



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 643**

51 Int. Cl.:
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00916502 .8**
96 Fecha de presentación : **17.03.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1163003**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2001**

54 Título: **Tratamiento de trastornos asociados con LFA-1 con dosis crecientes de antagonista de LFA-1.**

30 Prioridad: **19.03.1999 US 125228 P**
19.03.1999 US 125351 P
19.03.1999 US 273043

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.01.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.01.2010

73 Titular/es: **Genentech, Inc.**
1 DNA Way
South San Francisco, California 94080-4990, US
XOMA Technology Ltd.

72 Inventor/es: **Dedrick, Russell, L.;**
Garavoy, Marvin, R.;
Kramer, Susan, M. y
Starko, Karen

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 331 643 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 de trastornos asociados con LFA-1 con dosis crecientes de antagonista de LFA-1.

5 **Discusión de los antecedentes**

La administración de muchos agentes terapéuticos induce rápidamente efectos secundarios adversos, o acontecimientos, que incluyen, pero no se limitan a, fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, dificultades respiratorias y cambios en la tensión arterial. Estos acontecimientos adversos limitan la cantidad que puede administrarse de un fármaco o compuesto terapéutico, que a su vez limita la eficacia terapéutica que podría lograrse con dosis mayores del fármaco. Existe una necesidad continua de desarrollar técnicas que limiten la toxicidad de dosis mayores de fármaco de manera que pueda mejorarse la eficacia terapéutica. Esta necesidad existe tanto para compuestos polipeptídicos como no polipeptídicos.

Los anticuerpos son un tipo de compuesto polipeptídico para los que frecuentemente se producen acontecimientos adversos con la administración que limitan la dosis del compuesto que puede administrarse. Un compuesto asociado a efectos secundarios adversos es el anticuerpo monoclonal murino OKT3. El OKT3 se une al complejo de proteína CD3 que está asociado al receptor de células T (TCR) encontrado sobre la superficie de todos los linfocitos T. La administración de OKT3 a seres humanos reduce rápidamente el número de células T en circulación (por ejemplo, el OKT3 es un compuesto que destruye células) y reduce la cantidad de TCR en la superficie de la célula encontrada sobre las células T que quedan (Cosimi y col. 1981 N Engl J Med, 305(6), 308-314). Los efectos inmunosupresores de OKT3 han sido terapéuticamente útiles en el tratamiento de rechazo de trasplante renal (Goldstein & Group 1985 M Engl J Med, 313(6), 337-342). Sin embargo, la administración de OKT3 induce varios efectos secundarios adversos que incluyen fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos y opresión de pecho. Se cree que estos efectos secundarios se producen por la liberación de citocinas de las células T debido a la activación inducida por OKT3 (Abramowicz y col. 1989 Transplantation. 47(4), 606-608) y la activación del complemento (Raasveld y col. 1993 Kidney International, 43, 1140-1149).

Se han desarrollado varias estrategias para reducir los efectos secundarios inducidos por OKT3. Se ha mostrado que los esteroides antiinflamatorios atenúan la liberación de citocinas inducida por OKT3 (Goldman y col. 1989 Lancet, ii (8666), 802) (Chatenoud y col. 1990 Transplantation. 49(4), 697-702) y la indometacina puede reducir la respuesta febril (First, Schroeder, Hariharan, Alexander & Weiskittel, 1992 Transplantation, 53(I). 91-94). Una dosis habitual de 5 mg de OKT3 administrado como una infusión de 2 horas en lugar de la inyección en bolo usual fue mejor tolerada y redujo la activación del complemento, pero no la liberación de citocinas (ten Berge, Buysmann, van Diepen, Surachno & Hack, 1996 Transplant Proc. 28 (6), 3217-3220). Los acontecimientos adversos inducidos por OKT3 son los más significativos después de la primera dosis. Mientras que la dosis inicial (normalmente 5 mg) induce la liberación de citocinas y activa el complemento, también elimina las células T diana. Con menos células T y una densidad de TCR reducida de las que quedan, dosis posteriores de OKT3 inducen menos liberación de citocinas (Chatenoud y col. 1989 N Engl J Med, 320 (21), 1420-1421). Un grupo encontró que después de cuatro dosis diarias de 5 mg, la dosificación podría aumentarse con seguridad a 10, 15 y 25 mg durante los 3 días siguientes (Woodle y col. 1996 Clin Transplantation, 10,389-395).

Los acontecimientos adversos también se han asociado a la administración inicial de anticuerpos monoclonales dirigidos a otras moléculas de la superficie de la célula. Un anticuerpo monoclonal anti-CD4 humanizado indujo fiebre, escalofríos, hipotensión y opresión de pecho cuando se administró intravenosamente a pacientes con psoriasis y artritis reumatoide (Isaacs y col. 1997 Clin Exp Immunol, 110, 158-166). Este tratamiento moduló por disminución la expresión de CD4 y produjo una reducción en el número de células T positivas para CD4 en circulación, y pero no era completamente destructor. Se mostró que anticuerpos biespecíficos que interactuaban con la molécula CD64, un receptor para la región constante de la inmunoglobulina (Fc gamma RI) y moléculas asociadas a tumores (receptor del factor de crecimiento epidérmico MDX-447, o HER2/neu MDX-H210) producían síntomas similares a los de la gripe tales como fiebre y escalofríos después de la primera dosis (Cumow, 1997, Cancer Immunol Immunother, 45, 210-215). Similar al efecto de OKT3 en células T, estos anticuerpos produjeron una disminución en el número de monocitos en circulación, que expresan CD64, y estimularon aumentos en las citocinas en plasma. Una dosis única de otro anticuerpo monoclonal dirigido a CD64 (MDX-33) moduló por disminución la expresión de CD64 en monocitos y también produjo escalofríos, febrícula, cefalea y dolores musculares.

La interacción de linfocitos T con células presentadoras de antígeno (CPA) es una de las etapas iniciales en la activación de una respuesta inmunológica a lo que es percibido por el sistema inmunitario como un xenoantígeno. Aunque se ha centrado mucha atención en la interacción primaria del receptor de células T con el antígeno de MHC en la CPA, varios otros componentes de la superficie de la célula también participan en la activación de células T. Estos pares de ligandos localizados sobre la superficie de la célula T y la CPA incluyen: LFA-1/ICAM-1 (también ICAM-2 y ICAM-3), CD28/B7, CD2/LFA-3, CD4/MHC clase II y CD8/MHC clase I. La interferencia con la unión de cualquiera de estos pares de ligandos (por ejemplo, con el uso de moléculas de unión tales como anticuerpos monoclonales) puede disminuir, inhibir o suspender las respuestas de células T (de Fourgerolles y col. 1994, J. Exp. Med. 179:619-29; Dustin, ml y col., 1986, J Immunol, 137:245-54).

La interacción de LFA-1 (constituido por subunidades CD11a y CD18) con ICAM es necesaria para la destrucción de células T, respuestas de células T auxiliares y de células B, la destrucción natural y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Además, las interacciones LFA-1/ICAM participan en la adherencia de los leucocitos a células endoteliales, fibroblastos y células epiteliales, facilitando la migración de leucocitos de la vasculatura a los sitios de inflamación (Collins, T. 1995, *Science and Medicine*, 28-37; Dustin, ML y col. 1991, *Annual Rev Immunology*, 9:27-66).

El uso de anticuerpos que interfieren con las interacciones LFA-1/ICAM disminuye o inhibe el proceso inflamatorio bloqueando la activación de células T y/o la extravasación de leucocitos. *In vitro*, los anticuerpos monoclonales contra LFA-1 o sus ligandos han inhibido la activación de células T (Kuypers, T. y Roos, D. 1989, *Research in Immunology*, 140:461-86; Springer, TA, 1987, *Annual Rev Immunology*, 5:223-52), la proliferación de células B dependiente de células T (Fischer, A. y col. 1986, *J Immunol*, 136:3198-203), la lisis de células diana (Krensky, A. y col. 1983, *J Immunol*, 131:6711-6) y la adhesión de células T a endotelio vascular (Dustin, ML. y col. 1988, *Journal of Cell Biology*, 107:321-31). En ratones, los anticuerpos anti-CD11a han inducido tolerancia a antígenos de proteína (Benjamin, R. y col., 1988, *European Journal of Immunology*, 18:1079-88; Tanaka, Y. y col. 1995, *European Journal of Immunology*, 25:1555-8), retardado la aparición y reducido la gravedad de encefalomiелitis autoinmune experimental (Gordon, EJ y col. 1995, *Journal of Neuroimmunology*, 62:153-60), inhibido la producción de autoanticuerpos asociada a lupus y prolongado la supervivencia de varios tipos de injertos de tejido (Cavazzana-Calco MS, Sarnacki S, Haddad E y col. *Transplantation* 1995;59(11):1576-82; Nakakura EK, McCabe SM, Zheng B, Shorthouse RA y col. *Transplantation* 1993; 55(2):412-7; Connolly MK, Kitchens EA, Chan B y col., *Clinical Immunology and Immunopathology* 1994;72(2):198-203; He Y, Mellon J, Apte R, Niederkorn J. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1994;35(8):3218-25; Isobe M, Yagita H, Okumura K, Ihara A. *Science* 1992;255:1125-7; Kato Y, Yamataka A, Yagita H y col. *Ann Surg* 1996; 223(1):94-100; Nishihara M, Gotoh M, Fukuzaki T y col. *Transplantation Proceedings* 1995; 27(1):372; Talento A, Nguyen M, Blake T y col., *Transplantation* 1993; 55(2):418-22; van Dijken PJ, Ghayur T, Mauch P y col. *Transplantation* 1990; 49(5):882-6). En estudios clínicos en seres humanos se ha mostrado que anticuerpos monoclonales murinos anti-CD11a ayudan a prevenir el fracaso de injerto tras el trasplante de médula ósea (Cavazzana-Calco MS, Bordigoni P, Michel G y col. *British Journal of Haematology* 1996; 93:131-8; Fischer A, Friedrich W, Fasth A. *Blood* 1991; 77(2):249-56; Stoppa AM, Maraninchi D, Blaise D, Viens P y col. *Transplant International* 1991; 4:3-7) y trasplante renal (Horamant M, Le Mauff B, Le Meur Y y col. *Transplantation* 1994; 58(3):377-80; Horamant M, Bedrossian J, Durand D y col. *Transplantation* 1996; 62(11):1565-70; Le Mauff B, Horamant M, Rougier JP y col. *Transplantation* 1991; 52(2):291-6). Un fármaco inmunosupresor que podría reducir la incidencia de tanto rechazo de injerto agudo como de función de injerto retardada, a la vez que promueve la supervivencia a largo plazo con toxicidad mínima con el potencial de inducción de tolerancia, proporcionaría grandes beneficios al campo del trasplante renal.

Continúa existiendo la necesidad de nuevos procedimientos de administración de compuestos terapéuticos que reduce los efectos secundarios y que aumenta la eficacia del compuesto terapéutico.

Resumen de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar usos relacionados con un procedimiento mejorado de administración de un compuesto terapéutico. Este y otros objetos serán evidentes de la siguiente descripción de permitir realizaciones que han sido conseguidas por la invención.

La invención se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno mediado por LFA-1 administrando a un mamífero en necesidad del mismo una primera dosis de acondicionamiento o un compuesto que se une al receptor de la superficie de los linfocitos LFA-1; y luego administrar al menos una segunda dosis terapéutica del compuesto, en el que la segunda dosis es superior a la primera dosis. La invención proporciona compuestos para uso en un procedimiento tal, y usos relacionados, como se definen en las reivindicaciones. El trastorno mediado por LFA-1 es psoriasis, y el compuesto es un anticuerpo anti-CD11a de longitud completa de la subclase IgG1, como se define en las reivindicaciones.

Otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de realizaciones preferidas que no pretenden ser limitantes de la invención.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el programa de dosificación usado en el estudio del Ejemplo 1. A indica el tiempo de la evaluación global del médico y PASI, y biopsia de piel.

La Figura 2 muestra los cambios en los resultados de la puntuación PASI por grupo de dosis para el estudio del Ejemplo 1. Es un resumen del cambio en porcentaje de la media (+/- DE) en puntuaciones PASI desde el nivel inicial hasta los Días 28 y 56. *El sujeto 015 retiró el consentimiento el Día 7 y no hay ningún dato para los Días 28 y 56.

La Figura 3 muestra la reducción de la respuesta a dosis en los resultados de la puntuación PASI para el estudio del Ejemplo 1.

ES 2 331 643 T3

La Figura 4 muestra la modulación de los niveles de CD11a en linfocitos y hu1124 en plasma para cada uno de los grupos A-E, para el estudio del Ejemplo 1.

La Figura 5 resume datos histológicos del Ejemplo 1. Se muestran pruebas histológicas de disminución de ICAM-1, queratina 16 (Ker 16) y expresión de CD11a en placas psoriásicas.

La Figura 6 muestra la disminución en acontecimientos adversos agudos con el tiempo conseguida en el Ejemplo 1 usando el procedimiento de la invención. Un acontecimiento adverso agudo es uno o más de fiebre (leve), cefalea (leve), náuseas o vómitos en el plazo de 24 horas desde la dosificación. Un único paciente puede haber tenido más de un acontecimiento.

La Figura 7A muestra la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de hu1124 como se muestra en la Fig 1A del documento WO98/23761.

La Figura 7B muestra la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de hu1124 como se muestra en la Fig 1B del documento WO98/23761.

Definiciones

El término “anticuerpo monoclonal” según se usa en este documento se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones que se producen naturalmente que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, estando dirigidos contra un único sitio antigénico. Además, a diferencia de preparaciones de anticuerpos convencionales (policlonales) que normalmente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítopes), cada anticuerpo monoclonal se dirige contra un único determinante sobre el antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales son ventajosos porque se sintetizan mediante cultivo de hibridomas sin contaminar por otras inmunoglobulinas. El modificador “monoclonal” indica que el carácter del anticuerpo se ha obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, y no debe interpretarse como que requiere la producción del anticuerpo por cualquier procedimiento particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales que van a usarse según la presente invención pueden prepararse mediante el procedimiento de hibridomas descrito primero por Kohler & Milstein, *Nature*, 256:495 (1975), o puede prepararse por procedimientos de ADN recombinante (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 4.816.567 (Cabilly y col.)).

En los anticuerpos “quiméricos” (inmunoglobulinas), una parte de la cadena pesada y/o ligera es idéntica a u homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o que pertenecen a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la(s) cadena(s) es idéntica a u homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpos, siempre que presenten la actividad biológica deseada, por ejemplo, uniéndose a un receptor de la superficie de la célula (patente de EE.UU. n° 4.816.567 (Cabilly y col.); y Morrison y col. *Proc: Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)). El anticuerpo hu1124 es un anticuerpo humanizado. Formas “humanizadas” de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son inmunoglobulinas quiméricas, cadenas de inmunoglobulina o fragmentos de las mismas (tales como Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ u otras subsecuencias de anticuerpos de unión al antígeno) que contienen una secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. En su mayor parte, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en las que los residuos de una región determinante de la complementariedad (CDR) del receptor están sustituidos por residuos de una CDR de una especie no humana (anticuerpo donante) tal como ratón, rata o conejo que tiene la especificidad, afinidad y capacidad deseadas. En algunos casos, los residuos de la región estructural Fv de la inmunoglobulina humana están sustituidos por residuos no humanos correspondientes. Además, el anticuerpo humanizado puede comprender residuos que no se encuentran ni en el anticuerpo receptor ni en la CDR importada o secuencias de la región estructural. Estas modificaciones se hacen para refinar y optimizar adicionalmente el rendimiento del anticuerpo. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente todos de al menos uno, y normalmente dos, dominios variables, en el que todas o sustancialmente todas las regiones CDR se corresponden con las de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las regiones FR son las de una secuencia consenso de inmunoglobulina humana. Para más detalles véanse: Jones y col. *Nature*, 321:522-525 (1986); Reichmann y col. *Nature*, 332:323-329 (1988); y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)).

Los fragmentos de anticuerpo “Fv de cadena única” o “sFv” comprenden los dominios V_H y V_L de anticuerpo, en los que estos dominios están presentes en una única cadena de polipéptidos. Generalmente, el polipéptido Fv comprende además un ligador de polipéptido entre los dominios V_H y V_L que permite que el sFv forme la estructura deseada para la unión al antígeno. Para una revisión de sFv véase Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg y Moore eds. Springer-Verlag, Nueva York, pág. 269-315 (1994).

El término “diacuerpos” se refiere a pequeños fragmentos de anticuerpos con dos sitios de unión al antígeno cuyos fragmentos comprenden un dominio variable de cadena pesada (V_H) conectado a un dominio variable de cadena ligera (V_L) en la misma cadena de polipéptidos (V_H y V_L). Usando un ligador que es demasiado corto para permitir el apareamiento entre los dos dominios en la misma cadena se fuerza a que los dominios se apareen con los dominios

ES 2 331 643 T3

complementarios de otra cadena y crean dos sitios de unión al antígeno. Los diacuerpos se describen más completamente en, por ejemplo, los documentos EP 404,097; WO 93/11161; y Hollinger y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993).

5 La expresión “anticuerpos lineales” cuando se usa en toda esta solicitud se refiere a los anticuerpos descritos en Zapata y col. Protein Eng. 8(10):1057-1062 (1995). Brevemente, estos anticuerpos comprenden un par de segmentos Fd en tándem ($V_H-C_H1-V_H-C_H1$) que forman un par de regiones de unión al antígeno. Los anticuerpos lineales pueden ser biespecíficos o monoespecíficos.

10 Un anticuerpo “variante” se refiere en este documento a una molécula que se diferencia en la secuencia de aminoácidos de una secuencia de aminoácidos del anticuerpo “principal” en virtud de la adición, deleción y/o sustitución de uno o más residuo(s) de aminoácido en la secuencia del anticuerpo principal. En la realización preferida, la variante comprende una o más sustitución(ones) de aminoácidos en una o más región(ones) hipervariable(s) del anticuerpo principal. Por ejemplo, la variante puede comprender al menos una, por ejemplo de aproximadamente una a aproximadamente diez, y preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente cinco, sustituciones en una o más regiones hipervariables del anticuerpo principal. Generalmente, la variante tendrá una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 75% de identidad de secuencias de aminoácidos con las secuencias de dominio variable de la cadena pesada o ligera del anticuerpo principal, más preferentemente al menos el 80%, más preferentemente al menos el 85%, más preferentemente al menos el 90%, y lo más preferentemente al menos el 95%. La identidad u homología con respecto a esta secuencia se define en este documento como el porcentaje de residuos de aminoácido en la secuencia candidata que son idénticos a los residuos del anticuerpo principal, después de alinearse las secuencias e introducirse espacios, si fuera necesario, para lograr la máxima identidad de secuencias en porcentaje. Ninguno del extremo N, extremo C o extensiones, deleciones o inserciones internas en la secuencia del anticuerpo debe interpretarse como que afecta la identidad u homología de la secuencia. La variante conserva la capacidad de unir el receptor y preferentemente tiene propiedades que son superiores a las del anticuerpo principal. Por ejemplo, la variante puede tener una afinidad de unión más fuerte, capacidad potenciada para activar el receptor, etc. Para analizar tales propiedades debe compararse, por ejemplo, una forma Fab del anticuerpo variante con una forma Fab del anticuerpo principal o una forma de longitud completa del anticuerpo variante respecto a una forma de longitud completa del anticuerpo principal ya que se ha encontrado que la forma del anticuerpo afecta a su actividad en el ensayo de actividad biológica desvelado en este documento. El anticuerpo variante de interés particular en este documento es uno que muestra al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 20 veces, y lo más preferentemente al menos aproximadamente 50 veces, de mejora en la actividad biológica cuando se compara con el anticuerpo principal.

35 El término “modular por disminución un receptor de la superficie de la célula” significa un procedimiento o método que reduce el número de moléculas del receptor sobre la superficie de un tipo de célula respecto al número de moléculas del receptor antes de que se realice el procedimiento o método. Por ejemplo, la administración de un compuesto terapéutico que se une a un receptor de la superficie de la célula regulará por disminución el receptor si el número de moléculas de receptor sobre la superficie de la célula es menor después de la administración que antes de la administración del compuesto. El número de moléculas de receptor de la superficie de la célula puede medirse histológicamente usando procedimientos de tinción y recuento conocidos.

Una “dosis de acondicionamiento” es una dosis que atenúa o reduce la frecuencia o la gravedad de los efectos secundarios adversos de la primera dosis asociados a la administración de un compuesto terapéutico. La dosis de acondicionamiento puede ser una dosis terapéutica, una dosis subterapéutica, una dosis sintomática o una dosis subsintomática. Una dosis terapéutica es una dosis que presenta un efecto terapéutico sobre el paciente y una dosis subterapéutica es una dosis que no presenta un efecto terapéutico sobre el paciente tratado. Una dosis sintomática es una dosis que induce al menos un efecto adverso con la administración y una dosis subsintomática es una dosis que no induce un efecto adverso.

50 El término “receptor de la superficie de la célula” como se usa en este documento significa cualquier molécula mostrada sobre la superficie de una célula y disponible para unirse mediante compuestos terapéuticos que se ponen en contacto con la superficie de la célula. Una molécula de la superficie de la célula tal es un “receptor” para el compuesto terapéutico.

55 El término “compuesto destructor de células no diana” o un compuesto o ligando que “no destruye” una población de células significa un compuesto que se une a una molécula de receptor de la superficie de la célula, pero que sustancialmente no reduce el número de células en la población de células. Un compuesto no destructor, por ejemplo, reducirá el número de células en una población de células aproximadamente el 50% o menos, preferentemente aproximadamente el 30% o menos, más preferentemente aproximadamente el 20% o menos, respecto al número de células diana en la población de células antes del contacto o tratamiento con el compuesto.

60 El término “trastornos mediados por LFA-1” se refiere a estados patológicos producidos por interacciones de adherencia de células que implican el receptor de LFA-1 sobre los linfocitos. La invención se limita a psoriasis, pero otros ejemplos de tales trastornos incluyen respuestas inflamatorias de células T tales como enfermedades inflamatorias de la piel aparte de psoriasis; respuestas asociadas a enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); síndrome disneico del adulto; dermatitis; meningitis; encefalitis; uveítis; afecciones alérgicas tales como eczema y asma y otras afecciones que implican infiltración de células T y respues-

ta inflamatoria crónica; reacciones de hipersensibilidad de la piel (incluyendo dermatitis y urticaria); aterosclerosis; deficiencia de adhesión de leucocitos; enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes mellitus, esclerosis múltiple, síndrome de Reynaud, tiroiditis autoinmunitaria, encefalomielite autoinmune experimental, síndrome de Sjorgen, diabetes de tipo I y respuesta inmunitaria asociada a hipersensibilidad retardada mediada por citocinas y linfocitos T normalmente encontrados en tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis y vasculitis; anemia perniciosa, enfermedades que implican diapedesis de leucocitos; trastorno inflamatorio del SNC, síndrome de lesión multiorgánica secundaria a septicemia o traumatismo; anemia hemolítica autoinmune; miastenia grave; enfermedades mediadas por el complejo antígeno-anticuerpo; todos los tipos de rechazo de trasplante que incluyen enfermedad de injerto contra huésped o huésped contra injerto; etc.

“Tratar” una enfermedad, trastorno, afección o población de células incluye terapia y tratamiento profiláctico durante un corto periodo de tiempo agudo y durante un largo periodo de tiempo crónico.

El término “mamífero” se refiere a cualquier animal clasificado como un mamífero que incluye seres humanos, animales domésticos y de granja, y animales de zoológico, de deporte o mascotas tales como perros, caballos, gatos, vacas, etc. Preferentemente, el mamífero en este documento es humano.

20 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Se ha descubierto ahora que un programa de dosificación en el que una primera dosis de acondicionamiento de anticuerpo hu1124 va seguida de una segunda dosis mayor del anticuerpo es eficaz en el acondicionamiento de un mamífero para tolerar dosis crecientes o mayores del anticuerpo terapéutico. Este programa de dosificación permite reducir la aparición de efectos adversos que se producen a partir de la administración inicial y administraciones posteriores del anticuerpo terapéutico, es decir, la invención reduce los efectos adversos de la administración de la primera dosis y acondiciona al mamífero para dosis mayores adicionales. Aunque se observarán algunos efectos adversos tales como fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, dificultades respiratorias, mialgia, escalofríos y cambios en la tensión arterial, la frecuencia y/o gravedad de estos efectos adversos se reduce sorprendentemente respecto a la administración usando programas de dosificación convencionales tales como administración diaria de dosis iguales de un compuesto terapéutico. Por tanto, el procedimiento de la presente invención permite aumentar las dosis posteriores y obtener los beneficios terapéuticos de dosis mayores del anticuerpo terapéutico mientras que, al mismo tiempo, se minimiza la aparición de efectos secundarios adversos.

En la invención, los efectos secundarios adversos se reducen proporcionando un medicamento para administrar a un mamífero una primera dosis de acondicionamiento de anticuerpo hu1124 seguida de una dosis terapéutica. El término “terapéutico” en este contexto significa que los compuestos se unen a la superficie de la célula diana y producen un cambio en los síntomas o afección asociada a la enfermedad o afección que está tratándose. Es suficiente que una dosis terapéutica produzca un cambio con incrementos en los síntomas o afecciones asociados a la enfermedad; no se requiere una cura o remisión completa de los síntomas. Un experto en esta materia puede determinar fácilmente si una dosis es terapéutica estableciendo criterios para medir cambios en síntomas o afecciones de la enfermedad que está tratándose y luego controlando los cambios en estos criterios según procedimientos conocidos. Las afecciones físicas externas, el examen histológico de tejidos afectados en pacientes o la presencia o ausencia de células o compuestos específicos, que incluyen una lesión, asociados a una enfermedad pueden proporcionar criterios objetivos para evaluar el efecto terapéutico. La invención se usa para tratar psoriasis en la que el efecto terapéutico se determina por una evaluación global del médico (EGM) del paciente y por puntuaciones del índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI): una disminución en la puntuación PASI indica un efecto terapéutico. La actividad de la enfermedad psoriásica también puede determinarse basándose en la escala de gravedad global de las lesiones (GGL), porcentaje del área superficial total del cuerpo (ASC) afectada por la psoriasis y espesor de las placas de psoriasis.

En la invención, la primera dosis va seguida de una segunda dosis que es superior a la primera dosis, es decir, contiene una mayor cantidad de anticuerpo terapéutico. La primera dosis sirve para acondicionar el mamífero para tolerar la segunda dosis terapéutica mayor. De esta forma, el mamífero puede tolerar dosis mayores del anticuerpo terapéutico de las que podrían administrarse inicialmente. Por tanto, dentro del alcance de la presente invención están dosis adicionales que pueden administrarse después de la segunda dosis. Por ejemplo, dentro del uso de la presente invención se contemplan una tercera dosis adicional que es superior a o igual a la segunda dosis y una cuarta dosis adicional que es superior a o igual a la segunda o tercera dosis.

En otra realización, la primera dosis puede repetirse una o más veces antes de administrarse la segunda dosis mayor. La primera dosis puede administrarse, por ejemplo, una, dos o tres veces, lo más preferentemente sólo una vez antes de administrarse la segunda dosis mayor.

Las dosis pueden administrarse según cualquier programa temporal que sea apropiado para el tratamiento de la enfermedad o afección. Por ejemplo, las dosificaciones pueden administrarse diaria, semanal, bisemanal o mensualmente con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado y la reducción de los efectos adversos. Las dosificaciones pueden administrarse antes, durante o después del desarrollo del trastorno. Por ejemplo, para prevenir el rechazo de huésped frente a injerto o de injerto frente a huésped, la dosis de acondicionamiento inicial puede adminis-

trarse antes, durante o después de que se produzca el trasplante. El programa temporal específico puede determinarse fácilmente por un médico experto en la administración del anticuerpo terapéutico mediante ajustes rutinarios del programa de dosificación dentro del procedimiento de la presente invención. El tiempo de administración de la primera y segunda dosificaciones, además de las dosificaciones posteriores, se ajustará para minimizar los efectos adversos, a la vez que se mantiene un efecto terapéutico máximo. La aparición de efectos adversos puede controlarse mediante entrevistas rutinarias con el paciente y ajustarse para minimizar la aparición de efectos secundarios, en particular, fiebre, cefalea, náuseas y/o vómitos ajustando el tiempo de dosificación. Se considera que cualquier tiempo de dosificación está dentro del alcance de la presente invención siempre que la primera dosis de acondicionamiento del anticuerpo se administre seguida de una segunda dosis mayor del anticuerpo. Por ejemplo, las dosis adicionales pueden ser en un programa diario o semanal, seguidas por dosis bisemanales o mensuales posteriores.

La cantidad de dosificación puede determinarse fácilmente usando técnicas de ajuste de la dosificación conocidas por un médico experto en el tratamiento de la enfermedad o afección. La cantidad de dosificación se encontrará generalmente en una ventana terapéutica establecida para el compuesto terapéutico que proporcionará un efecto terapéutico a la vez que minimiza la morbilidad y mortalidad adicionales. Normalmente, los compuestos terapéuticos se administrarán en una dosificación que oscila entre los 0,001 mg/kg y los aproximadamente 100 mg/kg por dosis, preferentemente 0,1-20 mg/kg. La dosis preferida de aproximadamente 0,1 - 20 mg/kg es particularmente útil para los anticuerpos.

Normalmente, el anticuerpo terapéutico usado en esta invención se formula mezclándolo a temperatura ambiente al pH apropiado y al grado de pureza deseado con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración de antagonista, pero preferentemente oscila en cualquier parte entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. Una realización adecuada es la formulación a pH 6,0.

El anticuerpo anti-CD11a para uso en este documento es preferentemente estéril. La esterilidad puede conseguirse fácilmente mediante esterilización por filtración a través de membranas (0,2 micrómetros). Preferentemente, los péptidos y las proteínas terapéuticos se almacenan como disoluciones acuosas, aunque son aceptables formulaciones liofilizadas para reconstitución.

El anticuerpo terapéutico puede formularse, dosificarse y administrarse en un modo coherente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que está tratándose, el mamífero particular que está tratándose, el cuadro clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de liberación del agente, el procedimiento de administración, el programa temporal de administración y otros factores conocidos para los médicos generales. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del anticuerpo terapéutico que va a administrarse estará gobernada por tales consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar la psoriasis. Tal cantidad es preferentemente inferior a la cantidad que es tóxica para el huésped o hace que el huésped sea significativamente más susceptible a infecciones.

El anticuerpo terapéutico puede administrarse mediante cualquier medio adecuado que incluye administración parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intranasal e intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea. Preferentemente, la dosificación se administra mediante inyecciones, lo más preferentemente inyecciones intravenosas o subcutáneas, dependiendo en parte de si la administración es breve o crónica.

La invención se refiere al tratamiento de psoriasis administrando a un mamífero, preferentemente un paciente humano, en necesidad de tal un tratamiento una primera dosis de acondicionamiento de un anticuerpo anti-CD11a; y administrando una segunda dosis terapéutica del anticuerpo, siendo la segunda dosis superior a la primera dosis. La invención proporciona un compuesto relacionado y uso, como se define en las reivindicaciones. Este aspecto de la invención es diferente de los procedimientos de dosificación convencionales para el tratamiento de tales enfermedades que generalmente se tratan con dosis uniformes regularmente espaciadas de un compuesto terapéutico. Por ejemplo, la inmunoadesina LFA-3TIP, que es una proteína dimérica recombinante constituida por el primer dominio extracelular de LFA-3 humano fusionado con la bisagra y las regiones de IgG humana CH2 y CH3, se ha administrado en dosis semanales iguales de 0,005 mg/kg, 0,025 mg/kg, 0,050 mg/kg o 0,075 mg/kg. En un segundo estudio, los pacientes recibieron 0,05, 0,10 ó 0,15 mg/kg en dosis iguales cada cuatro semanas (Krueger y col.). A diferencia, la invención proporciona una primera dosis de acondicionamiento y luego una segunda dosis terapéutica mayor.

Este procedimiento de programación de dosis acondiciona al paciente para tolerar dosis mayores del anticuerpo terapéutico que serían toleradas por el paciente, particularmente cuando hay efectos adversos en los pacientes debido a la administración del anticuerpo terapéutico. La primera dosis baja del procedimiento de la invención es útil para reducir la fiebre, cefalea, náuseas, vómitos etc., que frecuentemente acompañan a una administración inicial de un anticuerpo fármaco. Sin embargo, es posible preparar el medicamento para administrar una primera dosis baja, dentro del alcance de la invención, a pacientes que no experimentan efectos adversos con la primera administración.

ES 2 331 643 T3

La primera dosis acondiciona al paciente para recibir una segunda dosis mayor con una reducción en los efectos adversos que pueden observarse con dosis mayores de anticuerpo terapéutico. Generalmente, a medida que aumenta la cantidad de dosificación, también aumenta el número de efectos adversos. La invención permite la administración de dosis terapéuticas mayores más rápidamente y con menores efectos adversos. Esto mejora la eficacia de la terapia ya que el paciente puede tolerar dosis mayores y durante un tiempo más largo ya que hay menores efectos secundarios desagradables.

Como se describe anteriormente, la cantidad de dosificación puede determinarse fácilmente usando técnicas de ajuste de la dosificación conocidas por un médico experto en el tratamiento de estas enfermedades. La cantidad de dosificación se encontrará generalmente dentro de una ventana terapéutica establecida para el compuesto terapéutico que proporcionará un efecto terapéutico a la vez que minimiza la morbilidad y mortalidad adicionales. Normalmente, los compuestos terapéuticos se administrarán en una dosificación que oscila entre los 0,001 mg/kg y los aproximadamente 100 mg/kg por dosis, preferentemente 0,1-20 mg/kg. La dosis preferida es particularmente útil para compuestos que contienen anticuerpos.

El compuesto terapéutico para el tratamiento de una enfermedad mediada por LFA-1 puede administrarse mediante cualquier medio adecuado que incluye administración parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intranasal e intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea. Preferentemente, la dosificación se administra mediante inyecciones, lo más preferentemente inyecciones intravenosas o subcutáneas, dependiendo en parte de si la administración es breve o crónica. Como se describe anteriormente en más detalle, el compuesto terapéutico para el tratamiento de una enfermedad mediada por LFA-1 puede formularse, dosificarse y administrarse en un modo coherente con la buena práctica médica.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la hiperproliferación de queratinocitos y la acumulación de células T activadas en la epidermis y la dermis de lesiones psoriásicas. La regulación por incremento de ICAM-1 en queratinocitos y su interacción con LFA-1 de células T en piel lesional indican que el tratamiento con un anticuerpo anti-CD11a puede interferir con el proceso de enfermedad en la psoriasis.

Ejemplos

El procedimiento de la invención se ejemplifica por el tratamiento de psoriasis (una enfermedad mediada por LFA-1) con un compuesto terapéutico (un anticuerpo) que se une a un receptor de la superficie de la célula (CD11a). Estos ejemplos también proporcionan un ejemplo representativo de modular por disminución un receptor de la superficie de la célula en una población de células de mamífero, reducir los efectos secundarios y de acondicionar un mamífero para tolerar dosis altas de un compuesto terapéutico.

Ejemplo 1

Estudio de aumento de la dosis de dosis múltiples de fase I de los efectos de hu1124 en sujetos con psoriasis moderadas a graves (HUPS249)

El fármaco en estudio, hu1124, es un anticuerpo anti-CD11a humanizado conocido [véanse el documento WO 98/23761 (humanized MHM24(Fab)-8); Werther WA y col. Humanization of an anti lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 monoclonal antibody and re-engineering of the humanized antibody for binding to rhesus LFA-1. J Immunol 1996; 157:4986-95). hu1124 es una versión de IgG1 humanizada de un anticuerpo monoclonal anti-CD1124a murino, MHM24, que reconoce CD11a humano y de chimpancé. La humanización de MHM24 se realizó injertando la complementariedad murina que determina regiones (región hipervariable) en secuencias consenso de cadena pesada y ligera IgG1/ κ humanas. Para las secuencias V de la cadena H y L de hu 1124 se hace referencia al número de registro de GenBank P_W62013 y P_W62017, respectivamente; las secuencias también se muestran en la figura 1 en Werther y col. 1996, y en la Fig. 1A y 1B en el documento WO98/23761, incorporado en este documento por referencia.

El fármaco en estudio, hu1124, se suministró como una disolución apirógena, estéril, incolora, transparente, de un solo uso y en un vial de vidrio. Cada vial contuvo 10 ml de disolución a una concentración de 4 mg/ml en acetato sódico 10 mM, pH 5,0, con polisorbato 20 al 0,02%, acetato sódico trihidratado al 0,1% y manitol al 4%. No se añadió conservante a la disolución. Todo el fármaco en estudio se almacenó a 2-8°C (35,6-46,4°F). El fármaco en estudio se administró a sujetos mediante infusión intravenosa continua durante 90 minutos en una vena periférica. La cantidad de fármaco que se administró se basó en el peso y el grupo de dosificación del sujeto al que se asignó el sujeto.

La seguridad se evaluó por los acontecimientos adversos, evaluaciones de laboratorio clínico y constantes vitales pre y postratamiento. La actividad inmunológica se controló probando los efectos sobre reacciones de inmunidad mediada por células (hipersensibilidad retardada), respuestas de anticuerpos del tétanos y subpoblaciones de linfocitos (citometría de flujo). La eficacia se controló por cambios en los signos y síntomas clínicos de la enfermedad (incluyendo el índice de gravedad y área de la psoriasis. Puntuaciones PASI) y cambios globales comparados con la afección

ES 2 331 643 T3

de nivel inicial. Las biopsias de piel se estudiaron para los efectos de hu1124 sobre linfocitos dentro de lesiones psoriásicas. La farmacocinética del fármaco en estudio se evaluó controlando en serie muestras de plasma para hu 1124 durante los 98 días tras el inicio del estudio.

5 Treinta y nueve sujetos con psoriasis en placas moderada a grave se incluyeron en ocho centros de estudio. Los sujetos incluyeron sujetos caucásicos, negros, asiáticos e hispanos. La edad de los sujetos oscilaba entre los 26 y los 73 años, con sólo un sujeto de más de 70. El peso de los sujetos osciló entre los 65 y los 122 kg. Entre el 15 y el 72%, con una mediana global del 33%, del área de la superficie corporal era psoriásica en los sujetos incluidos en este estudio. Las puntuaciones PASI de nivel inicial oscilaron entre 15 y 42, con una mediana global
10 de 23 para los 39 sujetos en este estudio. Cada uno de los 39 sujetos recibió dosis múltiples de hu1124 que oscilaban entre los 0,1 y los 1,0 mg/kg administradas por infusión intravenosa. De los 39 sujetos, 10 se incluyeron en uno de los grupos de dosis de 0,1 mg/kg (cuatro en el grupo de dosis de 0,1 mg/kg administrada cada dos semanas y seis en el grupo de dosis 0,1 mg/kg/semana), 17 se incluyeron en el grupo de dosis de 0,3 mg/kg/semana, seis se incluyeron en el grupo de dosis de 0,3-0,6 mg/kg/semana y seis se incluyeron en el grupo de dosis de 0,3-
15 1,0 mg/kg/semana. Todos excepto cinco sujetos completaron el estudio. Todos los sujetos se evaluaron para seguridad y eficacia. La siguiente tabla muestra el programa de tratamiento y el número de pacientes en cada brazo del estudio.

TABLA 1

Aumento de la dosis (mg/kg) y programa de tratamiento

	n	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 35	Día 42
Grupo A	4	0,1	-	0,1	-	0,1	-	0,1
Grupo B	6	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Grupo C	17	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Grupo D	6	0,3	0,4	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Grupo E	6	0,3	0,4	0,6	1,0	1,0	1,0	1,0

40 *Resultados - Seguridad*

Los acontecimientos adversos agudos de la primera dosis fueron principalmente fiebre (informada por 17/39 o el 44% de los sujetos), cefalea (informada por 7/39 o el 18% de los sujetos), náuseas (informada por 5/39 o el 13% de los sujetos) y vómitos (2/39 o el 5% de los sujetos). Los acontecimientos adversos agudos (en el plazo de 48 horas después de la dosificación) de fiebre, cefalea o vómitos después de la primera dosis no se informaron en sujetos que recibieron 0,1 mg/kg cada dos semanas o cada semana. La mayoría de los acontecimientos adversos agudos fueron de gravedad leve. Y lo que es más importante, la frecuencia de los acontecimientos adversos agudos disminuyó con las dosis posteriores en cada grupo de dosis.

50 Las infusiones múltiples de hul 124 fueron seguras y bien toleradas por los sujetos en este estudio. La incidencia de la disminución global de los acontecimientos adversos agudos después de la primera dosis en cada grupo de dosis indica que los acontecimientos adversos agudos son el resultado de la exposición inicial al fármaco y no del nivel absoluto de fármaco, que a su vez indica una respuesta de adaptación o acondicionamiento al programa de dosificación
55 “desensibilizante” o “acondicionador” de la invención.

Resultados - Farmacocinética/Farmacodinámica

60 El pico medio y los niveles en el plasma de hul 124 parecieron ser dependientes de la dosis y aumentaron a medida que aumentó el nivel de dosis de la medicación en estudio. No se observó acumulación de hul 124 en los grupos de dosis menores y se observó un pequeño grado de acumulación después de infundirse las dosis máximas en los grupos de dosis mayores. Se observó una disminución en la expresión de CD11a en el plazo de 2-4 horas después de la administración de la medicación estudio en todos los grupos de dosis, notándose una recuperación completa antes de la siguiente dosis en los grupos de dosis menores y en el plazo de 7-10 días después de que los niveles de
65 hul 124 disminuyeran a niveles de detección bajos. En los dos grupos de dosis más altas, los sitios de unión a hul 124 permanecieron saturados durante el transcurso del tratamiento.

ES 2 331 643 T3

Se observó un aumento reversible en el número promedio de linfocitos en los grupos de dosis mayores después del Día 7 con una vuelta a los números de pretratamiento después de completarse la dosificación. Con ninguna dosis se observaron efectos en la distribución de los subtipos T y B o disminuciones en las subclases de células T.

5 Los resultados de la prueba de anticuerpos del tétanos indicaron que una respuesta de anticuerpos humorales establecidos, especialmente una respuesta de anticuerpos mediada por una IgG de un segundo conjunto, puede persistir en presencia de dosis múltiples de hu 1124. La respuesta de anticuerpos se evaluó en 36 de los 39 pacientes mediante un ELISA tipo sándwich de doble antígeno. No se detectó respuesta de anticuerpos anti-hu 1124 humanos hasta el Día 98 después de dosis múltiples semanales.

10

Resultados - Eficacia

15 La eficacia se basó en la evaluación global de mejoría, puntuaciones PASI y análisis histológicos de biopsias de piel. Se observó alguna mejoría clínica (\geq escasa mejoría) en el 76% (29/38) de los sujetos en el Día 56. De los sujetos que recibieron al menos 0,3 mg/kg/semana, el 64% (18/28) experimentó una mejoría clínica de al menos pasable. Cinco sujetos experimentaron una excelente mejoría (es decir, el 75-90% de mejoría desde el nivel inicial), observándose mayores velocidades de mejoría clínica a medida que aumentaba la dosis del fármaco en estudio. La mejoría continua en el Día 70 se observó en seis sujetos en los grupos de dosis mayores. Los sujetos infundidos con las dosis mayores de hu1124 tuvieron una mayor disminución en sus puntuaciones PASI en comparación con los sujetos infundidos con las dosis menores. Diez sujetos tuvieron una disminución del 50% en sus puntuaciones PASI. Se observó una respuesta a dosis como se determina por la disminución de puntuaciones PASI en los grupos de dosis mayores en el Día 28; sin embargo, el Día 56 no se detectaron diferencias sustanciales entre los grupos de dosis mayores. Los análisis histológicos de las biopsias de piel revelaron una reducción significativa en el espesor epidérmico y la infiltración de células T con efectos antiinflamatorios claros e inversión de la hiperplasia epidérmica patológica en sujetos tratados con al menos 0,3 mg/kg/semana.

25

Conclusiones

30

Las conclusiones de este estudio de infusiones múltiples en aumento de hu1124 en sujetos con psoriasis en placas moderada a grave son del siguiente modo:

- 35 (a) hu1124 era seguro y muy tolerado en sujetos que recibieron dosis múltiples infundidas en aumento que oscilaban entre los 0,1 mg/kg/cada dos semanas y los 1,0 mg/kg/semana;
- (b) hu1124 proporcionó mejoría clínica en la mayoría de los sujetos como se mide por evaluaciones globales, puntuaciones PASI e histología;
- 40 (c) hu1124 redujo los niveles de CD11a en linfocitos en circulación;
- (d) hu1124 no afectó una respuesta de anticuerpos humorales establecidos y no provocó una respuesta inmunitaria;
- 45 (e) hu1124 no redujo los recuentos de linfocitos; los recuentos de linfocitos aumentaron durante el tratamiento con dosis mayores.

Ejemplo 2

50

Un estudio de dosis en aumento de dosis única y dosis múltiples para evaluar la seguridad, farmacocinética y actividad biológica de hu1124 administrado subcutáneamente en sujetos con psoriasis en placas moderada a grave (HUPS254)

55 Este estudio evaluó la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica y la actividad biológica de hu1124 administrado por inyección subcutánea en una dosis única y en dosis múltiples a sujetos con psoriasis en placas moderada a grave.

60 El fármaco en estudio, hu 1124, fue el mismo que se usó en el Ejemplo 1. Se suministró como viales de un solo uso que contenían 100 miligramos de medicamento liofilizado libre de pirógeno estéril que contenía anticuerpo hu1124 a una concentración de 100 mg/ml y 0,02 mmol de L-histidina, y 0,96 mmol de $\beta\beta$ -trehalosa, pH 6,0, cuando se reconstituyó con 1,0 ml de agua estéril para inyección.

65 Veintiséis sujetos recibieron hu1124 subcutáneamente. Los sujetos en el Grupo A (n = 2) recibieron una única inyección de 0,3 mg/kg de hu1124. Los sujetos en los Grupos B a E (n = 24) recibieron ocho inyecciones semanalmente en dosis que oscilaban entre los 0,5 y los 2,0 mg/kg de hu1124.

ES 2 331 643 T3

La siguiente Tabla 2 muestra el programa de tratamiento y el número de pacientes en cada brazo del estudio.

5

TABLA 2

Aumento de la dosis y programa de tratamiento

Dosis mg/kg	n (inclusión real)	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 35	Día 42	Día 49
Grupo A (0,3)	2	0,3	-	-	-	-	-	-	-
Grupo B (0,5)	4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Grupo C (0,5-1,0)	6	0,5	0,7	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Grupo D (0,7-1,5)	6	0,7	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Grupo E (1,0-2,0)	8	1,0	1,5	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

35 Los acontecimientos adversos se informaron y se evaluaron de un modo similar al Ejemplo 1. Los acontecimientos adversos agudos incluyeron cefalea, fiebre, escalofríos, mialgia, náuseas y vómitos. Ninguno de estos acontecimientos adversos que se produjeron en el plazo de 48 horas desde el tiempo de inyección con hu1124 se consideró agudo. La seguridad se evaluó mediante exámenes pre y postratamiento (incluyendo mediciones de las constantes vitales), evaluaciones de laboratorio clínico (incluyendo análisis bioquímicos de la sangre, hematología y análisis de orina),
40 mediante examen de acontecimientos clínicos adversos informados y mediante una evaluación auditiva. La evaluación de la eficacia se basó en los niveles de EGM de mejorías, cambios en las puntuaciones PASI y análisis histológicos de biopsias de piel en el Día 56.

45 *Resultados - Seguridad*

La administración subcutánea de hu1124 ha sido muy bien tolerada. No se ha observado reacción cutánea local. Pareció que la incidencia de reacciones adversas agudas (que se produjeron en el plazo de 48 horas) que se vieron previamente, después de la administración intravenosa (Ejemplo 1, HUPS249), había disminuido aproximadamente
50 el 50%. La baja incidencia de cefalea (leve) en ocho de 26 sujetos (31%) y fiebre (febrícula) en dos de 26 sujetos (8%) era notable. El uso del programa de dosificación "desensibilizante" o "acondicionador" de la invención para la administración de dosis ha permitido la administración segura de hasta 2 mg/kg con acontecimientos adversos agudos mínimos.

55 *Resultados - Eficacia*

La población en estudio se definió como sujetos que tenían una historia de y/o se consideraron para la terapia sistémica para psoriasis de tipo placas crónica de moderada a grave (BSA > 15% y PASI > 12) que habían sido
60 diagnosticados durante al menos seis meses y habían estado estables durante al menos tres meses.

Basándose de la evaluación global del médico (EGM) y las disminuciones en la puntuación del índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI) se observó un claro beneficio del tratamiento con hu1124.

65 La mejoría en la psoriasis como se juzgó por la EGM sugiere una respuesta a dosis. En el Grupo A [grupo de dosis única (0,3 mg/kg)] no se observó mejoría, como se esperaba. Los sujetos en los Grupos B, C y D mostraron algo de mejoría en el Día 56. Las mejorías fueron del siguiente modo: en el Grupo B (0,5 mg/kg), 1 Excelente (75-99% de mejoría respecto al nivel inicial), 1 Ligera (1-24% de mejoría), 2 Retirada; en el Grupo C (0,5-1,0 mg/kg), 2 Buena

ES 2 331 643 T3

(50-74% mejoría), 1 Pasable (25-49% de mejoría), 3 Ligera; en el Grupo D (0,7-1,5 mg/kg), 1 Buena, 1 Pasable, 4 Ligera. Los sujetos en el Grupo E muestran el mayor grado de mejoría. En este grupo fueron 1 Excelente, 2 Buena, 2 Pasable, 2 Ligera, y 1 Retirada. La respuesta en el Grupo E indica que todos los sujetos dosificados con hu1124 mostraron algo de mejoría (un sujeto se retiró en el Día 7).

Las puntuaciones del índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI) disminuyeron un promedio del 10,9% en el grupo de dosis única de 0,3 mg/kg, del 47,1% en el grupo de 0,5 mg/kg, del 36,3% en el grupo de 0,5-1,0 mg/kg, del 33,2% en el grupo de 0,7-1,5 mg/kg y del 35,6% en el grupo de 1,0-2,0 mg/kg. En general, cuanto mayor sea la EGM, mayor será la reducción en la puntuación PASI.

Este estudio se amplió posteriormente para añadir 15 sujetos más al Grupo C y 16 más al Grupo E. Por tanto, el Grupo C tenía una inclusión final de 21 sujetos y el Grupo E tenía 24 sujetos sumando un total de 55 sujetos incluidos en 10 centros de estudio (se suspendió el estudio del Grupo A).

Los datos generados a partir del conjunto total de 55 sujetos de los grupos de dosis múltiples mostraron los siguientes resultados y observaciones. Se observaron mejorías sustanciales en EGM y las puntuaciones PASI en el Día 56. De los 55 sujetos en los grupos de dosis múltiples, el 45% experimentó mejorías buenas o mejores en EGM (definidas como una mejoría de $\geq 50\%$ de todos los signos y síntomas clínicos de psoriasis en comparación con el nivel inicial) y el 47% experimentó al menos una disminución del 50% en puntuaciones PASI. Además, el 18% de estos sujetos experimentó al menos una reducción del 75% en puntuaciones PASI en el Día 56 y se categorizaron como pacientes que responden al tratamiento. Entre los grupos de dosis múltiples, mayores proporciones de sujetos en los grupos de 0,5-1,0 mg/kg y 1,0-2,0 mg/kg experimentaron mejorías buenas o mejores en EGM. De mencionar, un sujeto en el grupo de 1,0-2,0 mg/kg experimentó una completa resolución de los síntomas de enfermedad como se evaluaron por EGM. Las mayores proporciones de sujetos en estos dos grupos de dosis también experimentaron reducciones de al menos el 50% en puntuaciones PASI en comparación con sujetos en los otros grupos de dosis.

Resultados - Resumen

La administración de una formulación subcutánea de hu1124 fue bien tolerada en el sitio de inyección. Los beneficios clínicos se observaron claramente con respuestas Pasables, Buenas y Excelentes (EGM) observadas en varios grupos de dosificación. Los beneficios más significativos se observaron en particular en el Grupo E (1,0-2,0 mg/kg), en el que todos los sujetos dosificados (se retiró un sujeto) mostraron mejoría ya en los Días 28-42 de terapia.

Ejemplo 3

Un estudio de dosis múltiples de duración prolongada para evaluar la seguridad, farmacocinética y actividad biológica de hu1124 administrado intravenosa y subcutáneamente en sujetos con psoriasis en placas moderada a grave (HUPS256)

En este estudio, dos grupos de tratamiento reciben dosis múltiples intravenosas de hu1124 de 0,3 mg/kg a 1,0 mg/kg durante 12 semanas. Cada dosis de hu1124 se administrará una vez a la semana durante un periodo de 90 minutos. Tres grupos de tratamiento reciben dosis múltiples subcutáneas de hu1124 de 0,7 a 4,0 mg/kg, inyectadas una vez a la semana durante 12 semanas.

Para la administración intravenosa, el fármaco en estudio, hu1124, se suministra como una disolución sin pirógeno, estéril, incolora, transparente, de un solo uso en un vial de vidrio. Cada vial contiene 10 ml de disolución a una concentración de 4 mg/ml en acetato sódico 10 mM, pH 5,0, con polisorbato 20 al 0,02%, acetato sódico trihidratado al 0,1% y manitol al 4%. No se añade conservante a la disolución. Todo el fármaco en estudio se almacena a 2-8°C (35,6-46,4°F). Para la administración subcutánea, el fármaco en estudio se suministra como viales de un solo uso que contienen 100 miligramos de medicamento liofilizado libre de pirógeno estéril y que contiene anticuerpo hu1124 a una concentración de 100 mg/ml y 0,02 mmol de L-histidina, y 0,96 mmol de β,β -trehalosa, pH 6,0, cuando se reconstituye con 1,0 ml de agua estéril para inyección.

La siguiente Tabla 3 muestra el programa de tratamiento y el número de pacientes en cada brazo del estudio.

ES 2 331 643 T3

TABLA 3

Programa de tratamiento

5

10

15

20

25

30

35

40

hu1124 (mg/kg)												
DÍA												
	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77
Programa de dosificación (administración intravenosa)												
Grupo A (n=6)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Grupo B (n=10)	0,3	0,6	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Programa de dosificación (administración subcutánea)												
Grupo C (n=20)	0,7	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Grupo D (n=20)	0,7	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Grupo E (n=20)	0,7	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0

45

La seguridad se evalúa mediante exámenes pre y postratamiento (incluyendo mediciones de las constantes vitales), evaluaciones auditivas, evaluaciones de laboratorio clínico (incluyendo análisis bioquímicos de la sangre, hematología y análisis de orina), anticuerpo frente a hu1124 (HAHA) y mediante el examen de acontecimientos clínicos adversos informados como en los ejemplos previos. La farmacocinética se evalúa usando diversos ensayos inmunológicos *ex viva*. La actividad biológica se evalúa mediante cambios en PASI.

50

Resultados

55

Hasta la fecha se han incluido 61 pacientes y la dosificación ha sido bien tolerada en todas las dosis usadas en el estudio. Se ha informado un acontecimiento adverso de reacción local de la piel entre los 40 pacientes que han recibido dosis SC de hasta 2,0 mg/kg. Ninguno de los 18 pacientes que ha recibido dosis SC de hasta 4,0 mg/kg ha notificado un acontecimiento adverso de reacción local de la piel. Los beneficios clínicos se observan como respuestas Pasables, Buenas y Excelentes (EGM). Hasta la fecha, el anti-CD11a (hu1124) administrado por inyección SC parece ser seguro, bien tolerado y presenta actividad biológica y clínica prometedora.

60

Ejemplo 4

65

Estudio de fase III de eficacia, seguridad y tolerabilidad de administración subcutánea de hu1124 en sujetos con psoriasis en placas moderada a grave durante tres fases: primer tratamiento, retratamiento y tratamiento prolongado (ACD2058g)

Los sujetos recibieron 12 dosis semanalmente de anti-CD11a (hu1124) o placebo administrado por inyección SC como se explica resumidamente en la tabla del programa de dosificación inmediatamente a continuación. Las dosis

ES 2 331 643 T3

están constituidas por una dosis de acondicionamiento inicial a una concentración de 0,7 mg/kg SC y semanalmente dosis de 1,0 mg/kg administradas SC o 2,0 mg/kg SC después de ésta.

TABLA 4

Programa de dosificación

	Día											
	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77
Dosis baja (mg/kg)	0,7	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Dosis alta (mg/kg)	0,7	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

Se suministra anti-CD11a (hu1124) como en los anteriores Ejemplos 2 y 3. Cuando se reconstituye con 1,0 ml de agua estéril para inyección (SWFI), cada vial contiene hu1124 a una concentración de 100 mg/ml, además de polisorbato 20, clorhidrato de L-histidina y β,β -trehalosa, a pH 6,0.

Las determinaciones de la eficacia primaria se hacen en el Día PT 84, que es al final del periodo de primer tratamiento (PT). En el Día PT 84, los sujetos se definen como pacientes que responden, pacientes que responden parcialmente o pacientes que no responden según las siguientes definiciones: paciente que responde: PASI ha disminuido $\geq 75\%$ desde el Día PT 0; paciente que responde parcialmente: PASI ha disminuido $\geq 50\%$ pero $< 75\%$ desde el Día PT 0; paciente que no responde: PASI ha disminuido $< 50\%$ desde el Día PT 0.

Esta respuesta a la terapia determina si los sujetos se asignan a un periodo de observación (OB) o de tratamiento prolongado (TP) después de completarse las evaluaciones del Día PT 84. Los sujetos definidos como pacientes que responden entran al periodo de observación (OB) y son seguidos bien durante 6 meses o hasta que recaen, sea cual sea lo que se produzca primero. La recaída se define como la pérdida del 50% o más de la mejoría en PASI conseguida entre el Día PT 0 y el Día PT 84 (véase la Sección 4.5.3.a). En el momento de la recaída, los sujetos que recibieron fármaco activo durante el periodo de primer tratamiento (PT) entran en el periodo de retratamiento (RT) y se reaseñalan en una relación de 2:1 respecto a anti-CD11a o placebo, respectivamente. Los sujetos que recibieron placebo durante el periodo de primer tratamiento (PT) y se clasificaron como pacientes que responden reciben anti-CD11a durante el periodo de retratamiento. A pesar de la reaseñalización, los sujetos permanecen dentro del grupo de nivel de dosis (dosis alta o dosis baja) asignado durante el periodo de primer tratamiento (PT). Durante el periodo de retratamiento (RT), los sujetos reciben una segunda tanda de tratamiento constituida por 12 inyecciones SC semanalmente.

Los sujetos definidos como pacientes que responden parcialmente o pacientes que no responden al final del periodo de primer tratamiento (PT) se asignaron al periodo de tratamiento prolongado (TP). Los sujetos permanecen dentro de los niveles de dosis asignados en el periodo de primer tratamiento (PT). Los sujetos que habían recibido anti-CD11a en el periodo de primer tratamiento (PT) se reaseñalan 2:1 a anti-CD11a o placebo, respectivamente. Todos los sujetos que recibieron placebo en el periodo de primer tratamiento (PT) se asignan a anti-CD11a dentro de su nivel de dosis. El Día TP 0 se produce el mismo día que el Día PT 84; de ahí de los dos transcurso del tratamiento del fármaco en estudio sean continuos durante un periodo de 24 semanas.

En un estudio relacionado (ACD2062g), los sujetos que habían recibido antes tratamiento con anti-CD11a y tenían anticuerpos para anti-CD11a y los sujetos que están recibiendo terapia tópica simultánea de la psoriasis o fototerapia con luz ultravioleta B (UVB) se tratan con la misma pauta de dosificación que se muestra en la tabla precedente.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad se miden como se describe en los ejemplos anteriores.

Resultados

La pauta de dosificación anterior con dosis de acondicionamiento inicial menor es muy tolerada. Los beneficios clínicos se observan con respuestas Pasables, Buenas y Excelentes (EGM).

El uso de la invención proporciona un mayor índice terapéutico que la terapia convencional y actual minimizando la toxicidad y los efectos secundarios adversos.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad en este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 9823761 A [0012] [0012] [0043] [0043]
- US 4816567 A, **Cabilly** [0013] [0014]
- EP 404097 A [0016]
- WO 9311161 A [0016]

Documentos no procedentes de patentes citados en la descripción

- **Cosimi et al.** *N Engl J Med*, 1981, vol. 305 (6), 308-314 [0002]
- **Goldstein; Group.** *M Engl J Med*, 1985, vol. 313 (6), 337-342 [0002]
- **Abramowicz et al.** *Transplantation*, 1989, vol. 47 (4), 606-608 [0002]
- **Raasveld et al.** *Kidney International*, 1993, vol. 43, 1140-1149 [0002]
- **Goldman et al.** *Lancet*, 1989, vol. ii (8666), 802 [0003]
- **Chatenoud et al.** *Transplantation*, 1990, vol. 49 (4), 697-702 [0003]
- **First; Schroeder; Hariharan; Alexander; Weiskittel.** *Transplantation*, 1992, vol. 53 (I), 91-94 [0003]
- **ten Berge; Buysmann; van Diepen; Surachno; Hack.** *Transplant Proc.*, 1996, vol. 28 (6), 3217-3220 [0003]
- **Chatenoud et al.** *N Engl J Med*, 1989, vol. 320 (21), 1420-1421 [0003]
- **Woodle et al.** *Clin Transplantation*, 1996, vol. 10, 389-395 [0003]
- **Isaacs et al.** *Clin Exp Immunol*, 1997, vol. 110, 158-166 [0004]
- **Cumow.** *Cancer Immunol Immunother*, 1997, vol. 45, 210-215 [0004]
- **de Fourgerolles et al.** *J. Exp. Med.*, 1994, vol. 179, 619-29 [0005]
- **Dustin, M L et al.** *J Immunol*, 1986, vol. 137, 245-54 [0005]
- **Collins, T.** *Science and Medicine*, 1995, 28-37 [0006]
- **Dustin, M L. et al.** *Annual Rev Immunology*, 1991, vol. 9, 27-66 [0006]
- **Kuypers, T.; Roos, D.** *Research in Immunology*, 1989, vol. 140, 461-86 [0007]
- **Springer, T A.** *Annual Rev Immunology*, 1987, vol. 5, 223-52 [0007]
- **Fischer, A. et al.** *J Immunol*, 1986, vol. 136, 3198-203 [0007]
- **Krensky, A. et al.** *J Immunol*, 1983, vol. 131, 6711-6 [0007]
- **Dustin, M L. et al.** *Journal of Cell Biology*, 1988, vol. 107, 321-31 [0007]
- **Benjamin, R. et al.** *European Journal of Immunology*, 1988, vol. 18, 1079-88 [0007]
- **Tanaka, Y. et al.** *European Journal of Immunology*, 1995, vol. 25, 1555-8 [0007]
- **Gordon, E J et al.** *Journal of Neuroimmunology*, 1995, vol. 62, 153-60 [0007]
- **Cavazzana-Calco M S; Sarnacki S; Haddad E et al.** *Transplantation*, 1995, vol. 59 (11), 1576-82 [0007]

ES 2 331 643 T3

- Nakakura E K; McCabe S M; Zheng B; Shorthouse R A *et al. Transplantation*, 1993, vol. 55 (2), 412-7 [0007]
- Connolly M K; Kitchens E A; Chan B *et al. Clinical Immunology and Immunopathology*, 1994, vol. 72 (2), 198-203 [0007]
- 5 • He Y; Mellon J; Apte R; Niederkorn J. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 35 (8), 3218-25 [0007]
- Isobe M; Yagita H; Okumura K; Ihara A. *Science*, 1992, vol. 255, 1125-7 [0007]
- 10 • Kato Y; Yamataka A; Yagita H *et al. Ann Surg*, 1996, vol. 223 (1), 94-100 [0007]
- Nishihara M; Gotoh M; Fukuzaki T *et al. Transplantation Proceedings*, 1995, vol. 27 (1), 372 [0007]
- 15 • Talento A; Nguyen M; Blake T *et al. Transplantation*, 1993, vol. 55 (2), 418-22 [0007]
- van Dijken P J; Ghayur T; Mauch P *et al. Transplantation*, 1990, vol. 49 (5), 882-6 [0007]
- 20 • Cavazzana-Calco M S; Bordignon P; Michel G *et al. British Journal of Haematology*, 1996, vol. 93, 131-8 [0007]
- Fischer A; Friedrich W; Fasth A. *Blood*, 1991, vol. 77 (2), 249-56 [0007]
- Stoppa A M; Maraninchi D; Blaise D; Viens P *et al. Transplant International*, 1991, vol. 4, 3-7 [0007]
- 25 • Hourmant M; Le Mauff B; Le Meur Y *et al. Transplantation*, 1994, vol. 58 (3), 377-80 [0007]
- Hourmant M; Bedrossian J; Durand D *et al. Transplantation*, 1996, vol. 62 (11), 1565-70 [0007]
- 30 • Le Mauff B; Hourmant M; Rougier J P *et al. Transplantation*, 1991, vol. 52 (2), 291-6 [0007]
- Kohler; Milstein. *Nature*, 1975, vol. 256, 495 [0013]
- Morrison *et al. Proc: Natl. Acad Sci. USA*, 1984, vol. 81, 6851-6855 [0014]
- 35 • Jones *et al. Nature*, 1986, vol. 321, 522-525 [0014]
- Reichmann *et al. Nature*, 1988, vol. 332, 323-329 [0014]
- 40 • Presta. *Curr. Op. Struct. Biol.*, 1992, vol. 2, 593-596 [0014]
- Pluckthun. *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies. Springer-Verlag*, 1994, vol. 113, 269-315 [0015]
- 45 • Hollinger *et al. Proc. Natl. Acad Sci. USA*, 1993, vol. 90, 6444-6448 [0016]
- Zapata *et al. Protein Eng.*, 1995, vol. 8 (10), 1057-1062 [0017]
- 50 • Werther W A *et al. Humanization of an anti lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 monoclonal antibody and re-engineering of the humanized antibody for binding to rhesus LFA-1. J Immunol*, 1996, vol. 157, 4986-95 [0043]

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de un anticuerpo anti-CD11a de longitud completa de la subclase IgG1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de psoriasis cuyo tratamiento comprende administrar a un mamífero una primera dosis de acondicionamiento del anticuerpo seguida de una segunda dosis terapéutica del anticuerpo, en el que la segunda dosis terapéutica es superior a la primera dosis, y en el que el anticuerpo es el anticuerpo hu1124 que tiene secuencias V de cadena ligera y pesada como se muestran en las figuras 7A y 7B respectivamente.

10 2. Uso de la reivindicación 1, que comprende además administrar una tercera dosis terapéutica, en el que la tercera dosis es superior a la segunda dosis.

3. Uso de la reivindicación 2, que comprende además administrar una cuarta dosis terapéutica, en el que la cuarta dosis es superior a o igual a la tercera dosis.

15 4. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la administración es intravenosa o subcutánea.

5. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la administración no es más de una vez por semana.

20 6. Anticuerpo anti-CD11a de longitud completa de la subclase IgG1 para uso en un procedimiento de tratamiento de psoriasis cuyo tratamiento comprende administrar a un mamífero una primera dosis de acondicionamiento del anticuerpo seguida de una segunda dosis terapéutica del anticuerpo, en el que la segunda dosis terapéutica es superior a la primera dosis, y en el que el anticuerpo es el anticuerpo hu1124 que tiene secuencias V de cadena ligera y pesada como se muestran en las figuras 7A y 7B respectivamente.

25 7. Anticuerpo anti-CD11a de la reivindicación 6, en el que el tratamiento comprende además administrar una tercera dosis terapéutica, en el que la tercera dosis es superior a la segunda dosis.

30 8. Anticuerpo anti-CD11a de la reivindicación 7, en el que el tratamiento comprende además administrar una cuarta dosis terapéutica, en el que la cuarta dosis es superior a o igual a la tercera dosis.

9. Anticuerpo anti-CD11a de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que la administración es intravenosa o subcutánea.

35 10. Anticuerpo anti-CD11a de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que la administración no es más de una vez por semana.

40

45

50

55

60

65

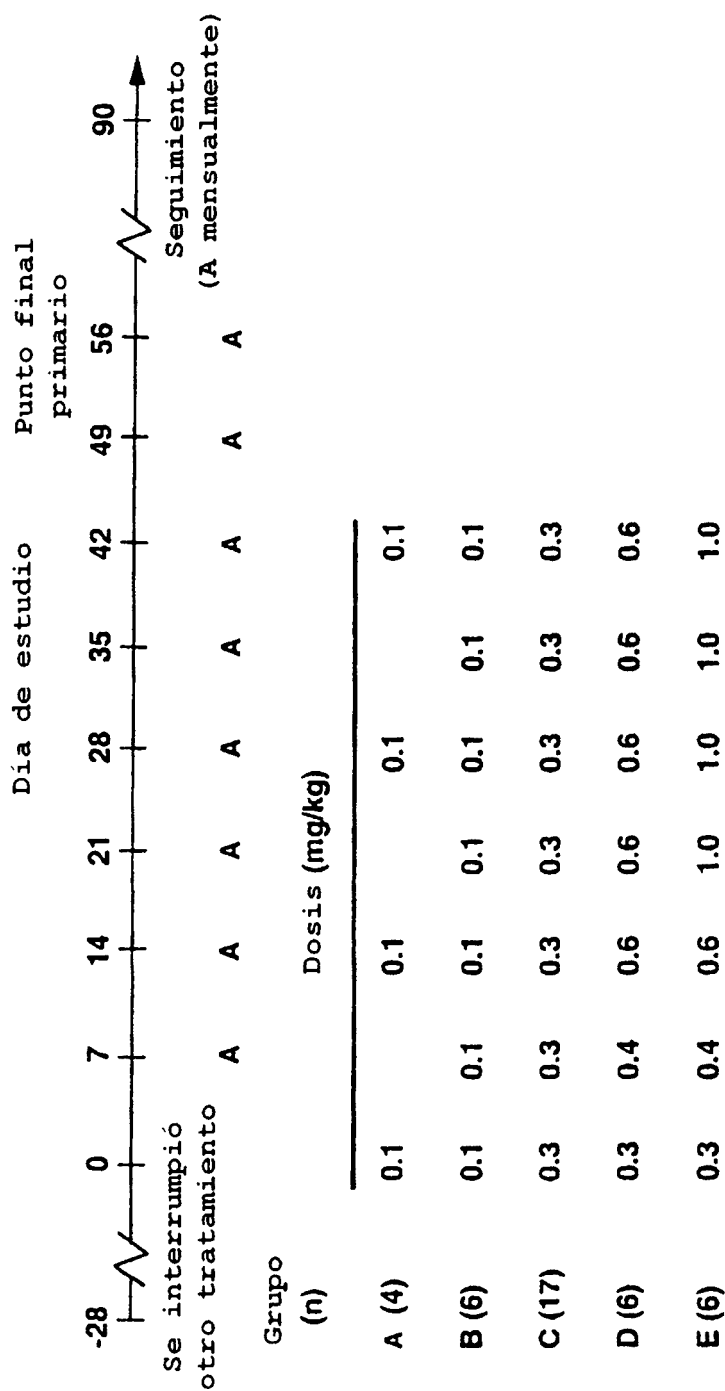


Figura 1

Grupo	Dosis (mg/kg)		Día 0	Día 28	Día 56
A	0.1/qow	4	23.6 ± 8.1	-11.3 ± 15.1	-4.6 ± 5.6
B	0.1	6	21.2 ± 6.5	-8.2 ± 15.1	-14.1 ± 17.0
C	0.3*	17	25.6 ± 7.4	-24.5 ± 21.7	-40.4 ± 28.1
D	0.3-0.6	6	23.8 ± 4.5	-30.1 ± 13.7	-39.6 ± 28.9
E	0.3-1.0	6	28.1 ± 6.1	-38.6 ± 16.7	-45.4 ± 31.2
Total		39	24.8 ± 6.8	-23.7 ± 20.0	-33.2 ± 28.4

Figura 2

hu1124 Grupo de dosis (combinados)	Dosis (mg/kg)	Disminución en % en la puntuación PASI Media (\pm DE)
A+B	0.1	10.3 (\pm 13.9)
C+D+E	\geq 0.3	41.3 (\pm 27.9)
valor p		.0019

Figura 3

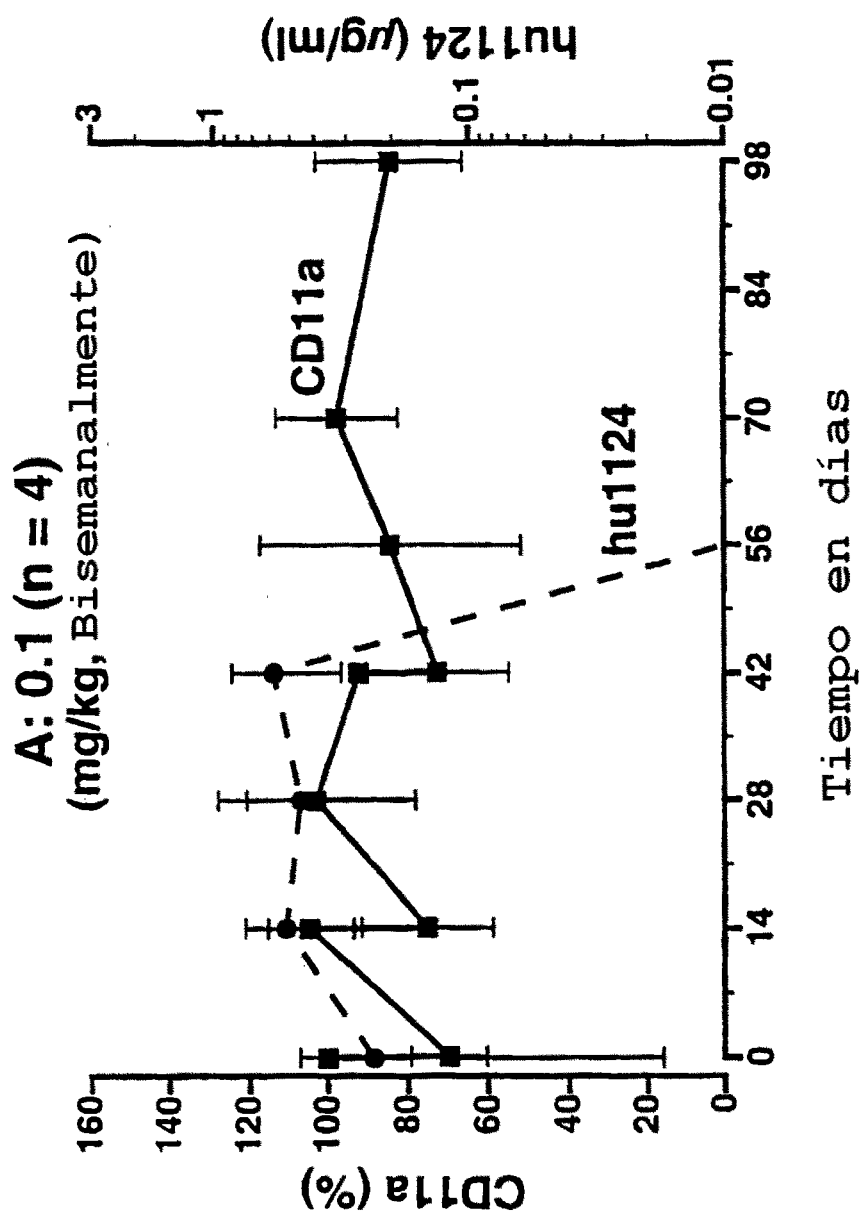


Figura 4-A

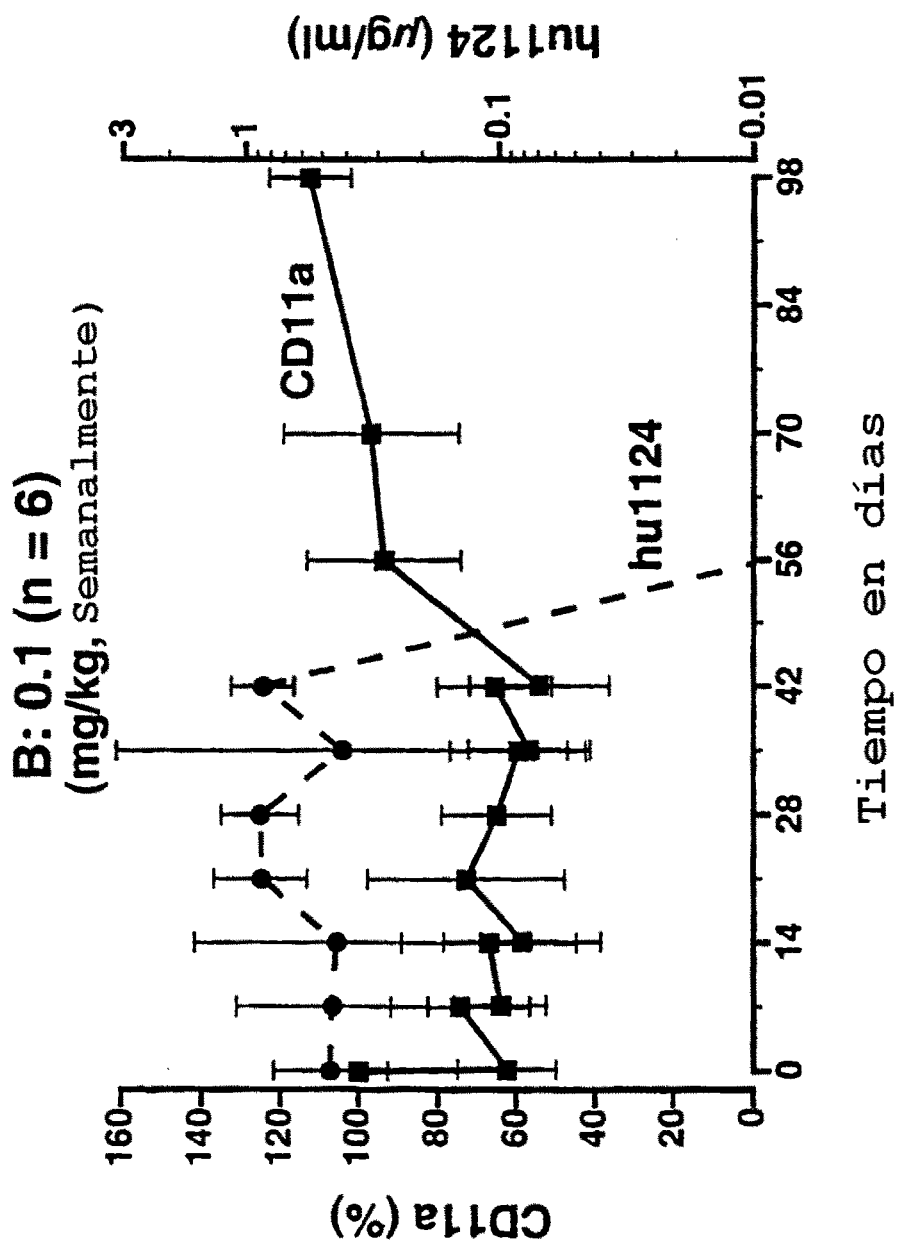


Figura 4-B

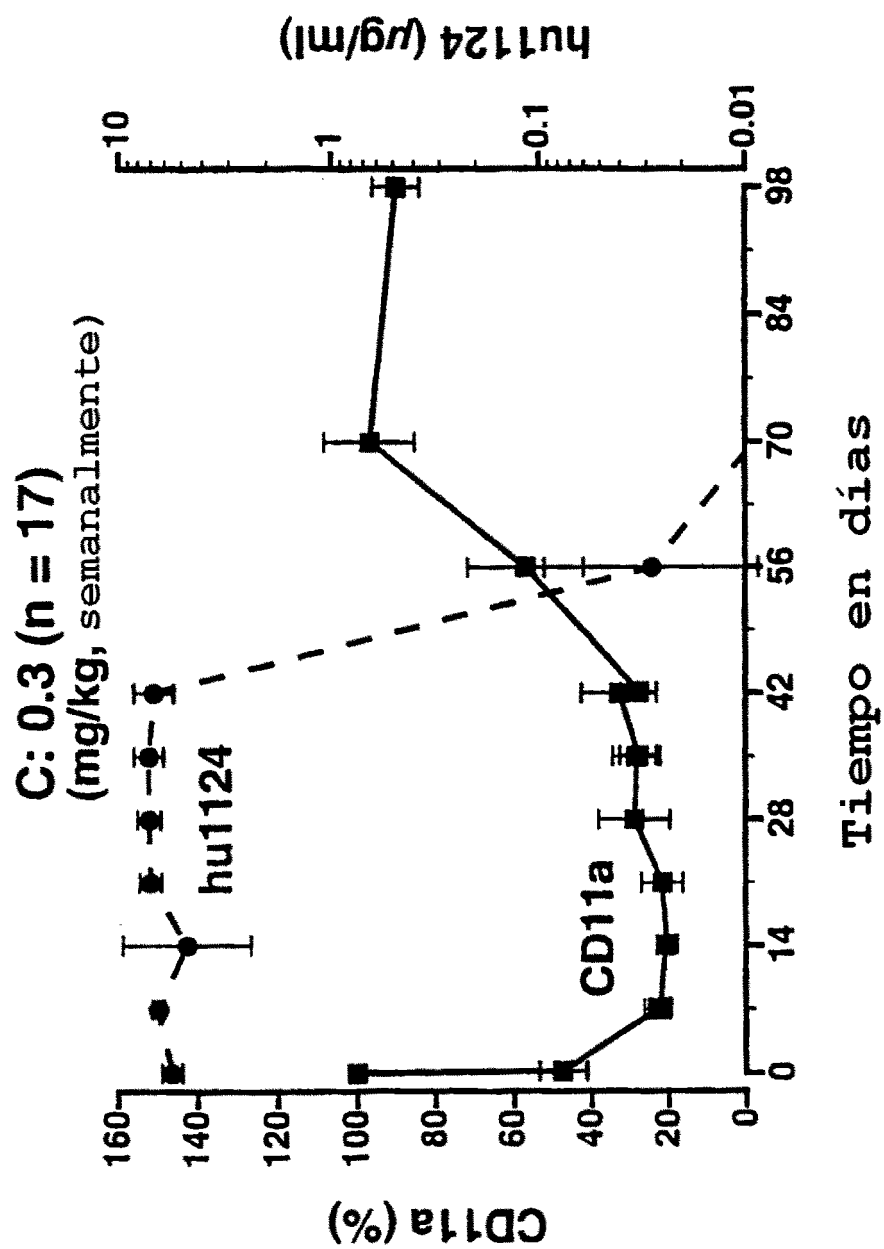


Figura 4-C

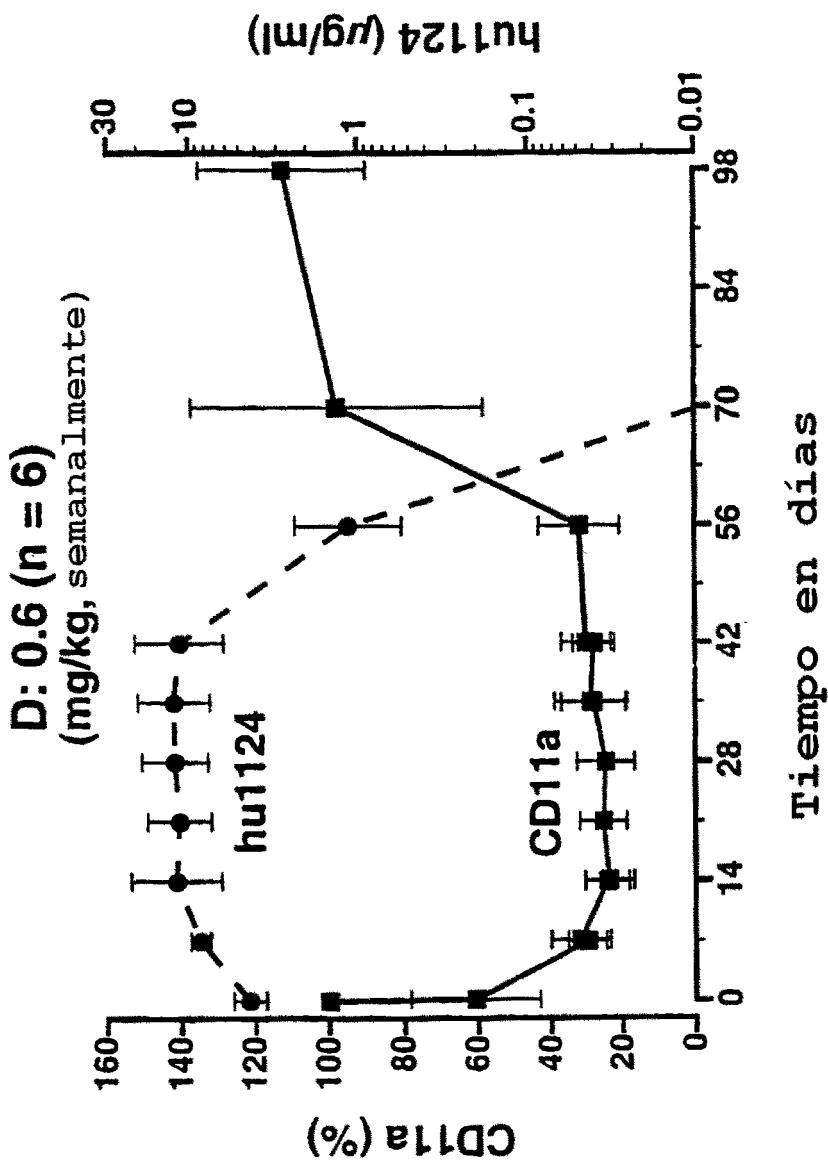


Figura 4-D

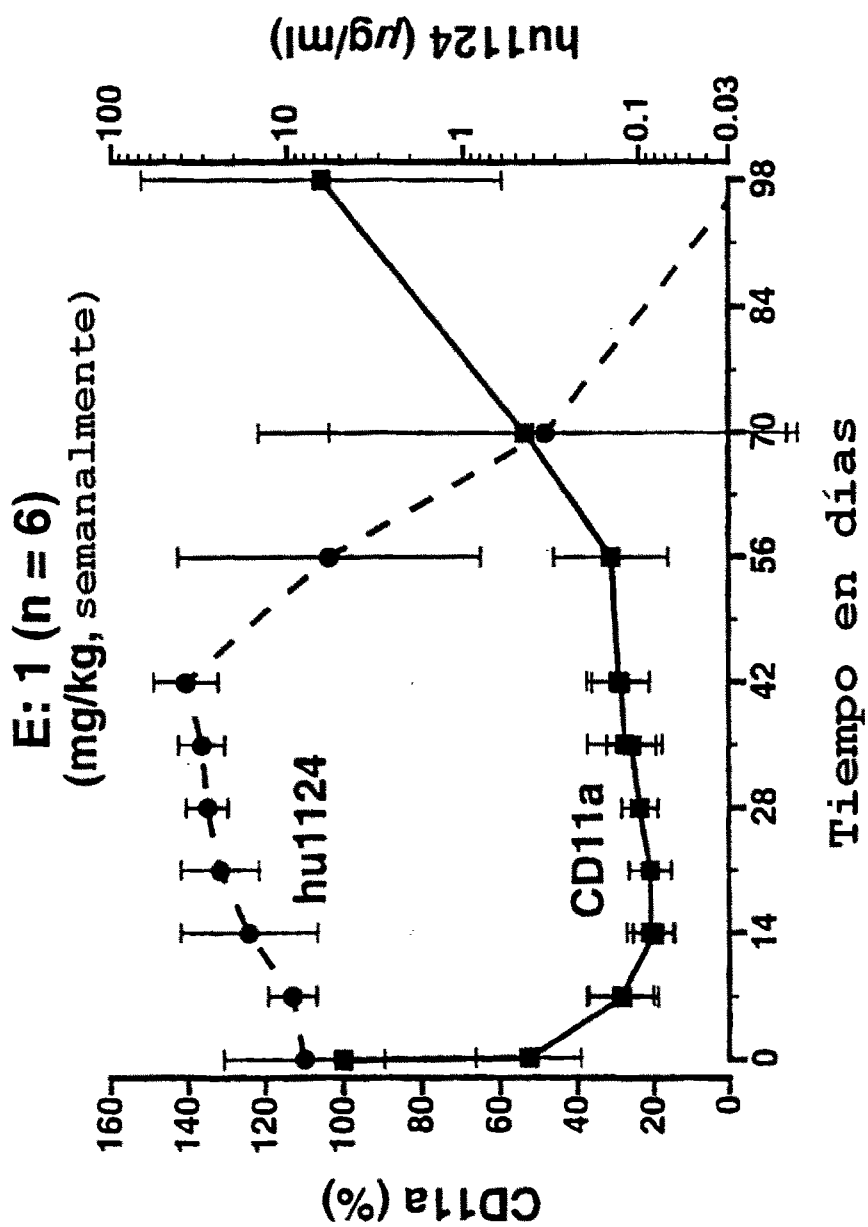


Figura 4-E

Día 56

Grupo	Dosis (mg/kg)	N° de pacientes con tinción disminuida		
		ICAM-1	Ker 16	CD11a
A	0.1/qow	0/4	0/4	0/4
B	0.1	1/4	1/4	2/4
C	0.3	8/12	8/12	12/12
D	0.3-0.6	3/6	5/5	4/5
E	0.3-1.0	3/4	4/4	4/4

Figura 5

Grupo	Dosis (mg/kg)	Día de estudio						
		0	7	14	21	28	35	42
A	0.1/qow							
B	0.1		1					
C	0.3	14	3	1	2	4	2	2
D	0.3-0.6	8		1		1		
E	0.3-1.0	5		1				1
Total		27	4	3	2	5	2	3

Figura 6

ES 2 331 643 T3

1 10 20 30 40

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (RASKTISKYLA) WYQKPGKAPKLLIY

 60 70 80 90

[SGSTLQS]GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (QQHNEYPLT)

100

FGQGTKVEIKR

FIG. 7A

1 10 20 30 40

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFT (GHMMN) WVRQAPGKGLEWVG

50 60 70 80 90

[MIHPDSETRYNQKFKD] RFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

 100 110

(GIYFYGTTFDY) WGQGTLVTVSS

FIG. 7B