a las circunstancias cambiantes. El cambio de fármacos, o la interrupción total de los agentes inmunomoduladores, puede dejar a los pacientes vulnerables a una recaída o a la progresión de la enfermedad. En algunos casos, se observa una actividad grave de la enfermedad de la MS desde el punto de vista clínico y de la MRI tras la retirada del tratamiento. Cuando esta actividad de la enfermedad es desproporcionada con respecto al patrón observado antes del inicio del tratamiento, se dice que los pacientes han experimentado un rebote.

45 [0007] La planificación del embarazo es un motivo frecuente de interrupción de la DMT. Las DMT se han asociado a defectos congénitos en estudios con animales, por lo que se recomienda suspender el fingolimod antes de la concepción.

50 [0008] Varios de los fármacos aprobados para la MS están implicados en el rebote, es decir, en una reactivación grave de la enfermedad tras la retirada de la DMT que supera el valor basal del paciente antes de la DMT. Por ejemplo, el problema del rebote se discute para natalizumab y fingolimod (Barry B. et al.: Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations. *Neurol Ther* (2019) 8:241-250). Por lo tanto, es necesario reducir, minimizar o superar el riesgo de rebote tras la interrupción de las DMT como natalizumab o fingolimod.

55 [0009] Dado que, además, se han notificado casos de rebote en pacientes que mostraron enfermedad resistente bajo tratamiento con una DMT como fingolimod, es necesario mejorar las estrategias de tratamiento para pacientes con avance de la enfermedad.

60 [0010] Por lo tanto, el problema subyacente a la presente invención es proporcionar estrategias de tratamiento mejoradas para los pacientes con MS que necesitan una optimización del tratamiento. Por ejemplo, la MS es remitente-recurrente (RRMS) y el tratamiento a optimizar es una DMT. Las razones para optimizar el tratamiento pueden incluir efectos adversos, fracaso del tratamiento, enfermedad resistente, progresión de la enfermedad, comorbilidades, acontecimientos del ciclo vital como el embarazo y la lactancia, y/o evolución de las preferencias del paciente.

[0011] Como consecuencia, cualquier interrupción o cambio en el tratamiento, como cuando se cambia de terapia, deja al paciente con MS activa vulnerable a las recaídas.

65 [0012] Entre las razones para interrumpir o cambiar el tratamiento se incluyen los efectos adversos, el fracaso del tratamiento, la progresión de la enfermedad, las comorbilidades, los acontecimientos del ciclo vital como el embarazo y la

lactancia, y la evolución de las preferencias del paciente. Dado que se han descrito episodios de rebote fulminante de la MS parecidos al síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) con la retirada del tratamiento en la MS, es importante que el clínico sea consciente de las circunstancias que ponen a los pacientes en riesgo de una reactivación grave de la enfermedad.

5

[0013] Por lo tanto, existe la necesidad de reducir o minimizar esta vulnerabilidad si se interrumpe o cambia el tratamiento.

10

[0014] A pesar de la necesidad existente ilustrada anteriormente, no se dispone de recomendaciones fiables basadas en la evidencia sobre la transición exitosa entre DMTs. El riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario al cambiar de fármacos con efectos inmunitarios como fingolimod o DMF debe tenerse en cuenta y sopesarse frente al riesgo de actividad de rebote o recurrente de la enfermedad.

15

[0015] En la técnica, la depleción de células B con rituximab u ocrelizumab ha sido sugerida como una estrategia de tratamiento para manejar las recaídas y el rebote después del cese de DMT. En particular, se ha sugerido rituximab como estrategia de tratamiento para controlar el rebote tras el cese de fingolimod. En una serie publicada por Hatcher et al., sin embargo, un caso presentó empeoramiento clínico 1 día después de la infusión de rituximab (Hatcher et al., Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment, *JAMA Neurol.* 2016;73(7):790-4.). Otros dos casos presentaron lesiones persistentes con realce de Gd a pesar del tratamiento con esteroides y rituximab.

20

[0016] En un informe separado, se observó que dos pacientes con enfermedad de rebote tras el cese de fingolimod presentaban empeoramiento clínico y nuevas lesiones de MRI con realce de Gd 1 semana después del inicio de ocrelizumab (Schmidt S, Schulten T., Severe rebound after cessation of fingolimod treated with ocrelizumab with coincidental transient aggravation: report of two cases. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1-6.). Dos pacientes mostraron una progresión significativa de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) tras la administración de ocrelizumab a pesar de la reconstitución inmunitaria más de 3 meses después de la retirada de fingolimod. Esto se muestra para uno de los pacientes en la Fig.1.

25

[0017] Ambos pacientes con RRMS muy activa mostraron enfermedad resistente bajo tratamiento con fingolimod, lo que hizo necesaria la optimización del tratamiento, y posteriormente desarrollaron características clínicas y de MRI de rebote grave tras el cese del fingolimod. El rebote en ambos pacientes se produjo tan pronto como 4-6 semanas después de la interrupción de fingolimod. Schmidt y Schulten sugirieron que el rebote podría explicarse por la liberación de células T TH17 atrapadas en los órganos linfoides secundarios que invaden el sistema nervioso central. Los datos farmacodinámicos mostraron una rápida recuperación de los recuentos de linfocitos a partir de varios días después de la interrupción del tratamiento. Dado que el ocrelizumab agota los linfocitos pre-B y los linfocitos B maduros y de memoria, altera las señales reguladoras transmitidas por los linfocitos B. Por ejemplo, los linfocitos B producen IL-10 reguladora que inhibe la diferenciación de los linfocitos patógenos Th1 y Th17 y secretan IL-35, 14, 15, una citocina reguladora recientemente descubierta de importancia crítica durante los ataques autoinmunes. Las células B reguladoras también segregan TGF- β . Dada la función reguladora de ciertos subconjuntos de células B, parece plausible que la eliminación de estas células B del sistema inmunitario periférico, incluso varias semanas después del cese del tratamiento con fingolimod, pudiera haber contribuido al deterioro secundario en ambos pacientes.

30

35

40

[0018] Por lo tanto, teniendo en cuenta el estado de la técnica, la depleción de células B no ha surgido como una vía prometedoras para el tratamiento de las recaídas y el rebote después del cese de DMT (por ejemplo, natalizumab o fingolimod).

45

[0019] Bar-Or, A. et al. (Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology.* 2018 May 15;90(20):e1805-e1814) se refiere al estudio MIRROR, que evalúa los efectos dosis-respuesta de ofatumumab subcutáneo en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

50

[0020] Kappos, L. et al. (Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: baseline characteristics of two pivotal phase 3 trials (ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II) P965. *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 24, n° 2 supp, 9 de octubre de 2018, páginas 526-527) proporciona las características basales de los pacientes inscritos en los dos ensayos clínicos de fase 3 ASCLEPIOS I y II de ofatumumab para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente (RMS).

55

Sorensen, P.S. et al. (Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology.* 2014 Feb 18;82(7):573-81) se refiere a un estudio de fase 2 que evalúa la seguridad y eficacia de ofatumumab en la esclerosis múltiple remitente-recurrente.

60

Alvarez, E. et al. (P1246 Evaluating the tolerability and safety profile of switching from rituximab to ocrelizumab: infusion related reactions in relapsing forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 3, n° 24, 1 de octubre de 2018, páginas 530-737) se refiere a un estudio que evalúa la tolerabilidad y el perfil de seguridad del cambio de rituximab a ocrelizumab. En particular, se evaluó la seguridad, incluida la frecuencia y gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (IRR).

RESUMEN DE LA INVENCION

65

[0021] Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento o diagnóstico in vivo se refiere a los compuestos,

composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia o para diagnóstico in vivo.

[0022] A pesar de esta enseñanza lejos en el arte anterior, la presente invención sorprendentemente proporciona una estrategia de tratamiento que reduce eficazmente el riesgo de reactivación de la enfermedad, las recaídas y el rebote mediante la administración de otro agente de agotamiento de células B. En particular, se ha encontrado completamente sorprendente que el agotamiento de células B con ofatumumab proporciona una estrategia de tratamiento potente y eficaz para manejar las recaídas graves y el rebote después de la interrupción de DMT (es decir, fingolimod). Esta estrategia de tratamiento es más eficaz cuando la terapia con ofatumumab se inicia en un plazo de 0 a 6 meses.

[0023] Como se mencionó anteriormente, existe la necesidad de reducir, minimizar o superar el riesgo de rebote después de la interrupción de DMTs como natalizumab o fingolimod. La presente invención, tal como se define en la reivindicación 1, satisface sorprendentemente esta necesidad.

[0024] Aunque los modos de acción de natalizumab y fingolimod son distintos, la estrategia "antitráfico" que comparten tanto natalizumab como fingolimod reduce la entrada de linfocitos en el CNS, y puede ayudar a explicar por qué puede producirse un fenómeno de rebote cuando se suspenden estos fármacos. Aunque se necesitan más estudios, fingolimod tiene un modo de acción más complejo que una simple función antitráfico, probablemente aumentando los procesos beneficiosos al tiempo que previene los procesos desventajosos dentro del sistema inmunitario. En un pequeño estudio analítico de la expresión del ARN mensajero en células CD4+ de sangre periférica, por ejemplo, el tratamiento con fingolimod se asoció a una alteración de los niveles de transcripción de 890 genes diferentes. Muchos de estos genes afectan a la secreción de citocinas, la expresión de receptores tipo Toll y moléculas de adhesión celular que pueden estar implicadas en las funciones de las células T que suprimen la inflamación y la autoinmunidad. Sorprendentemente, se ha descubierto que ofatumumab reduce dicho fenómeno de rebote, aunque no parece afectar directamente a los procesos que se cree que causan el rebote.

[0025] Inesperadamente, ofatumumab tiene el potencial de reducir el riesgo de rebote en pacientes con actividad de enfermedad resistente mientras reciben fingolimod u otro DMT diferente de ofatumumab.

[0026] Sin estar limitado por la teoría, se cree que ofatumumab ahorra señales reguladoras (por ejemplo, transmitidas por células B), tal vez incluso (un subconjunto de) células T o B reguladoras per se. Así lo demuestran Theil et al., 2019, Imaging Mass Cytometry and Single-Cell Genomics Reveals Differential Depletion and Repletion of B-Cell Populations Following Ofatumumab Treatment in Cynomolgus Monkeys. *Frontiers in Immunology* (2019), Volume 10: 1-11. Por lo tanto, es plausible que la administración de ofatumumab tras el cese de un tratamiento con una DMT, como el tratamiento con fingolimod, reduzca significativamente el riesgo de un deterioro secundario (por ejemplo, rebote tras actividad de enfermedad resistente).

[0027] En conjunto, el rebote después de la interrupción de la DMT (por ejemplo, interrupción de fingolimod) puede agravarse por el inicio del tratamiento con otro DMT como ocrelizumab. Por lo tanto, la aplicación secuencial de fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores potentes puede tener trampas y consecuencias indeseables. En particular, ocrelizumab puede complicar la recuperación del rebote tras el cese de fingolimod. Por lo tanto, ha sido totalmente sorprendente que ofatumumab no dé lugar a tales complicaciones o, al menos, reduzca significativamente el riesgo de las mismas.

[0028] La retirada experimental de fingolimod dio lugar a una sobreexpresión de los receptores linfocíticos S1P1 que provocó la salida de linfocitos de los ganglios linfáticos y un aumento de la gravedad de los síntomas de recaída. La retirada de fingolimod también podría provocar una sobreexpresión astrocítica de S1P1 y una respuesta inflamatoria descendente, posiblemente mediada por la activación de NF- κ B y la liberación de citoquinas inflamatorias y óxido nítrico. Dado que la sobreexpresión de S1P y/o su receptor también podría desempeñar un papel en la etiología de la enfermedad resistente, es plausible que ofatumumab sea adecuado para tratar tanto la enfermedad resistente como los síndromes de recaída, como los que se producen como consecuencia de fenómenos de rebote.

[0029] Además, ha sido completamente sorprendente que la depleción de células B con ofatumumab proporcione una estrategia eficaz para evitar los riesgos indeseables de la terapia con DMT en mujeres embarazadas o antes del embarazo.

[0030] Por lo tanto, un objeto de la presente invención es ofatumumab para su uso en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple recurrente, en el que ofatumumab se utiliza en un paciente que ha sido tratado con una terapia modificadora de la enfermedad (DMT) distinta de ofatumumab, en el que la terapia modificadora de la enfermedad anterior es fingolimod, en el que la administración de ofatumumab se inicia en un plazo de 0-6 meses después de interrumpir la terapia modificadora de la enfermedad anterior. A continuación se define la DMT. Todas las realizaciones preferidas que se ilustran a continuación también son válidas para el uso de la invención.

[0031] Se divulga además en el presente documento un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple recurrente, en el que el método comprende la administración de ofatumumab a un paciente que padece esclerosis múltiple recurrente, habiendo tomado dicho paciente una terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab.

[0032] En el presente documento se describe además el ofatumumab para producir un medicamento para el tratamiento o la prevención de la esclerosis múltiple recurrente, en el que el medicamento se utiliza en un paciente que ha sido tratado con una terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0033] Según la presente invención, el tratamiento modificador de la enfermedad distinto del ofatumumab es una DMT anterior, en particular fingolimod. Esto significa, según la invención, que el paciente pasa de una DMT anterior, es decir, fingolimod, a ofatumumab. En otras palabras, la invención se refiere a ofatumumab para su uso en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple recidivante, en el que ofatumumab se utiliza en un paciente en transición de una terapia modificadora de la enfermedad, en el que la terapia modificadora de la enfermedad anterior es fingolimod.

10

[0034] En una realización de la invención, ofatumumab no se administra a pacientes que tienen una infección activa por HBV.

15

[0035] Según la invención, la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab se interrumpe antes de iniciar la administración de ofatumumab. En particular, la administración de ofatumumab se inicia entre 0 y 6 meses después de interrumpir el tratamiento anterior modificador de la enfermedad.

20

[0036] En una realización preferida de la invención, la administración de ofatumumab se inicia antes de que se haya alcanzado en el paciente la semivida del fármaco utilizado en la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab.

25

[0037] En una realización preferida de la presente invención, la terapia con ofatumumab se inicia inmediatamente después de la interrupción de una DMT anterior (es decir, fingolimod). En este contexto, inmediatamente significa una semana, preferiblemente tres días, más preferiblemente dos días, más preferiblemente un día, más preferiblemente dentro de las 12 horas siguientes a la interrupción de una DMT anterior (es decir, fingolimod).

30

[0038] Se divulga además en el presente documento que la terapia con ofatumumab se inicia antes de la interrupción de una DMT anterior (como acetato de glatiramer, ocrelizumab, cladribina, fingolimod, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona o dimetil fumarato). Por ejemplo, la DMT anterior puede continuarse hasta que se haya administrado un régimen de dosis de ataque de ofatumumab. Un régimen de dosis de ataque puede comprender inyecciones subcutáneas (c.s.) de 20 mg de ofatumumab en el día 1, día 7 y día 14 del régimen de dosificación; alternativamente, un régimen de dosis de ataque puede comprender inyecciones c.s. de 20 mg de ofatumumab en el día 0, día 7 y día 14 del régimen de dosificación.

35

[0039] En el presente documento se describe además que la terapia con ofatumumab y una DMT anterior (como acetato de glatiramer, ocrelizumab, cladribina, fingolimod, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona o dimetil fumarato) pueden realizarse en paralelo. Es decir, la administración de ofatumumab se inicia antes de que se haya interrumpido la administración de la DMT anterior. Por ejemplo, dichas terapias pueden desarrollarse en paralelo durante 1 día, 3 días, una semana, dos semanas o un mes.

40

[0040] En una realización de la presente invención, el tratamiento con ofatumumab se inicia cuando el tratamiento modificador de la enfermedad distinto del ofatumumab (por ejemplo, una DMT anterior), es decir, fingolimod, ha perdido eficacia. Por ejemplo, la medicación utilizada en la DMT anterior puede ser lavada. Preferiblemente, el medicamento es un DMD. Así, la terapia con ofatumumab puede iniciarse cuando se haya lavado la medicación de la DMT anterior (por ejemplo, DMD), es decir, fingolimod. En este caso, la DMT anterior es la primera DMT y ofatumumab es la segunda DMT. En una realización preferida, se considera que la medicación de la primera DMT se ha lavado si ha transcurrido el 25%, preferiblemente el 50%, más preferiblemente el 75%, aún más preferiblemente el 85%, más preferiblemente el 95% de la semivida de la medicación hasta que se ha administrado la última dosis de la medicación de la primera DMT antes de la interrupción de la primera DMT.

45

50

[0041] En una realización alternativa, se considera que la medicación de la primera DMT se ha lavado si sólo el 30%, preferiblemente el 20%, más preferiblemente el 10%, aún más preferiblemente el 5%, más preferiblemente el 2,5% o menos de la cantidad administrada como última dosis de la medicación de la primera DMT puede detectarse en muestras (por ejemplo, sangre o suero) del paciente. En una realización particularmente preferida, dicha cantidad puede sustituirse por la $C_{máx}$, es decir, la concentración sérica máxima (o pico) que el medicamento de la primera DMT alcanza en el suero después de que se haya administrado la última dosis del medicamento de la primera DMT antes de interrumpir la administración de la primera DMT.

55

60

[0042] De acuerdo con la presente invención, la terapia con ofatumumab se inicia en un plazo de 0-6 meses, más preferiblemente en un plazo de 1-5 meses, más preferiblemente en un plazo de 2-4 meses, e incluso más preferiblemente en el tercer mes después de interrumpir la terapia modificadora de la enfermedad anterior (por ejemplo, fingolimod). Más concretamente, el tratamiento con ofatumumab puede iniciarse entre 4 y 16 semanas, más preferiblemente entre 5 y 15 semanas, más preferiblemente entre 6 y 14 semanas, más preferiblemente entre 7 y 13 semanas, más preferiblemente

65

entre 8 y 12 semanas, más preferiblemente entre 9 y 11 semanas, más preferiblemente unas 10 semanas después de interrumpir la DMT anterior, por ejemplo fingolimod. Alternativamente, la terapia con ofatumumab puede iniciarse antes de las 10 semanas, más preferiblemente antes de las 9 semanas, más preferiblemente antes de las 8 semanas, más preferiblemente antes de las 7 semanas, más preferiblemente antes de las 6 semanas, más preferiblemente antes de las 5 semanas, más preferiblemente antes de las 4 semanas después de suspender la DMT anterior, por ejemplo fingolimod.

[0043] Alternativamente, la terapia con ofatumumab se inicia entre 3 y 18 semanas, más preferiblemente entre 4 y 17 semanas, más preferiblemente entre 5 y 16 semanas, más preferiblemente entre 6 y 15 semanas, más preferiblemente entre 7 y 14 semanas, más preferiblemente entre 8 y 13 semanas, más preferiblemente entre 9 y 12 semanas, más preferiblemente entre 10 y 11 semanas, más preferiblemente alrededor de 10,5 semanas después del cese anterior de DMT.

[0044] En una realización preferida de la presente invención, la administración de ofatumumab se inicia sin un periodo de lavado.

[0045] En una realización preferida de la presente invención, el paciente ha sido tratado con la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab durante al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 7 meses, más preferiblemente al menos 8 meses, más preferiblemente al menos 9 meses, más preferiblemente al menos 10 meses, más preferiblemente al menos 11 meses, más preferiblemente al menos 12 meses. El paciente puede haber sido tratado con una DMT distinto de ofatumumab durante, por ejemplo, hasta 10 años, hasta 8 años, hasta 6 años, hasta 4 años o hasta 2 años.

[0046] En una realización particularmente preferida, el uso de ofatumumab según la invención previene o reduce el rebote. El rebote se define a continuación. El rebote puede manifestarse en un plazo de 0 a 6 meses, o de 1 a 5 meses, o de 2 a 4 meses, y aún más preferiblemente en el tercer mes después de interrumpir el otro tratamiento modificador de la enfermedad (por ejemplo, fingolimod). Más concretamente, el rebote puede manifestarse entre 4 y 16 semanas, o entre 5 y 15 semanas, o entre 6 y 14 semanas, o entre 7 y 13 semanas, o entre 8 y 12 semanas, o entre 9 y 11 semanas, o unas 10 semanas después de interrumpir el otro tratamiento modificador de la enfermedad (por ejemplo, fingolimod). Alternativamente, el rebote puede manifestarse entre las 3 y las 18 semanas, o entre las 4 y las 17 semanas, o entre las 5 y las 16 semanas, o entre las 6 y las 15 semanas, o entre las 7 y las 14 semanas, o entre las 8 y las 13 semanas, o entre las 9 y las 12 semanas, o entre las 10 y las 11 semanas, más preferiblemente unas 10,5 semanas después del cese de la otra terapia modificadora de la enfermedad o de la anterior (por ejemplo, fingolimod).

[0047] En una realización preferida de la presente invención, la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab carece de eficacia. Una falta de eficacia se presenta, por ejemplo, si un paciente que está recibiendo la terapia modificadora de la enfermedad (DMT) muestra signos de actividad de la enfermedad, como recaídas o lesiones. La falta de eficacia puede definirse como la no detención o ralentización inadecuada de la progresión de la enfermedad. En otras palabras, la presente invención está dirigida al uso de ofatumumab para el tratamiento de pacientes que no responden a la DMT anterior.

[0048] En una realización preferida, ofatumumab se administra a pacientes con respuesta subóptima a la terapia DMT, por ejemplo, a la terapia anti-CD20. En una realización preferida, la respuesta subóptima se produjo en los 6 meses anteriores. En una realización preferida, la respuesta subóptima podría caracterizarse por recaída, ≥ 2 lesiones activas que realzan con gadolinio [Gd+], cualquier lesión T2 nueva/ampliada y/o empeoramiento clínico.

[0049] En una realización preferida de la presente invención, ofatumumab se administra tras la detección de al menos una lesión Gd+. El término lesión Gd+ se define a continuación.

[0050] En una realización preferida de la presente invención, ofatumumab se administra tras la detección de lesiones T2 nuevas o en aumento. El término lesión T2 se describe a continuación.

[0051] En una realización de la presente invención, el paciente desarrolló la enfermedad resistente debido al tratamiento con la otra terapia modificadora de la enfermedad, por ejemplo, debido al tratamiento con la DMT anterior. En una realización alternativa de la presente invención se evita la actividad de rebote o recurrente de la enfermedad.

[0052] Generalmente, la enfermedad resistente se evidencia por una o más recaídas notificadas clínicamente o uno o más signos de actividad de RMN, donde la actividad de RMN comprende realce de Gd+ y/o lesiones T2 nuevas o en aumento. Se remite a la definición de enfermedad resistente que figura a continuación.

[0053] La enfermedad resistente puede manifestarse en un plazo de 0 a 6 meses, o de 1 a 5 meses, o de 2 a 4 meses, y aún más preferiblemente en el tercer mes antes de interrumpir el otro tratamiento modificador de la enfermedad (por ejemplo, fingolimod). Más concretamente, la enfermedad resistente puede manifestarse entre 4 y 16 semanas, o entre 5 y 15 semanas, o entre 6 y 14 semanas, o entre 7 y 13 semanas, o entre 8 y 12 semanas, o entre 9 y 11 semanas, o unas 10 semanas antes de interrumpir el otro tratamiento modificador de la enfermedad (por ejemplo, fingolimod). Alternativamente, la enfermedad resistente puede manifestarse entre 3 y 18 semanas, o entre 4 y 17 semanas, o entre 5 y 16 semanas, o entre 6 y 15 semanas, o entre 7 y 14 semanas, o entre 8 y 13 semanas, o entre 9 y 12 semanas, o entre

10 y 11 semanas, más preferiblemente unas 10,5 semanas antes del cese de la otra terapia modificadora de la enfermedad (por ejemplo, fingolimod).

5 **[0054]** En una realización preferida alternativa de la presente invención, el paciente carece de tolerabilidad para la otra terapia modificadora de la enfermedad o la anterior. Por lo tanto, en una realización preferida, ofatumumab se administra a un paciente que suspendió la DMT anterior debido a acontecimientos adversos.

10 **[0055]** Preferiblemente, una falta de tolerabilidad se refiere a la presencia de acontecimientos adversos como dolor de cabeza, mareos, náuseas, infecciones (como herpes zoster), edema macular, reacciones relacionadas con la infusión o infecciones recurrentes.

[0056] En una realización de la presente invención, el paciente tiene antecedentes de una, dos o tres terapias modificadoras de la enfermedad distintas del ofatumumab.

15 **[0057]** Los términos "dos o tres terapias modificadoras de la enfermedad" se refieren preferentemente a dos o tres fármacos diferentes.

20 **[0058]** En una realización preferida de la invención, el paciente está neurológicamente estable en el plazo de un mes antes de la primera administración de ofatumumab. El término "neurológicamente estable" se define a continuación.

[0059] En una realización preferida de la invención, ofatumumab se administra después de una recaída, que también puede denominarse "recaída aguda". El término recaída se define a continuación.

25 **[0060]** Además, el volumen talámico puede actuar como un marcador asociado a la neurodegeneración. Azevedo et al. informaron de que la atrofia talámica está presente al principio de la enfermedad, refleja varios aspectos de la patología de la MS, incluida la lesión de la sustancia gris, y se correlaciona bien con el deterioro físico y cognitivo. De ahí que el volumen talámico se haya propuesto como una métrica de MRI potencialmente atractiva asociada a las características neurodegenerativas de la MS. Azevedo et al. descubrieron que el volumen talámico disminuía significativamente más rápido en los sujetos con MS en comparación con los controles sanos (CS), con una disminución estimada del -0,71% al año (intervalo de confianza [IC] del 95% = -0,77% a -0,64%) en los sujetos con MS y del -0,28% al año (IC del 95% = -0,58% a 0,02%) en los CS (p para la diferencia = 0,007). La tasa de disminución fue constante a lo largo de la duración de la enfermedad y en todos los subtipos clínicos de MS, véase "Thalamic Atrophy in Multiple Sclerosis: A Magnetic Resonance Imaging Marker of Neurodegeneration throughout Disease", Ann Neurol. 2018 de febrero de 83: 223-234. doi:10.1002/ana.25150.

35 **[0061]** En la presente invención, se descubrió inesperadamente que la administración de ofatumumab conduce a una reducción ventajosa de la pérdida de volumen del tálamo. A continuación se remite a la sección experimental.

40 **[0062]** Por lo tanto, en una realización preferida de la presente invención, ofatumumab se administra cuando la pérdida de volumen del tálamo no se redujo lo suficiente con el tratamiento modificador de la enfermedad anterior. La reducción de la pérdida de volumen del tálamo en menos de un 30% o menos de un 25% o menos de un 20% en comparación con el valor basal no tratado puede considerarse no suficientemente reducida. En este sentido, la pérdida de referencia sin tratamiento puede considerarse del 0,71% anual.

45 **[0063]** Por ejemplo, puede administrarse ofatumumab si la administración del tratamiento modificador de la enfermedad anterior no redujo la pérdida de volumen del tálamo por debajo del 0,70% anual o por debajo del 0,65% anual o por debajo del 0,60% anual. Alternativamente, puede administrarse ofatumumab si la administración del tratamiento modificador de la enfermedad anterior no redujo la pérdida de volumen del tálamo por debajo del 1,40% o por debajo del 1,3% o por debajo del 1,2% en 24 meses.

50 **[0064]** A este respecto, otro objeto de la presente invención es el ofatumumab para su uso en el tratamiento o la prevención de la esclerosis múltiple recurrente, en el que el ofatumumab reduce la pérdida de volumen del tálamo, preferiblemente por debajo del 0,70% anual o por debajo del 0,65% anual o por debajo del 0,60% anual. Por ejemplo, la pérdida puede reducirse del 0,30% al 0,70% anual o del 0,40% al 0,65% anual o del 0,45% al 0,60% anual. Alternativamente, la presente invención se refiere a ofatumumab para su uso en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple recidivante, en el que ofatumumab reduce la pérdida de volumen del tálamo por debajo del 1,40% o por debajo del 1,3% o por debajo del 1,2% en 24 meses. Por ejemplo, la pérdida puede reducirse del 0,6% al 1,40% o del 0,8% al 1,3% o del 0,9% al 1,2% en 24 meses.

60 **[0065]** El MSIS-29 (véase la definición más abajo) es una medida clínicamente útil y científicamente sólida del impacto de la MS desde la perspectiva del paciente, adecuada para estudios clínicos y epidemiológicos. Se considera una medida PRO (Patient Reported Outcomes) fiable, válida y sensible que complementa otros indicadores de gravedad de la enfermedad utilizados para mejorar nuestra comprensión del impacto de la MS.

65 **[0066]** En la presente invención se descubrió inesperadamente que la administración de ofatumumab conduce a una reducción ventajosa de la escala de impacto de MS MSIS-29 como se define a continuación. A continuación se remite a

la sección experimental.

5 **[0067]** Por lo tanto, en una realización preferida de la presente invención, ofatumumab se administra cuando la reducción de la puntuación de MSIS-29 bajo el tratamiento modificador de la enfermedad anterior no se logró lo suficiente. La reducción de la puntuación MSIS-29 en menos de 2,5 o menos de 2,0 o menos de 1,5 puede considerarse no suficientemente reducida.

10 **[0068]** Por ejemplo, puede administrarse ofatumumab si la administración del tratamiento modificador de la enfermedad anterior no logró una reducción de la puntuación MSIS-29 en 1,5 o 2,0 o 2,5 en 24 meses.

15 **[0069]** A este respecto, otro objeto de la presente invención es el ofatumumab para su uso en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple recurrente, en el que el ofatumumab reduce la puntuación MSIS-29. Preferiblemente, ofatumumab reduce la puntuación MSIS-29 en al menos 1,5, más preferiblemente en al menos 2,0, aún más preferiblemente en al menos 2,5 en un plazo de 24 meses. La reducción puede ser de hasta 3,0 o 3,5 o 4,0.

[0070] En una realización preferida de la invención, el paciente tiene una puntuación EDSS de 1 a 4 antes de la primera administración de ofatumumab. EDSS significa Escala Ampliada del Estado de Discapacidad y se define a continuación.

20 **[0071]** En una realización preferida, ofatumumab puede administrarse independientemente del peso corporal, sexo, edad, raza o recuento basal de células B. Por ejemplo, se prefiere que una mujer de 35 años con un peso corporal de 60 kg reciba la misma dosis que un hombre de 50 años con un peso corporal de 90 kg. En particular, el peso corporal, el sexo, la edad, la raza o el recuento basal de linfocitos B no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de ofatumumab.

25 **[0072]** En una realización preferida, ofatumumab se administra a pacientes que interrumpieron una DMT anterior, por ejemplo, la terapia anti-CD20, debido a efectos secundarios como reacciones graves relacionadas con la infusión o infecciones recurrentes.

30 **[0073]** En general, el término DMT es conocido en el arte y se define a continuación. Con respecto a la presente invención, ejemplos de DMT adecuados son los tratamientos con los siguientes fármacos: teriflunomida, leflunomida, dimetil fumarato, fingolimod, natalizumab, rituximab, ocrelizumab, alemtuzumab, daclizumab, glatirameracetat y laquinimod.

35 **[0074]** En una realización preferida de la presente invención, la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab se administra por vía oral. Ejemplos de DMT adecuadas son teriflunomida, leflunomida, laquinimod, dimetil fumarato y fingolimod.

40 **[0075]** Según la presente invención, la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab es el fingolimod. Preferiblemente, fingolimod se administra en una dosis de 0,5 mg una vez al día. En una realización alternativa, fingolimod se administra en una dosis diaria de 0,1 mg a 2,5 mg, por ejemplo 0,25 mg.

[0076] En el presente documento se describe además que la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab es el dimetil fumarato (DMF). Preferentemente, la DMF se administra en una dosis diaria de 120 mg a 480 mg, en particular 480 mg.

45 **[0077]** En el presente documento se describe además que la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab es el laquinimod. Preferiblemente, el laquinimod se administra en una dosis diaria de 0,2 a 1,0 mg, preferiblemente 0,6 mg.

50 **[0078]** En el presente documento se describe además que la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab es la teriflunomida. Preferiblemente, la teriflunomida se administra en una dosis diaria de 6 a 18 mg, preferiblemente 14 mg.

55 **[0079]** En el presente documento se describe además que la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab se administra mediante inyección. Algunos ejemplos de DMT adecuadas son natalizumab, rituximab, ocrelizumab, alemtuzumab, daclizumab y acetato de glatiramer.

60 **[0080]** En el presente documento se describe además que la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab es el natalizumab. Preferiblemente, el natalizumab se administra mediante inyecciones intravenosas cada cuatro semanas a una dosis de 100 a 500 mg, preferiblemente, 300 mg.

[0081] En el presente documento se describe además que la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab es el daclizumab. Preferiblemente, daclizumab se administra en una dosis de 50 a 250 mg, preferiblemente 150 mg s.c. una vez al mes.

65 **[0082]** En el presente documento se describe además que la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab es el acetato de glatiramer. Preferiblemente, el acetato de glatiramer se administra en una dosis de 20

mg/mL mediante inyección c.s. una vez al día, o 40 mg/mL mediante inyección c.s. 3 veces a la semana.

[0083] En el presente documento se describe además que la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab es el rituximab. Preferentemente, el rituximab se administra en dosis de 500 o 1.000 mg cada 6-12 meses, en particular por vía intravenosa.

[0084] En el presente documento se describe además que la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab es el ocrelizumab. Preferentemente, el ocrelizumab se administra en dosis de 600 mg cada 6 meses, en particular por vía intravenosa.

[0085] Preferiblemente, los pacientes han sido tratados previamente con al menos 2, por ejemplo 2-5 ciclos consecutivos de ocrelizumab intravenoso o rituximab. La última dosis puede administrarse, por ejemplo, 4-9 meses antes de la administración de ofatumumab.

[0086] Como se describe aquí, se mantiene la eficacia de ofatumumab en pacientes con RMS en transición de terapias intravenosas anti-CD20.

[0087] Además, en el presente documento se describe que ofatumumab se administra a pacientes con una respuesta subóptima al tratamiento anti-CD20 en los 6 meses anteriores (por ejemplo, recaída, ≥ 2 lesiones activas que realzan con gadolinio [Gd+], cualquier lesión T2 nueva/ampliada, empeoramiento clínico) y/o a pacientes que interrumpieron el tratamiento anti-CD20 debido a acontecimientos adversos, por ejemplo, reacciones graves relacionadas con la infusión o infecciones recurrentes.

[0088] En el presente documento se describe además que la terapia modificadora de la enfermedad distinta del ofatumumab es el alemtuzumab. Preferiblemente, el alemtuzumab se administra en una dosis de 12 mg/día, administrada en infusión intravenosa.

[0089] En una realización preferida de la presente invención, ofatumumab se administra a una dosis de 10 a 30 mg cada 4 semanas, preferiblemente 20 mg cada 4 semanas. Preferiblemente, ofatumumab se administra mediante inyección subcutánea (s.c.).

[0090] En una realización preferida de la presente invención, ofatumumab se administra con una dosis de ataque. El término dosis de ataque se define a continuación. En una realización preferida, se administran tres dosis de ataque. Preferiblemente en la semana 0 y en la semana 1 y en la semana 2 tras iniciar el tratamiento con ofatumumab. Esto significa que la primera dosis de ataque en la semana 0 constituye el inicio de la terapia. En una realización alternativa preferida, se administran tres dosis de ataque el día 1, el día 5-9, preferiblemente el día 7, y el día 12-16, preferiblemente el día 14, tras iniciar el tratamiento con ofatumumab. Esto significa que la primera dosis de ataque del día 1 constituye el inicio del tratamiento.

[0091] En una realización preferida de la presente invención, la dosis de ataque es de 10 - 30 mg, preferiblemente 20 mg de ofatumumab.

[0092] La dosis preferida de ofatumumab es: dosis inicial de 20 mg mediante inyección subcutánea en las semanas 0, 1 y 2, seguida de dosis posterior de 20 mg mediante inyección subcutánea una vez al mes a partir de la semana 4.

[0093] Si se omite una inyección de ofatumumab, es preferible administrarla lo antes posible sin esperar hasta la siguiente dosis programada. Las dosis posteriores deben administrarse a los intervalos recomendados.

[0094] En una realización alternativa de la presente invención, ofatumumab se administra sin una dosis de ataque.

[0095] En una realización preferida de la presente invención, se administra una premedicación al paciente antes de administrar la primera dosis de ofatumumab. Preferiblemente, la premedicación comprende paracetamol, antihistamínicos y/o esteroides. La metilprednisolona puede ser un esteroide preferido. 100 mg iv puede ser una dosis preferida. Preferiblemente, la premedicación se administra entre 30 y 60 minutos antes de la inyección de ofatumumab.

[0096] En una realización preferida particular, no se administra ninguna premedicación antes de la primera dosis de ofatumumab.

[0097] En una realización preferida de la invención, ofatumumab se administra para el tratamiento de formas recidivantes de esclerosis múltiple (MS), para incluir el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad remitente-recurrente y la enfermedad secundaria progresiva activa, preferiblemente en adultos.

[0098] En una realización preferida de la presente invención, la esclerosis múltiple recidivante se selecciona entre la esclerosis múltiple remitente-recurrente (RRMS) y la esclerosis múltiple secundaria progresiva (SPMS), en particular la RRMS. Estos términos se definen a continuación.

[0099] En una realización alternativa de la presente invención, el paciente a tratar no cumple uno o más de los siguientes criterios:

- 5 diagnóstico de esclerosis múltiple primaria progresiva o esclerosis múltiple secundaria progresiva sin actividad de la enfermedad
que cumplen los criterios de la neuromielitis óptica
estar lactando
10 padecer una enfermedad crónica y activa del sistema inmunitario distinta de la esclerosis múltiple o sufrir un síndrome de inmunodeficiencia
con hallazgos neurológicos compatibles con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o LMP confirmada
padecer infecciones sistémicas activas o síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o dar positivo en las pruebas de
detección de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana
15 estar en riesgo de desarrollar o tener una reactivación de hepatitis, sífilis o tuberculosis
haber recibido vacunas vivas o vivas atenuadas durante los 2 meses anteriores al inicio del tratamiento.

[0100] Preferiblemente, ofatumumab se administra por vía parenteral, por ejemplo inyección e infusión epidérmica, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, intratendinosa, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, intracraneal, intratorácica, epidural e intraesternal. La vía de administración preferida es la inyección subcutánea.

[0101] En una realización de la invención, una composición de ofatumumab se formula de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa a seres humanos. Normalmente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando proceda, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local, como la lignocaína, para aliviar el dolor en el lugar de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran por separado o mezclados entre sí en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como polvo seco liofilizado, o concentrado sin agua, en un envase herméticamente cerrado, como una ampolla o sobre, indicando la cantidad de agente activo.

[0102] Cuando la composición vaya a administrarse por infusión, puede dispensarse con un frasco de infusión que contenga agua o solución salina estéril de calidad farmacéutica.

[0103] Cuando la composición se administra por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina para que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración.

[0104] En una realización, una formulación para ofatumumab puede formularse según una formulación divulgada en WO 2009/009407.

[0105] En una realización, ofatumumab se formula en una formulación de anticuerpo en la que ofatumumab está presente en una cantidad de aproximadamente 20-300 mg/mL, 50-300 mg/mL, 100-300 mg/mL, 150-300 mg/mL, 200-300 mg/mL, o 250-300 mg/mL, preferiblemente a 50 mg/ml.

[0106] En una realización, el ofatumumab se formula en una formulación de anticuerpo en la que la formulación comprende de 10 a 100 mM de acetato de sodio, de 25 a 100 mM de cloruro de sodio, de 0,5 a 5% de base libre de arginina, de 0,02 a 0,2 mM de EDTA, de 0,01 a 0,2% de polisorbato 80, y se ajusta a un pH de 5,0 a 7,0. Preferiblemente, la formulación de ofatumumab comprende 50 mM de acetato sódico, 51 mM de cloruro sódico, 1% de base libre de arginina, 0,05 mM de EDTA, 0,02% de polisorbato 80, y ajustada a pH 5,5.

[0107] En una realización, la formulación de ofatumumab se suministra en una jeringa precargada o en un autoinyector. Preferiblemente se utiliza un autoinyector precargado destinado a la administración s.c.

[0108] En una realización preferida, la inyección de ofatumumab es una solución estéril sin conservantes para uso subcutáneo. Preferiblemente, cada pluma precargada o jeringa precargada de 20 mg/0,4 ml suministra 0,4 ml de solución. Preferiblemente, cada 0,4 mL contiene 20 mg de ofatumumab y arginina (4 mg), edetato disódico (0,007 mg), polisorbato 80 (0,08 mg), acetato sódico trihidratado (2,722 mg), cloruro sódico (1,192 mg) y Agua para inyección, USP con un pH de 5,5. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH.

[0109] En una realización preferida, la formulación de ofatumumab está destinada a la autoadministración del paciente, preferiblemente mediante inyección subcutánea.

[0110] En una realización preferida, dicha formulación se administra en el abdomen, el muslo o la parte superior externa del brazo por vía subcutánea. En una realización preferida, dicha formulación no se administra en lunares, cicatrices o zonas en las que la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura o no intacta.

[0111] En una realización, la primera inyección de dicha formulación de ofatumumab puede realizarse bajo la guía de un profesional sanitario. Si se producen reacciones relacionadas con la inyección, se recomienda un tratamiento sintomático.

Antes de la administración, es preferible sacar la pluma o la jeringa precargada del frigorífico y dejar que alcance la temperatura ambiente, por ejemplo, entre 15 y 30 minutos. En una realización preferida, la formulación de ofatumumab de la presente invención es una solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a ligeramente amarillenta pardusca disponible como sigue:

5 Inyección: 20 mg/0,4 ml en una pluma precargada monodosis, p. ej. pluma Sensoready®
Inyección: 20 mg/0,4 ml en jeringa precargada monodosis.

10 **[0112]** En una realización preferida, una dosis subcutánea de 20 mg de ofatumumab cada 4 semanas conduce a una AUC_{tau} media de aproximadamente 400 a 550, más preferiblemente 450 a 500, por ejemplo 483 mcg h/mL y/o a una C_{max} media de 1,0 a 2,5, más preferiblemente 1,2 a 1,7, por ejemplo 1,43 mcg/mL en estado estacionario. En una realización preferida, el volumen de distribución en estado estacionario puede ser de 4,5 a 6,5, más preferiblemente de 5,0 a 6,0, por ejemplo 5,42 L tras la administración subcutánea de dosis repetidas de ofatumumab 20 mg.

15 **[0113]** Tras la administración subcutánea, ofatumumab puede absorberse a través del sistema linfático.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20 **[0114]** La FIGURA 1 muestra que el paciente presentó una progresión significativa de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) tras la administración de ocrelizumab a pesar de la reconstitución inmunitaria más de 3 meses después de la retirada de fingolimod.
La FIGURA 2 muestra la CDC inducida por Ofatumumab de células B humanas primarias recién aisladas.
La FIGURA 3 muestra que Ofatumumab induce de forma potente la CDC tras la adición retardada de complemento.

25 DEFINICIONES

[0115] Anticuerpo:
El término "anticuerpo", tal y como se utiliza aquí, se refiere a una molécula de inmunoglobulina, un fragmento de una molécula de inmunoglobulina o un derivado de cualquiera de ellos, que tiene la capacidad de unirse específicamente a un antígeno. La unión se realiza preferentemente en condiciones fisiológicas típicas durante un periodo de tiempo significativo. El término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo, tal como se utiliza aquí, se refiere a fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, CD20). Con respecto a otras definiciones, se hace referencia al documento WO 2018/033841, en particular a las páginas 9 a 13.

35 Enfermedad resistente

[0116] A los efectos de la presente invención, se define enfermedad resistente como:
al menos una recaída documentada durante el año anterior O dos recaídas durante los dos años anteriores,
40 presencia de al menos una lesión Gd+ en una MRI en los últimos 12 meses, y/o
presencia de lesiones T2 nuevas o en aumento en los últimos 12 meses.

CD20:

45 **[0117]** La molécula CD20 (también llamada antígeno de diferenciación restringida de linfocitos B humanos o Bp35) es una proteína transmembrana hidrofóbica con un peso molecular de aproximadamente 35 kD localizada en linfocitos B pre-B y maduros. El CD20 se encuentra en la superficie de más del 90% de las células B de la sangre periférica o de los órganos linfoides y se expresa durante el desarrollo precoz de las células B y permanece hasta la diferenciación de las células plasmáticas. CD20 está presente tanto en los linfocitos B normales como en los malignos. La región carboxilo-terminal de 85 aminoácidos de la proteína CD20 se localiza en el citoplasma. Se hace referencia a la descripción en el GenBank, nº de acceso NP_690605.

Terapia modificadora de la enfermedad (DMT)

55 **[0118]** El término "terapia modificadora de la enfermedad" se utiliza porque todavía no existe un tratamiento curativo para la esclerosis múltiple (MS), pero se han aprobado varios fármacos modificadores de la enfermedad (DMD) para la MS. En general, las DMT para la RMS disminuyen la frecuencia y/o gravedad de las recaídas. Así pues, las DMT no son una cura para los pacientes con RMS, pero pueden reducir el número de recaídas y su gravedad.

60 EEDS

[0119] La Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) es un método para cuantificar la discapacidad en la esclerosis múltiple y monitorizar los cambios en el nivel de discapacidad a lo largo del tiempo.

65 **[0120]** La escala EDSS va de 0 a 10 en incrementos de 0,5 unidades que representan mayores niveles de discapacidad. La puntuación se basa en un examen realizado por un neurólogo.

[0121] Los escalones 1,0 a 4,5 de la EDSS se refieren a personas con MS capaces de caminar sin ayuda y se basan en medidas de deterioro en ocho sistemas funcionales (SF):

- 5 piramidal - debilidad muscular o dificultad para mover las extremidades cerebelosa - ataxia, pérdida de equilibrio, coordinación o temblor tronco encefálico - problemas de habla, deglución y nistagmo sensorial - entumecimiento o pérdida de sensaciones función intestinal y vesical
- 10 función visual - problemas con la vista funciones cerebrales: problemas de pensamiento y memoria otros.

[0122] Un sistema funcional (FS) representa una red de neuronas en el cerebro con responsabilidad para tareas particulares. Cada FS se puntúa en una escala de 0 (sin discapacidad) a 5 o 6 (discapacidad más grave). Se hace referencia a Kurtzke JF. Valoración del deterioro neurológico en la esclerosis múltiple: Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS). *Neurology*. 1983, Nov;33(11):1444-52.

Lesión Gd

[0123] El gadolinio ("contraste") es un compuesto químico que se inyecta en la vena de una persona durante una MRI. Normalmente, el gadolinio no puede pasar del torrente sanguíneo al cerebro o la médula espinal debido a la barrera hematoencefálica. Pero durante una inflamación activa del cerebro o la médula espinal, como ocurre en una recaída de la MS, la barrera hematoencefálica se rompe y permite el paso del gadolinio. El gadolinio puede penetrar en el cerebro o la médula espinal y filtrarse en una lesión de MS, iluminándola y creando una mancha resaltada en una MRI. Una lesión de MS de este tipo se denomina lesión potenciada por gadolinio o lesión Gd+.

Semivida

[0124] La semivida de una sustancia biológica (por ejemplo, la medicación de una DMT) es el tiempo que tarda la mitad de dicha sustancia en ser eliminada por procesos biológicos. Este concepto se utiliza cuando la tasa de eliminación es aproximadamente exponencial. En un contexto médico, la semivida describe explícitamente el tiempo que tarda la concentración plasmática de una sustancia en reducirse a la mitad (semivida plasmática) de su estado estacionario cuando circula en la sangre completa de un organismo.

Dosis de ataque

[0125] Una dosis de ataque es una dosis inicial de un fármaco, preferentemente una dosis inicial más alta, que puede administrarse al comienzo de un tratamiento (por ejemplo, una DMT) antes de continuar con una dosis de mantenimiento, preferentemente descendiendo a una dosis de mantenimiento más baja.

Neurológicamente estable

[0126] Estado clínico caracterizado por la ausencia de cambios en el estado mental o en el nivel de conciencia. Este estado puede comprender el control de las convulsiones; la ausencia de nuevos defectos neurológicos, por ejemplo, afasia, ataxia, disartria, paresia, parálisis, pérdida del campo visual o ceguera, y se define como estabilidad neurológica. Escala de impacto de la esclerosis múltiple (MSIS-29)

[0127] El MSIS-29 versión 2 es un cuestionario autoadministrado de 29 ítems que incluye 2 dominios: físico y psicológico. Las respuestas se recogieron en una escala ordinal de 4 puntos que iba de 1 (en absoluto) a 4 (extremadamente); las puntuaciones más altas reflejaban un mayor impacto en la vida cotidiana. El MSIS-29 se completa en unos 5 minutos y las preguntas están diseñadas para determinar la opinión del paciente sobre el impacto de la MS en su vida cotidiana durante las últimas 2 semanas. Se hace referencia a Hobart J y Cano S (2009), "Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: the role of new psychometric methods", *Health Technol Assess*; 13(12):iii, ix-x, 1-177. NS RO to Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, et al (2001), "The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure", *Brain*; 124(Pt 5):962-73.

Ofatumumab:

[0128] Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano para la proteína CD20. Ofatumumab puede unirse específicamente a los bucles extracelulares pequeño y grande de la molécula CD20. El dominio Fab del ofatumumab puede unirse a la molécula CD20 y el dominio Fc media las funciones efectoras inmunitarias para dar lugar a la lisis de células B in vitro. En particular, el ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une al CD20 humano expresado, por ejemplo, en los linfocitos B. El ofatumumab se produce en una línea celular NS0 murina y consta de dos cadenas pesadas IgG1 y dos cadenas ligeras kappa con un peso molecular de aproximadamente 146 kDa.

- 5 **[0129]** Ofatumumab se describe en los documentos EP 1 558 648 B1 y EP 3 284 753 B1. Se hace referencia adicional a la descripción en drugbank.ca, número de acceso DB06650 y a WHO Drug Information, Vol. 20, No. 1, 2006. En una realización, la fórmula química de la proteína es C6480H10022N1742O2020S44 y el peso medio de la proteína es de aproximadamente 146100 Da.
- 10 **[0130]** La vía metabólica del ofatumumab puede ser la degradación a pequeños péptidos y aminoácidos por enzimas proteolíticas ubicuas. El ofatumumab podría eliminarse por dos vías: una vía independiente de la diana, como ocurre con otras moléculas IgG, y una vía mediada por la diana que está relacionada con la unión a los linfocitos B.
- 15 **[0131]** La semivida de ofatumumab en estado estacionario puede ser de aproximadamente 16 días, en particular tras la administración subcutánea de dosis repetidas de 20 mg.
- [0132]** Preferiblemente, el ofatumumab no comparte una vía de eliminación común con fármacos químicos metabolizados por el sistema del citocromo P450 u otras enzimas metabolizadoras de fármacos. Preferiblemente, el ofatumumab no interviene en la regulación de la expresión de enzimas metabolizadoras de fármacos.
- Paciente
- 20 **[0133]** El término "paciente" se refiere preferentemente a un paciente humano, preferentemente un adulto.
- Rebote
- 25 **[0134]** La reactivación severa de la enfermedad después del retiro de DMT que excede la línea de base pre-DMT de un paciente se considera un evento de rebote. Se hace referencia a Barry et al., Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations. *Neurol Ther* (2019) 8:241-250.
- Recaída
- 30 **[0135]** Las recaídas pueden definirse como un nuevo déficit neurológico o episodio de empeoramiento neurológico, preferiblemente de más de 24 h de duración. En otras palabras, las recaídas pueden considerarse episodios discretos (en la técnica también denominados "ataques", "reagudizaciones" o "exacerbaciones") de disfunción neurológica, preferiblemente de al menos 24 h de duración. Por lo general, las recaídas van seguidas de una recuperación total o parcial y de un periodo en el que no hay progresión de los síntomas ni acumulación de discapacidad (remisión).
- 35 **[0136]** Se presume que las recaídas son causadas por una placa desmielinizante nueva o que se agranda en el sitio de un evento inflamatorio dentro del sistema nervioso central (CNS).
- Revised McDonald criteria (Thompson et al 2018)
- 40 **[0137]** Según los Criterios McDonald revisados, el diagnóstico de MS es probable si el daño de la mielina está diseminado en el espacio (DIS), como se observa en una RMN:
- 45 Al menos una lesión T2 brillante en al menos dos o cuatro localizaciones del CNS: las áreas yuxtacortical, periventricular e infratentorial del cerebro, y la médula espinal. (T2 es la MRI más utilizada para diagnosticar la esclerosis múltiple y detectar zonas con daños en la mielina, antiguos y nuevos, en el cerebro y la médula espinal). No es necesario que estas lesiones estén realizadas con gadolinio (material de contraste).
- 50 **[0138]** En cuanto a la diseminación del daño mielínico en el tiempo (DIT), las pruebas de MRI son:
- Una nueva lesión en T2 y/o con realce de gadolinio en la MRI de seguimiento, en comparación con una exploración basal (independientemente del tiempo transcurrido desde la exploración basal). La revisión de 2005 había exigido que transcurrieran al menos 30 días entre el ataque inicial y el primero.
Presencia simultánea de lesiones asintomáticas con y sin realce de gadolinio en cualquier momento.
- 55 **[0139]** La MS primaria progresiva (PPMS) tiene necesidades diagnósticas especiales. En concreto, los Criterios McDonald revisados exigen al menos un año de progresión demostrada (realizada prospectiva o retrospectivamente), más dos de los tres hallazgos siguientes:
- 60 Evidencia de DIS en el cerebro, observada en al menos una lesión T2 en las tres regiones cerebrales clave (periventricular, yuxtacortical o infratentorial).
Evidencia de DIS en la médula espinal, basada en al menos dos lesiones T2 DIS (≥ 2 lesiones T2);
Afectación positiva del CSF, de nuevo como se observa en la presencia de bandas oligoclonales y/o un índice IgG elevado.
- 65 RRMS

[0140] La esclerosis múltiple remitente-recurrente (MS) se caracteriza por recaídas, por ejemplo, definidas como un nuevo déficit neurológico o episodio de empeoramiento neurológico que dura más de 24 h, a menudo en ausencia de fiebre o infección.

5 **[0141]** No hay progresión aparente de la enfermedad durante los periodos de remisión. En diferentes momentos, la RRMS puede caracterizarse además como activa (con recaídas y/o evidencia de nueva actividad en la MRI) o no activa, así como con empeoramiento (un aumento confirmado de la discapacidad durante un periodo de tiempo específico tras una recaída) o sin empeoramiento. Se hace referencia a Lublin 2014, Neurology. 2014 Jul 15; 83(3): 278-286.

10 RMS

[0142] El término RMS (esclerosis múltiple recurrente) engloba la RRMS, la SPMS y el síndrome clínicamente aislado (CIS).

15 MS primaria progresiva (PPMS)

[0143] La PPMS se caracteriza por un empeoramiento de la función neurológica (acumulación de discapacidad) desde el inicio de los síntomas, sin recaídas ni remisiones tempranas. La PPMS puede caracterizarse además en diferentes momentos como activa (con una recaída ocasional y/o evidencia de nueva actividad en la RM) o no activa, así como con progresión (evidencia de empeoramiento de la enfermedad en una medida objetiva de cambio a lo largo del tiempo, con o sin recaída o nueva actividad en la RM) o sin progresión. Se hace referencia a Lublin 2014.

20 **[0144]** La experiencia de cada persona con PPMS será única. La PPMS puede tener periodos breves en los que la enfermedad se mantiene estable, con o sin recaída o nueva actividad en la RM, así como periodos en los que se produce un aumento de la discapacidad con o sin nuevas recaídas o lesiones en la RM.

MS secundaria progresiva (SPMS)

30 **[0145]** La SPMS sigue un curso inicial remitente-recurrente. La mayoría de las personas a las que se diagnostica RRMS acaban pasando a un curso secundario progresivo en el que se produce un empeoramiento progresivo de la función neurológica (acumulación de discapacidad) a lo largo del tiempo. La SPMS puede caracterizarse además en diferentes momentos como activa (con recaídas y/o evidencia de nueva actividad en la MRI) o no activa, así como con progresión (evidencia de empeoramiento de la enfermedad en una medida objetiva de cambio a lo largo del tiempo, con o sin recaídas) o sin progresión. Se hace referencia a Lublin 2014.

35 **[0146]** La experiencia de cada persona con SPMS será única. La SPMS aparece después de la MS remitente-recurrente. La discapacidad aumenta gradualmente con el tiempo, con o sin evidencia de actividad de la enfermedad (recaídas o cambios en la MRI). En la SPMS pueden producirse recaídas ocasionales, así como periodos de estabilidad.

40 **[0147]** Síndrome clínicamente aislado (CIS):

El síndrome clínicamente aislado (CIS) puede referirse a un único ataque clínico de síntomas desmielinizantes inflamatorios del sistema nervioso central (CNS) que son sugestivos de esclerosis múltiple (MS). Los CIS pueden ser monofocales o multifocales y normalmente afectan al nervio óptico, el tronco encefálico, el cerebelo, la médula espinal o los hemisferios cerebrales. Véase Miller et al, Clinically isolated syndromes, Lancet Neurol. 2012;11:157-169.

45 Lesiones T1 y T2

50 **[0148]** T1 y T2 se refieren a diferentes métodos de MRI utilizados para generar imágenes de MRI. Concretamente, T1 y T2 se refieren al tiempo transcurrido entre los impulsos magnéticos y el registro de una imagen. Estos distintos métodos se utilizan para detectar diferentes estructuras o sustancias químicas en el sistema nervioso central. Las lesiones T1 y T2 se refieren a si las lesiones se detectaron utilizando el método T1 o T2. Una imagen de MRI T1 proporciona información sobre la actividad actual de la enfermedad resaltando las zonas de inflamación activa. Una imagen de MRI en T2 proporciona información sobre la carga de la enfermedad o la carga de la lesión (la cantidad total de área de la lesión, tanto antigua como nueva).

55 Lavado

60 **[0149]** El término lavado se refiere a un periodo entre tratamientos clínicos (preferentemente periodos entre diferentes DMT) en el que se permite que cualquier medicación administrada como primer tratamiento (por ejemplo, primera DMT) sea -parcial o totalmente- lavada de un paciente antes de que comience el segundo tratamiento (por ejemplo, segunda DMT). Durante el periodo de lavado, es preferible que el paciente no reciba ningún otro medicamento (por ejemplo, DMT para el tratamiento de la MS). Preferiblemente, el medicamento es un fármaco modificador de la enfermedad (DMD).

65 **[0150]** En una realización preferida, se considera que la medicación de la primera DMT ha sido lavada si ha transcurrido el 25%, preferiblemente el 50%, más preferiblemente el 75%, aún más preferido el 85%, más preferido el 95% de la semivida de la medicación hasta que se ha administrado la última dosis de la medicación de la primera DMT antes de la

interrupción de la primera DMT.

[0151] En una realización alternativa, el primer medicamento DMT se considera lavado si sólo el 30%, preferentemente el 20%, más preferentemente el 10%, aún más preferentemente el 5%, más preferentemente el 2,5% o menos de la cantidad administrada como última dosis del primer medicamento DMT puede detectarse en muestras (por ejemplo, sangre o suero) del paciente. En una realización particularmente preferida, dicha cantidad puede sustituirse por la $C_{m\acute{a}x}$, es decir, la concentración sérica máxima (o pico) que el medicamento de la primera DMT alcanza en el suero después de que se haya administrado la última dosis del medicamento de la primera DMT antes de interrumpir la administración de la primera DMT.

[0152] La detección de la primera DMT puede realizarse mediante una o más de las siguientes técnicas: PAGE, Western blot, ELISA, HPLC y espectrometría de masas, electroforesis capilar, espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier, dicroísmo circular, DLS, ensayo de termoshift, RMN, rayos X, cromatografía y espectroscopia de fluorescencia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Los datos in vitro muestran diferencias entre los anticuerpos anti-CD20 en cuanto a la inducción de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

[0153] In vivo, los anticuerpos anti-CD20 pueden mediar la muerte de células B por mecanismos celulares y/o dependientes del complemento. La CDC es un mecanismo importante de la lisis de células B inducida por ofatumumab.

[0154] Se prepararon PBMC (células mononucleares de sangre periférica) y se cosecharon células B primarias humanas por centrifugación y se resuspendieron a 2×10^5 células/mL en medio de ensayo (RPMI 1640 + Glutamax suplementado con 0.1% BSA y 20 mM HEPES. A continuación, las células B se incubaron en placas de 96 pocillos con fondo en V simultáneamente con anticuerpo a una dilución seriada triple y suero humano (30%) como fuente de complemento a 37°C, 5% CO₂ durante 1 hora. Las células se lavaron, se tiñeron con SYTOX Blue (0,25 µM) y, a continuación, se analizó la lisis de células B mediante citometría de flujo en un FACS Fortessa. La muerte celular se definió como células SYTOX Blue*. Los resultados se muestran en la Figura 2, que demuestra la fuerte inducción dependiente de la concentración por parte de ofatumumab de CDC en células B humanas primarias en comparación con ocrelizumab y rituximab.

[0155] En un segundo experimento, las células B se incubaron con anticuerpos como se ha descrito anteriormente, aunque en ausencia de una fuente de complemento. Las células se lavaron como se ha descrito anteriormente. Después de 6 horas, se añadió la fuente de complemento. Aunque sólo los anticuerpos de baja tasa de desactivación permanecen unidos a las células y se unen al complemento, ofatumumab indujo de forma potente la CDC tras esta adición retardada de complemento. Esto se muestra en la figura 3.

Figura 2:

CDC inducida por ofatumumab de células B humanas primarias recién aisladas

Figura 3:

Ofatumumab induce de forma potente la CDC tras la adición retardada de complemento

[0156] Así, sorprendentemente, ofatumumab proporciona la capacidad de activar factores del complemento e inducir CDC. En términos de potencia y eficacia, ofatumumab se distingue claramente de ocrelizumab en este aspecto.

Ejemplo 2:

[0157] Datos de pacientes que muestran reducción en recaídas y lesiones Gd+ después del cambio El efecto de ofatumumab administrado a pacientes que han sido tratados con DMTs diferentes a ofatumumab ha sido investigado como se describe a continuación.

Ofatumumab

[0158] Ofatumumab se suministró en jeringas precargadas para administración subcutánea que contenían 20 mg de ofatumumab (50 mg/ml, 0,4 ml de contenido). El placebo a juego con la jeringa precargada de ofatumumab tenía el mismo aspecto que el medicamento en investigación.

[0159] El tratamiento de control puede ser teriflunomida (Aubagio®) 14 mg.

[0160] Brazo de ofatumumab: inyecciones c.s. de 20 mg de ofatumumab los días 1, 7, 14, Semana 4 (Mes 1 del estudio) y cada 4 semanas a partir de entonces + cápsula de placebo equivalente a teriflunomida por vía oral una vez al día.

[0161] Los pacientes elegibles pueden ser aleatorizados en una proporción 1:1 al grupo activo de ofatumumab 20 mg o al grupo activo de teriflunomida 14 mg. La aleatorización se estratificó por región geográfica y por subtipo de MS (RRMS, SPMS).

Población de pacientes

5 **[0162]** Los pacientes elegibles para su inclusión en este estudio debían cumplir los siguientes criterios: Diagnóstico de MS según los criterios McDonald revisados de 2010 (Polman et al. 2011).

[0163] MS recurrente: curso remitente-recurrente (RRMS), o curso secundario progresivo (SPMS) con actividad de la enfermedad, según la definición de Lublin et al., 2014.

10 **[0164]** Estado de discapacidad en el cribado con una puntuación EDSS de 0 a 5,5 (inclusive).

[0165] Pacientes previamente tratados con DMT seleccionados entre acetato de glatiramer, dimetil fumarato (DMF), daclizumab, fingolimod, natalizumab y laquinimod.

15 **[0166]** Documentación de al menos: 1 recaída durante el año anterior O 2 recaídas durante los 2 años anteriores al cribado O una MRI con realce Gd positivo durante el año anterior a la aleatorización. Nota: Se puede utilizar una MRI de cribado si no existe ninguna exploración con realce Gd positivo del año anterior.

20 **[0167]** Neurológicamente estable en el mes anterior a la aleatorización
Resultados 3.1 Resultados de los pacientes tratados con fingolimod como DMT anterior) Descenso inesperado de las recaídas

25 **[0168]** La siguiente tabla muestra los resultados de un primer estudio para el número de recaídas antes de inscribirse en el estudio y después (en el estudio al mes 12 y al mes 24).

Fármaco	Obs Variable	N	Media
OMB	NUURLP12	39	1,26
	NUURLP24a	39	2,28
	NCFRLP12	39	0,23
	NCFRLP24	39	0,31

[0169] En la tabla anterior, se utilizan las siguientes abreviaturas:

Abreviatura	Explicación
N	N: número de pacientes evaluables
NUURLP12	número de recaídas en los últimos 12 meses (cribado)
NUURLP24a	número de recaídas en los últimos 24 meses (cribado)
NCFRLP12	número de recaídas hasta el mes 12 después de la primera dosis
NCFRLP24	número de recaídas hasta el mes 24 después de la primera dosis

30 **[0170]** La tabla muestra que, entre los pacientes aleatorizados a ofatumumab (Estudio 1), 27 pacientes fueron evaluados en cada visita, es decir, al inicio, a los 12 meses y a los 24 meses. El número de recaídas fue de aproximadamente 1,26 por paciente en los 12 meses anteriores al cribado. Esta tasa descendió inesperadamente a aproximadamente 0,23 en los 12 meses siguientes al cambio de tratamiento y a cerca de 0,30 en el periodo de 24 meses.

35 **[0171]** El descenso en el grupo de ofatumumab fue inesperadamente grande. El descenso fue mayor que en el grupo comparativo.

b) Reducción inesperada de las lesiones T1 con realce Gd

40 **[0172]** Se obtuvieron los siguientes resultados para el número de lesiones Gd.

Fármaco	Visita de Análisis	N	Media
OMB	LÍNEA DE BASE	37	2,95
	Semana 48	36	0,03
	Semana 96	27	0

[0173] La tabla muestra que, entre los pacientes aleatorizados a ofatumumab sorprendentemente se redujo el número de lesiones Gd+.

ES 2 957 112 T3

3.2 Resultados para los pacientes tratados con DMF como DMT anterior

[0174]

Fármaco	Obs Variable	N	Media
OMB	NURLP12	56	1,11
	NURLP24a	56	2
	NCFRLP12	56	0,21
	NCFRLP24	56	0,9
Fármaco	Visita de Análisis	N	Media
OMB	LÍNEA DE BASE	55	2,02
	Semana 48	52	0
	Semana 96	33	0

3.3 Resultados de los pacientes tratados con daclizumab como DMT precoz

[0175]

Fármaco	Obs Variable	N	Media
OMB	NURLP12	11	1
	NURLP24a	11	1,18
	NCFRLP 12	11	0
	NCFRLP24	11	0
Fármaco	Visita de Análisis	N	Media
OMB	LÍNEA DE BASE	11	0,18
	Semana 48	10	0
	Semana 96	2	0

3.4 Resultados de los pacientes tratados con natalizumab como DMT precoz

[0176]

Fármaco	Obs Variable	N	Media
OMB	NURLP12	30	1,2
	NURLP24a	30	2,37
	NCFRLP12	30	0,13
	NCFRLP24	30	0,2
Fármaco	Visita de Análisis	N	Media
OMB	LÍNEA DE BASE	28	2,5
	Semana 48	27	0,04
	Semana 96	20	0

3.5 Resultados de los pacientes tratados con acetato de glatiramero como DMT anterior

[0177]

Fármaco	Obs Variable	N	Media
OMB	NURLP12	156	1,21
	NURLP24a	156	2,13
	NCFRLP12	156	0,0
	NCFRLP24	156	0,17
Fármaco	Visita de Análisis	N	Media
OMB	LÍNEA DE BASE	154	1,52

Fármaco	Visita de Análisis	N	Media
	Semana 48	147	0,2
	Semana 96	128	0,2

Ejemplo 3:

Ensayo clínico

5

[0178] Los resultados descritos anteriormente en el ejemplo 2 se confirman en el ensayo clínico descrito a continuación.

1. Población

10

[0179] La población de estudio consiste en sujetos adultos con RMS. El estudio se lleva a cabo en aproximadamente 120-170 centros de todo el mundo.

[0180] Los sujetos elegibles para su inclusión en este estudio deben cumplir todos los criterios siguientes:

15

1. Diagnóstico de MS según los criterios McDonald revisados de 2017.
2. MS recurrente: formas recurrentes de MS (RMS), incluidas la RMS y la MS secundaria progresiva (SPMS).
3. Estado de discapacidad en el momento del cribado con una puntuación EDSS de 0 a 4 (inclusive).
4. Historial de tratamiento de MS con un máximo de 3 DMT
5. Sujeto en transición de fingolimod o dimetil fumarato que se administró durante un periodo de al menos 6 meses, como su último DMT antes de la primera administración del fármaco del estudio.
6. Actividad resistente de la enfermedad mientras el participante utilizaba fingolimod o dimetilfumarato de forma adecuada antes de la transición, evidenciada por una o más recaídas notificadas clínicamente o uno o más signos de actividad en la MRI (por ejemplo, realce de Gd+, lesiones T2 nuevas o en aumento).
7. Neurológicamente estable en el mes anterior a la primera administración del fármaco del estudio.

20

25

2. Fármaco, brazos y duración del tratamiento

30

[0181] Ofatumumab se suministra en un autoinyector (AI) para administración subcutánea que contiene 20 mg de ofatumumab (50 mg/ml, 0,4 ml de contenido). Ofatumumab (es un líquido transparente a opalescente, incoloro a amarillo pálido, esencialmente libre de partículas.

[0182] Este es un estudio de tratamiento abierto con un brazo.

35

[0183] La duración prevista del tratamiento es de 96 semanas.

3. Periodo de transición que incluya preferiblemente el lavado de la DMT previa

40

[0184] A efectos de este estudio, definimos el periodo de transición como el tiempo transcurrido entre la interrupción del tratamiento actual (fingolimod o DMF) y el inicio del tratamiento con ofatumumab. El momento exacto de la transición se basa en el juicio clínico del investigador.

[0185] Durante un período de lavado, el sujeto no puede recibir ningún otro DMT para el tratamiento de la MS.

45

4. Instrucciones para prescribir y tomar el tratamiento del estudio

[0186] El fármaco del estudio (inyecciones de ofatumumab) se administra a partir de la Visita 1. A continuación, el fármaco se dispensa en las visitas programadas a lo largo del periodo de tratamiento. A partir de la semana 4, las inyecciones subcutáneas deben administrarse a intervalos de 4 semanas (+/- 3 días).

50

[0187] Con el fin de evaluar la tolerabilidad de la dosis inicial de la medicación del estudio, los sujetos son monitorizados estrechamente tras la administración para detectar cualquier reacción, incluidas las relacionadas con la inyección. En la Visita 1, los sujetos reciben la inyección c.s. en el lugar. El sujeto o un cuidador se inyecta la medicación del estudio bajo la supervisión del personal del estudio.

55

[0188] Después de la Visita 1, los sujetos pueden inyectarse la medicación del estudio en casa por sí mismos o con un cuidador que haya sido entrenado por el personal del estudio sobre la técnica adecuada y las precauciones de seguridad. Debe demostrarse y documentarse la capacidad de autoadministrarse inyecciones antes de permitir la administración a domicilio. La Inyección 2 (Día 7) es supervisada a distancia por el personal del centro designado para apoyar la autoadministración/administración en casa y proporcionar formación adicional según sea necesario. Los sujetos regresan al centro para las administraciones de las semanas 2 y 4.

60

Ejemplo 4: Ensayo clínico que muestra una reducción de la pérdida de volumen del tálamo y una mejora de la MSIS-29

Fondo

5 **[0189]** Ofatumumab demostró una eficacia superior frente a teriflunomida en los ensayos de fase 3 ASCLEPIOS I/II, véase ECTRIMS Online Library. Hauser S. et al. 09/13/19; 279581; 336. Los pacientes con MS tratados con ofatumumab experimentaron una reducción de la tasa anualizada de recaídas (ARR) del 50,5% (0,11 frente a 0,8). 0,22) y 58,5% (0,10 vs. 0,25) en comparación con Aubagio® (teriflunomida) (ambos estudios $p < 0,001$) en los estudios ASCLEPIOS I y II respectivamente. Ofatumumab mostró una supresión altamente significativa de las lesiones T1 con gadolinio (Gd) en comparación con Aubagio®, lo que demuestra una supresión profunda de la nueva actividad inflamatoria. Ofatumumab mostró una reducción del riesgo relativo del 34,4% en la progresión confirmada de la discapacidad (PCD) a los 3 meses ($p = 0,002$) y del 32,5% en la PCD a los 6 meses ($p = 0,012$) frente a Aubagio® en los análisis agrupados preespecificados.

Objetivos y Métodos

15 **[0190]** En ASCLEPIOS I, se aleatorizó a los pacientes (1:1) para recibir inyecciones de 20 mg de ofatumumab sc cada 4 semanas (tras un régimen de carga inicial de dosis de 20 mg sc los días 1, 7 y 14) o 14 mg de teriflunomida por vía oral una vez al día, durante un máximo de 30 meses. Pacientes de entre 18 y 55 años con una puntuación en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) (según Kurtzke, Neurology. 1983, Nov; 33(11): 1444-52) de 0-5,5 en el cribado que experimentaron ≥ 1 recaída en el último año o ≥ 2 recaídas en los últimos 2 años o una MRI positiva con realce de gadolinio (Gd+) durante el año anterior a la aleatorización fueron incluidos.

Resultados

25 (i) Pérdida de volumen del tálamo

[0191] Ofatumumab comparado con teriflunomida redujo significativamente la pérdida de volumen del tálamo entre el Mes 24 y el inicio (cambio porcentual medio -1,00 vs -1,40, diferencia media 0,40, $p = 0,002$).

30 (ii) MSIS-29

[0192] Una puntuación más alta en el MSIS-29 es indicativa de un mayor impacto de la MS en la vida diaria desde la perspectiva del paciente. El tratamiento con ofatumumab redujo el impacto de la MS en la vida diaria del paciente en comparación con teriflunomida: el cambio medio en la puntuación del impacto físico MSIS-29 desde el inicio fue significativamente mayor en el grupo de ofatumumab que en el grupo de tratamiento con teriflunomida en todos los puntos temporales, es decir, en el Mes 6 (-2,75 frente a -0,44).75 vs -0,44, diferencia media -2,30, $p = 0,017$), en el Mes 12 (-2,43 vs 0,17, diferencia media -2,59, $p = 0,009$), Mes 18 (-2,37 vs 0,67, diferencia media -3,05, $p = 0,005$), Mes 24 (-2,6 vs 0,59, diferencia media -3,19, $p = 0,008$) y Mes 30 (-3,21 vs 0,55, diferencia media -3,76, $p = 0,026$) (Tabla 14.2-7.1).

40 **[0193]** El tratamiento con ofatumumab se asoció a una mayor reducción del impacto de la MS en la vida diaria del paciente frente al grupo de tratamiento con teriflunomida, medido por la puntuación del impacto psicológico MSIS-29. Sin embargo, la diferencia entre los grupos de tratamiento sólo alcanzó significación estadística en el mes 12.

Conclusiones

45

[0194]

50 (i) El volumen talámico es un marcador basado en la MRI asociado a la neurodegeneración para acelerar el desarrollo de un tratamiento neuroprotector. Según el estado de la técnica, el volumen talámico disminuyó en sujetos con MS con una disminución estimada de -0,71% por año y -0,28% por año en controles sanos, ver Azevedo 2018. El tratamiento con teriflunomida (-1,4% en 2 años) no parece tener un efecto beneficioso re pérdida de volumen talámico cuando se compara con los datos disponibles del estado de la técnica. Por el contrario, el cambio a ofatumumab como tratamiento modificador de la enfermedad muestra resultados prometedores.

55 (ii) El análisis de la proporción de pacientes libres de actividad de la enfermedad clínica y por MRI (es decir, pacientes con NEDA-4) y la medida de la calidad de vida relacionada con la salud MSIS-29 mostraron efectos beneficiosos y sirvieron de apoyo para demostrar la solidez del efecto del tratamiento con ofatumumab.

Ejemplo 5: Se mantiene la eficacia de ofatumumab en pacientes con MS recidivante que abandonan la terapia intravenosa anti-CD20

60

[0195] Fondo: La depleción de células B en pacientes con esclerosis múltiple recidivante (RMS) mediante anticuerpos monoclonales (mAbs) anti-CD20 reduce las tasas anualizadas de recaída y la actividad de las lesiones inflamatorias en la resonancia magnética y retrasa el tiempo hasta el empeoramiento confirmado de la discapacidad. Los mAbs anti-CD20 ocrelizumab y rituximab se administran mediante infusión intravenosa en la clínica; ofatumumab se administra por vía subcutánea con una jeringa precargada o una pluma autoinyectora (AI), lo que facilita la autoadministración.

65

[0196] Objetivos: Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, de un solo brazo, de 12 meses de duración, que confirma la eficacia mantenida de ofatumumab en pacientes con RMS que realizan la transición de la terapia intravenosa con mAb anti-CD20.

5 **[0197]** Métodos: Aproximadamente 100 adultos con RMS se inscriben en 10-20 centros en los EE.UU.. Los pacientes elegibles han sido tratados previamente con 2-5 ciclos consecutivos de ocrelizumab intravenoso o rituximab (se excluyen otros mAbs anti-CD20), con una última dosis 4-9 meses antes del inicio del estudio. Otros criterios de inclusión son una puntuación igual o inferior a 5,5 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad en el momento del cribado y una reducción de los linfocitos B CD19 por debajo del 1% del valor inicial del tratamiento anti-CD20. Se excluye a los pacientes con una respuesta subóptima al tratamiento con anti-CD20 en los 6 meses anteriores (recaída, ≥ 2 lesiones activas que realzan con gadolinio [Gd+], cualquier lesión T2 nueva/que aumenta de tamaño, empeoramiento clínico), o que interrumpieron el tratamiento con anti-CD20 debido a reacciones graves relacionadas con la infusión o infecciones recurrentes, o con enfermedad progresiva. Todos los participantes reciben 20 mg de ofatumumab subcutáneo administrado mediante pluma AI los días 1, 7 y 14, y después mensualmente en los meses 1-12. El criterio de valoración principal es la ausencia de cambios o la reducción del recuento de lesiones Gd+ en el mes 12. Los criterios de valoración secundarios son la retención de participantes y los cambios en los biomarcadores inmunitarios, la satisfacción con el tratamiento, la seguridad y la tolerabilidad en los meses 6 y 12. Hay un análisis intermedio de 6 meses.

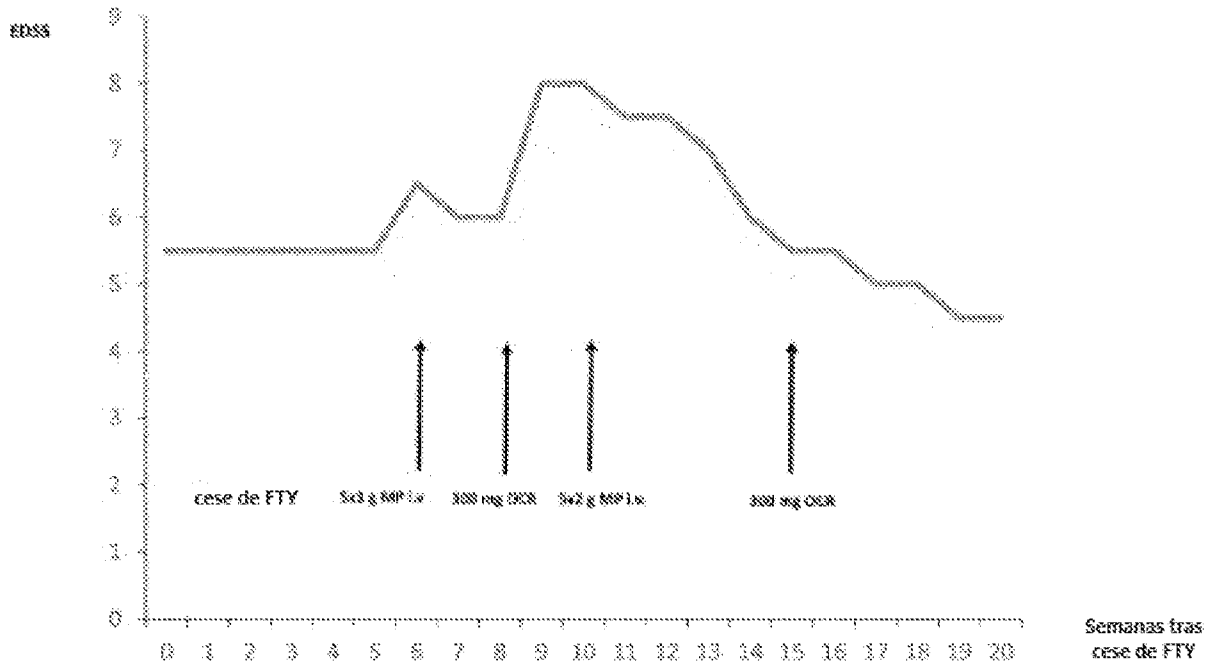
10
15
20 **[0198]** Resultados: El ensayo complementa el programa de fase 3 de ofatumumab en RMS al generar datos mantenidos de eficacia, retención y satisfacción basados en la administración subcutánea mensual del fármaco con la pluma AI en pacientes previamente tratados con ocrelizumab o rituximab.

25 **[0199]** Conclusiones: El ensayo aporta datos importantes sobre la eficacia mantenida de ofatumumab en pacientes con RMS en transición desde terapias intravenosas anti-CD20.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Ofatumumab para su uso en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple recidivante, en el que ofatumumab se utiliza en un paciente que ha sido tratado con una terapia modificadora de la enfermedad distinta de ofatumumab, en el que la terapia modificadora de la enfermedad anterior es fingolimod, en el que la administración de ofatumumab se inicia en un plazo de 0-6 meses después de interrumpir la terapia modificadora de la enfermedad anterior.
- 10 2. Ofatumumab para uso según la reivindicación 1, en el que la terapia modificadora de la enfermedad anterior carece de eficacia y/o tolerabilidad.
- 15 3. Ofatumumab para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el paciente desarrolla una enfermedad resistente debido al tratamiento con la terapia modificadora de la enfermedad anterior.
- 20 4. Ofatumumab para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la terapia modificadora de la enfermedad anterior se administró durante un periodo de al menos 6 meses antes de la primera administración de ofatumumab.
- 25 5. Ofatumumab para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el paciente está neurológicamente estable en el plazo de un mes antes de la primera administración de ofatumumab.
- 30 6. Ofatumumab para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el paciente tiene una puntuación EDSS de 1 a 4 antes de la primera administración de ofatumumab.
- 35 7. Ofatumumab para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la terapia modificadora de la enfermedad anterior se administra por vía oral.
- 40 8. Ofatumumab para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que fingolimod se administró en una dosis diaria de 0,5 mg.
- 45 9. Ofatumumab para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que ofatumumab se administra después de una recaída.
- 50 10. Ofatumumab para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que ofatumumab se administra tras la detección de al menos una lesión Gd+ y/o tras la detección de lesiones T2 nuevas o en aumento.
11. Ofatumumab para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la administración de ofatumumab se inicia tras un periodo de lavado de 1 día a 3 semanas.
12. Ofatumumab para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que ofatumumab se administra si la pérdida de volumen del tálamo no se redujo suficientemente con el tratamiento modificador de la enfermedad anterior.
13. Ofatumumab para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que ofatumumab se administra si la reducción de la puntuación MSIS-29 no se logró suficientemente con el tratamiento modificador de la enfermedad anterior.
14. Ofatumumab para uso según la reivindicación 13, en el que la puntuación MSIS-29 se redujo en menos de 2,5 por el tratamiento modificador de la enfermedad anterior.
15. Ofatumumab para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que ofatumumab se administra a una dosis de 10 a 30 mg cada 4 semanas, preferiblemente 20 mg cada 4 semanas.

Figura 1



Evolución clínica tras el cese de fingolimod, en el caso 2 comunicado por Schmidt y Schuiten. i.v., intravenoso; MP, metilprednisolona; OCR, ocrelizumab.

Figura 2

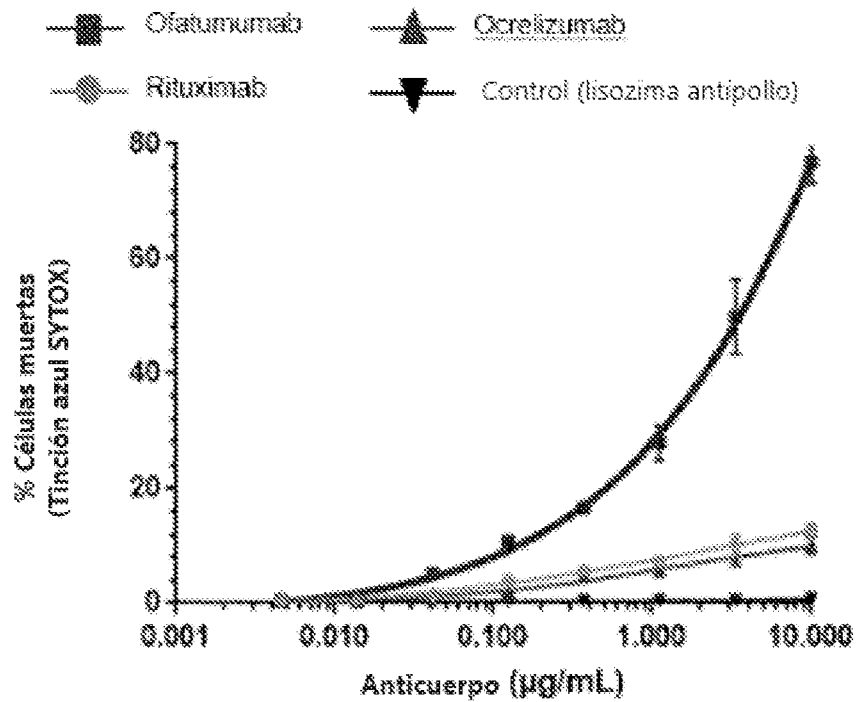


Figura 3

