

# Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

COLOMB

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-095478- -00015-0000

Fecha: 2009-12-30 15:25:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 9

P-758

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
E. S. D.

Re: Expediente No. **04.095.478**

Solicitud de patente a nombre de **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. 61106 emitida el 30 de noviembre de 2009 por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

## 1. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

En relación con los argumentos presentados por ese despacho en la resolución impugnada No. 61106, es necesario señalar que carecen de un enfoque adecuado de conformidad con las normas, jurisprudencia y reglas técnicas que existen para poder desvirtuar la claridad y el nivel inventivo, toda vez que ese despacho cometió un error al no realizar un análisis apropiado de estos requisitos de patentabilidad, debido a que consideró afectada la altura inventiva de la presente invención en vista de la combinación de dos divulgaciones que no sugerían para nada la composición farmacéutica para el tratamiento crónico de inflamación patológica en un paciente constituida por natalizumab, un estabilizador, un portador y/o un excipiente.

### 1.1 Violación del artículo 30 de la Decisión 486 por una indebida aplicación de la norma basada en un error de interpretación de la misma.

En la resolución impugnada se establece en el acápite 2 que *"En el caso particular, pese a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, no es claro ni conciso por las siguientes razones: Las expresiones como "un anticuerpo monoclonal", "un estabilizador" y "un excipiente" no son concisas, pues abarcan una gran cantidad de materia y dan lugar a un amplio número de composiciones. Las reivindicaciones 2 a 13, establecen*



Handwritten text, possibly a title or header, with some underlined words.

First main paragraph of handwritten text, appearing to be a formal letter or report.

Second main paragraph of handwritten text, continuing the narrative or report.

Third main paragraph of handwritten text, possibly a conclusion or summary.

Fourth main paragraph of handwritten text, located near the bottom of the page.

416  
416

*que la composición puede contener agentes adicionales tales como adyuvantes, otros agentes inmunoestimulantes, propulsores presurizados y compuestos que mejoran la inflamación. No obstante, estos compuestos dan lugar a un amplio número de composiciones complejas, de las cuales además, no se presentan ejemplos ni ensayos que soporten su utilidad." La reivindicación 11, caracteriza la composición por la dosis que va a ser administrada al paciente y las semanas de administración. Al respecto cabe señalar que la posología con la cual se administre un medicamento a un paciente, es una decisión médica y no una característica técnica de una composición "*

Sobre este particular, respetuosamente hacemos énfasis sobre el hecho que el contenido de las reivindicaciones es claro para una persona versada en la materia técnica toda vez que dicha persona al leer la solicitud completa entenderá que la solicitud en estudio se encuentra en el campo técnico de composiciones farmacéuticas para el tratamiento crónico de inflamación patológica en un paciente, en donde la misma se encuentra constituida por natalizumab, un estabilizador, un portador y/o un excipiente, éstos últimos componente ampliamente conocidos en el campo técnico. Aún más, la persona versada en la materia entenderá a partir de la invención que las composiciones de la solicitud proporcionan un mantenimiento de la supresión de la inflamación en MS.

Así las cosas, contrario a lo manifestado en la resolución impugnada, el capítulo reivindicatorio sí está definiendo la materia que se desea proteger y sí se encuentra **enteramente sustentado** por la descripción. Es más, el hecho que no se encuentren ejemplos específicos de cada una de las composiciones reclamadas dentro de la descripción, no quiere decir que la invención carezca de claridad, toda vez que para una persona versada, el concepto central de la invención es la presencia del 0.1 al 10% de natalizumab junto con un estabilizador, un portador y/o un excipiente.

Por consiguiente, la objeción planteada en la resolución No. 61106 viola de manera flagrante lo estipulado en el artículo 30 de la Decisión 486, ya que la descripción si proporciona sustento para las **composiciones farmacéuticas para el tratamiento crónico de inflamación patológica en un paciente constituida por natalizumab, un estabilizador, un portador y/o un excipiente**, como así se estableció en las páginas 44 a 77 de la memoria descriptiva.

**1.2 Violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 por una indebida aplicación de la norma basada en un error de interpretación de la misma.**

417-417

Consideramos que la resolución impugnada viola los artículos 14 y 18 al no otorgar el beneficio de patente de invención debido a una supuesta carencia de nivel inventivo de la materia técnica reclamada en la solicitud en estudio.

En efecto, ese despacho ratifica que los documentos D1 (A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS) y D2 (WO9906437) habrían llevado de manera evidente a una persona normalmente versada en la técnica composiciones farmacéuticas para el tratamiento crónico de inflamación patológica en un paciente constituida por natalizumab, un estabilizador, un portador y/o un excipiente, aún cuando en dichas anterioridades no se sugiriera o se enseñara que el natalizumab pudiera administrarse de manera crónica en composiciones con estabilizadores,, portadores y/o excipientes.

En este orden de ideas, se hace necesario señalar que la presente invención soluciona un problema técnico real que es la necesidad de reducir la inflamación patológica crónica en un paciente mediante composiciones que contengan natalizumab en proporciones de 0.1 a 10% junto con excipientes, portadores y/o estabilizadores. La solicitud en estudio logra satisfacer esta necesidad a través de las composiciones de natalizumab en donde el natalizumab se encuentra en una cantidad comprendida entre 0.1 y 10%.

Sobre este particular, atentamente nos permitimos decir que las dos referencias citadas por ese despacho no revelan ni sugieren una composición de las características reclamadas en el capítulo reivindicatorio, es decir, composiciones natalizumab útiles para la administración crónica. De hecho, la composición de la solicitud en estudio proporciona de manera sorprendente un mantenimiento de la supresión crónica de la inflamación por esclerosis múltiple (MS).

En ese orden de ideas, nuevamente nos permitimos decir que en el estado de la técnica se había observado que el cese del régimen de dosificación repetido causaba la anulación de la supresión de la inflamación y las composiciones del arte previo para la inhibición de la inflamación, requerían de regímenes de dosificación totalmente diferentes, toda vez que la administración de dichas composiciones podía causar una reacción de respuesta del propio sistema del cuerpo, lo cual conllevaba a un reconocimiento de la inflamación como un alivio patológico y crónico resultante de la inflamación patológica. Esto para nada es identificado, mostrado o sugerido en las dos anterioridades citadas por ese despacho.

La composición de la invención en estudio muestra un perfil ventajoso en un régimen de dosis crónico, ya que no sólo es más efectiva que un régimen de

418

tiempo corto, sino también porque se logra mantener la supresión de la inflamación patológica. Este resultado tampoco habría podido ser predicho por una persona versada en la técnica a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

En gracia de discusión, si la persona versada en la materia correspondiente tuviera acceso a las enseñanzas de los dos documentos citados por ese despacho, no podría evidenciar o derivar de manera evidente las ventajas de la composición reclamada para la administración crónica del natalizumab para periodos de **al menos 6 meses**, puesto que D1 y D2 no enseñan una composición que contenga un estabilizador y un portador que sean útiles para las cantidades de natalizumab que se revelan en el capítulo reivindicatorio.

Al respecto, nuevamente dirigimos la atención de ese despacho a la publicación de Polman y colaboradores, principalmente en la página 900, primer párrafo, en donde se pone de manifiesto que esclerosis múltiple recidivante se encuentra caracterizada por el desarrollo intermitente de lesiones inflamatorias en el cerebro y en la espina dorsal que resulta en la pérdida axonal y desmielinización de las plaquetas. Por lo tanto, una persona versada en la materia que evaluara la progresión de la esclerosis múltiple ensayaría el número y tamaño de las lesiones inflamatorias como una indicación de la progresión de la enfermedad. Es más, en la página 903 a lo largo del primer párrafo de la columna derecha, Polman y colaboradores presentan los resultados de su análisis de MRI mejorado con gadolinio del estudio de población de AFFIR, en donde el MRI mejorado con gadolinio es un método empleado para detectar la presencia de lesiones en el cerebro y en la espina dorsal.

En dicho párrafo, Polman y colaboradores indican que "El Natalizumab redujo el número promedio de lesiones como se detectó por medio de MRI mejorado con gadolinio en un 92 por ciento cuando se comparó con el placebo, ambos a uno y dos años ( $P < 0.001$ , tabla 2). Adicionalmente, no hubo lesiones detectadas por MRI mejorado con gadolinio en un 97% de pacientes en el grupo de natalizumab cuando se comparó con el 72 por ciento de pacientes en el grupo placebo en el monitoreo con MRI a los dos años."

Así las cosas, el análisis de Polman y colaboradores del estudio de población de AFFIRM demuestra que **la administración crónica de composiciones que contienen natalizumab** suprime la formación de lesiones inflamatorias.

La supresión de la inflamación producida por las composiciones de natalizumab adicionalmente es confirmada por Zivadinov y colaboradores (documento que nos permitimos anexar en medio magnético) el cual establece que: "(n)atalizumab mostró un efecto robusto sobre la disminución de la

419  
419

inflamación en los ensayos clínicos de fase II y III como se evidenció mediante la disminución en lesiones Gd y T2” 4. Polman y colaboradores demuestran que la administración crónica de las composiciones de natalizumab suprimió la formación de lesiones inflamatorias y el análisis de Munschauer y colaboradores del estudio de población de AFFIRM demostró que la administración crónica de natalizumab también conduce a la remielinación y el retroceso de la parálisis.

En este orden de ideas, el documento Zivadinov y colaboradores confirmaron que

- (i) que las observaciones Polman y colaboradores como también las observaciones de los demás en cuanto a la administración crónica de composiciones de natalizumab suprimen la inflamación patológica y
- (ii) que la administración crónica de composiciones de natalizumab también promueven la remielinación en pacientes con esclerosis múltiple.

Zivadinov y colaboradores emplean Imagen de Transferencia de Magnetización (MTI siglas en inglés) para caracterizar la evolución de las lesiones de esclerosis múltiple y el tejido cerebral de apariencia normal. El daño del tejido se visualiza como un intercambio de protones reducido o una disminución en la proporción de transferencia de magnetización (MTR), lo cual ha sido interpretado como un signo inespecífico de pérdida de mielina, infiltración macrófaga y daño axonal (Deloire-Grassin y colaboradores, 200; Douset y colaboradores, 1995).

En particular, Zivadinov y colaboradores reportan que un intercambio de protones elevado, o un incremento en el MTR se encontró relacionado **específicamente** al proceso de remielinación en animales (Deloire-Grassin y colaboradores 2000) y en estudios de post mortem (Barkhof y colaboradores 2003; Schmierer y colaboradores, 2004).

Zivadinov y colaboradores también evaluaron pacientes con esclerosis múltiple que habían recibido natalizumab una vez al mes por 12 meses, esto con el fin de determinar la Escala de Estado de dis-habilidad Expandida (“EDSS”), reincidencia clínica y cambios en su MTR. Zivadinov y colaboradores concluyeron que no hubo una diferencia significativa en vóxel-wise (“VW”) MTR entre los pacientes tratados con natalizumab y los controles normales, y que el tratamiento con natalizumab promueve de manera significativa la remielinación y estabiliza la desmielinación cuando se compara con pacientes tratados con interferon beta y con placebo. Debido a que se emplea la imagen de transferencia magnética para caracterizar la evolución de lesiones de esclerosis múltiple y la apariencia normal del tejido

420  
~~420~~

cerebral y los cambios en la proporción de transferencia magnética se encuentra específicamente relacionada con el proceso de remielinación, los cambios observados por Zivadinov y colaboradores en MTR son indicativos de la supresión de la inflamación y la promoción de la remielinación por natalizumab.

O'Connor y colaboradores quienes evaluaron la tasa de reincidencia anualizada ("ARR") en pacientes de los estudios de AFFIRM, SENTINEL y GLANCE cuyos tratamientos con natalizumab fueron suspendidos, demostraron que estos efectos son directamente atribuidos a la presencia de natalizumab. Cuando el tratamiento de natalizumab es interrumpido, la actividad de la enfermedad regresa a los niveles encontrados en un estudio de pacientes tratados con placebo en un periodo de cuatro meses (véase conclusiones). Por lo tanto, los resultados de O'Connor claramente demuestran que el tratamiento continuado con natalizumab es necesario para mantener la supresión de la actividad de la enfermedad.

En resumidas cuentas, Polman y colaboradores muestra que la reincidencia de esclerosis múltiple se encuentra caracterizada por el desarrollo intermitente de lesiones inflamatorias en el cerebro y en la espina dorsal, lo que resulta en placas de desmielinación y pérdida axonal. Polman y colaboradores y Zivadinov y colaboradores también demostraron que pacientes que habían recibido un régimen de dosificación crónica de natalizumab muestran inflamación patológica suprimida, lo cual es reflejado en el artículo de Polman y colaboradores mediante un número reducido de formación de lesiones nuevas y agrandadas y en el hallazgo de Zivadinov en cuanto a que no existe diferencia significativa en VWMTR entre pacientes tratados y controles normales. Zivadinov y colaboradores también demostraron que pacientes que recibieron un régimen de dosificación crónica de natalizumab mostraron remielinación y Munschauer y colaboradores demostraron que dichos pacientes muestran remielinación y retraso de parálisis.

Por su parte, O'Connor demostró que el régimen de dosificación crónica es necesario para mantener la supresión de la enfermedad debido a que la interrupción del régimen de dosificación causa que la actividad de la enfermedad vuelva en pacientes tratados con natalizumab hasta los niveles de pacientes tratados con placebo. Esta situación de volver a los niveles de pacientes tratados con placebo sucede en los cuatro meses siguientes de la interrupción del tratamiento con natalizumab para todos los subgrupos clínicos. En consecuencia, la combinación de los resultados publicados últimamente y mencionados en este escrito demuestra la veracidad de las enseñanzas del inventor en cuanto a que la administración crónica de composiciones de natalizumab suprime la inflamación crónica y que la

6



421 421

administración continuada de natalizumab es necesaria para mantener la supresión de la inflamación y la actividad de la enfermedad.

Por las razones expuestas anteriormente, atentamente nos permitimos señalar que la invención en estudio a la luz del capítulo reivindicatorio cumple cabalmente con los requisitos de patentabilidad, especialmente con el de nivel inventivo.

2. Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.

b) Que se revoque la resolución No. 61106 emitida el 30 de noviembre de 2009 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante.

Señor Superintendente,

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN  
C.C. 41.654.882 de Bogotá.  
T.P. 20824 CSJ



**PRESENTACION PERSONAL**

El anterior escrito fue presentado ante el

NOTARIO ONNE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por

D. **Nelson J. Sánchez García**

quien exhibió la c.c. **4168482** de **Bogotá**

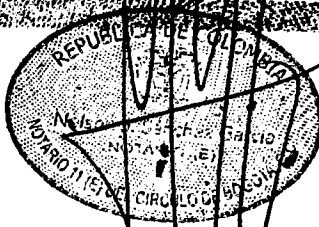
y Tarjeta Profesional No. **20824** C.S.J.

Firma

Fecha

**30 DIC 2009**

**Nelson J. Sánchez García**  
NOTARIO (E)





Fecha: 2009 / 12 / 30 /  
AAAA MM DD  
15:25:44

**Planilla:**

| <b>Ítem</b> | <b>Unidad de Conservación</b> |
|-------------|-------------------------------|
| 1           | Bolsa                         |
| 2           | Caja                          |
| 3           | Libro                         |
| 4           | Sobre                         |
| 5           | Tomo                          |
| 6           | Otro                          |
| <b>Ítem</b> | <b>Soporte Documental</b>     |
| 7           | CD                            |
| 8           | Disquete                      |
| 9           | DVD                           |
| 10          | Folleto                       |
| 11          | Foto                          |
| 12          | Periódico                     |
| 13          | Plano                         |
| 14          | Publicación Periódica         |
| 15          | USB                           |
| 16          | Otro                          |

**Observaciones:**

IN THE DISTRICT COURT OF THE STATE OF TEXAS  
 COUNTY OF DALLAS

Case No. 241/2004

FILED

| Plaintiff  | Defendant   |
|------------|-------------|
| 1. [Name]  | 2. [Name]   |
| 3. [Name]  | 4. [Name]   |
| 5. [Name]  | 6. [Name]   |
| 7. [Name]  | 8. [Name]   |
| 9. [Name]  | 10. [Name]  |
| 11. [Name] | 12. [Name]  |
| 13. [Name] | 14. [Name]  |
| 15. [Name] | 16. [Name]  |
| 17. [Name] | 18. [Name]  |
| 19. [Name] | 20. [Name]  |
| 21. [Name] | 22. [Name]  |
| 23. [Name] | 24. [Name]  |
| 25. [Name] | 26. [Name]  |
| 27. [Name] | 28. [Name]  |
| 29. [Name] | 30. [Name]  |
| 31. [Name] | 32. [Name]  |
| 33. [Name] | 34. [Name]  |
| 35. [Name] | 36. [Name]  |
| 37. [Name] | 38. [Name]  |
| 39. [Name] | 40. [Name]  |
| 41. [Name] | 42. [Name]  |
| 43. [Name] | 44. [Name]  |
| 45. [Name] | 46. [Name]  |
| 47. [Name] | 48. [Name]  |
| 49. [Name] | 50. [Name]  |
| 51. [Name] | 52. [Name]  |
| 53. [Name] | 54. [Name]  |
| 55. [Name] | 56. [Name]  |
| 57. [Name] | 58. [Name]  |
| 59. [Name] | 60. [Name]  |
| 61. [Name] | 62. [Name]  |
| 63. [Name] | 64. [Name]  |
| 65. [Name] | 66. [Name]  |
| 67. [Name] | 68. [Name]  |
| 69. [Name] | 70. [Name]  |
| 71. [Name] | 72. [Name]  |
| 73. [Name] | 74. [Name]  |
| 75. [Name] | 76. [Name]  |
| 77. [Name] | 78. [Name]  |
| 79. [Name] | 80. [Name]  |
| 81. [Name] | 82. [Name]  |
| 83. [Name] | 84. [Name]  |
| 85. [Name] | 86. [Name]  |
| 87. [Name] | 88. [Name]  |
| 89. [Name] | 90. [Name]  |
| 91. [Name] | 92. [Name]  |
| 93. [Name] | 94. [Name]  |
| 95. [Name] | 96. [Name]  |
| 97. [Name] | 98. [Name]  |
| 99. [Name] | 100. [Name] |

| Plaintiff  | Defendant   |
|------------|-------------|
| 1. [Name]  | 2. [Name]   |
| 3. [Name]  | 4. [Name]   |
| 5. [Name]  | 6. [Name]   |
| 7. [Name]  | 8. [Name]   |
| 9. [Name]  | 10. [Name]  |
| 11. [Name] | 12. [Name]  |
| 13. [Name] | 14. [Name]  |
| 15. [Name] | 16. [Name]  |
| 17. [Name] | 18. [Name]  |
| 19. [Name] | 20. [Name]  |
| 21. [Name] | 22. [Name]  |
| 23. [Name] | 24. [Name]  |
| 25. [Name] | 26. [Name]  |
| 27. [Name] | 28. [Name]  |
| 29. [Name] | 30. [Name]  |
| 31. [Name] | 32. [Name]  |
| 33. [Name] | 34. [Name]  |
| 35. [Name] | 36. [Name]  |
| 37. [Name] | 38. [Name]  |
| 39. [Name] | 40. [Name]  |
| 41. [Name] | 42. [Name]  |
| 43. [Name] | 44. [Name]  |
| 45. [Name] | 46. [Name]  |
| 47. [Name] | 48. [Name]  |
| 49. [Name] | 50. [Name]  |
| 51. [Name] | 52. [Name]  |
| 53. [Name] | 54. [Name]  |
| 55. [Name] | 56. [Name]  |
| 57. [Name] | 58. [Name]  |
| 59. [Name] | 60. [Name]  |
| 61. [Name] | 62. [Name]  |
| 63. [Name] | 64. [Name]  |
| 65. [Name] | 66. [Name]  |
| 67. [Name] | 68. [Name]  |
| 69. [Name] | 70. [Name]  |
| 71. [Name] | 72. [Name]  |
| 73. [Name] | 74. [Name]  |
| 75. [Name] | 76. [Name]  |
| 77. [Name] | 78. [Name]  |
| 79. [Name] | 80. [Name]  |
| 81. [Name] | 82. [Name]  |
| 83. [Name] | 84. [Name]  |
| 85. [Name] | 86. [Name]  |
| 87. [Name] | 88. [Name]  |
| 89. [Name] | 90. [Name]  |
| 91. [Name] | 92. [Name]  |
| 93. [Name] | 94. [Name]  |
| 95. [Name] | 96. [Name]  |
| 97. [Name] | 98. [Name]  |
| 99. [Name] | 100. [Name] |

241/2004

422 422

## ANEXOS EN MEDIO MAGNÉTICO

*“Natalizumab Significantly increases the Cumulative Probability of Sustained Improvement in Physical Disability”,*

*“A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing Multiple sclerosis”*

*“Natalizumab Promotes Remyelination in patients with MS”,*

*“Return of Disease Activity after cessation of Natalizumab in patients with MS”*

# Natalizumab (Tysabri®) Promotes Remyelination in Patients with Multiple Sclerosis

Robert Zivadinov<sup>1,2</sup>, Michael G. Dwyer<sup>1</sup>, Niels Bergsland<sup>1</sup>, Sara Hussein<sup>1</sup>, Jennifer Cox<sup>1</sup>, Jacqueline Durfee<sup>1</sup>, Navdeep N. Singh<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Buffalo Neuroimaging Analysis Center, State University of New York, Buffalo, NY, USA; <sup>2</sup>The Jacobs Neuro

## Background

- Magnetization transfer imaging (MTI) is a widely used tool for characterizing the evolution of multiple sclerosis (MS) lesions and normal appearing brain tissue (NABT)
- Tissue damage is visualized as a reduced proton exchange, or a decrease in the magnetization transfer ratio (MTR); this has been interpreted as an unspecific sign of myelin loss, macrophage infiltration and axonal damage (Deloire-Grassin et al., 2000; Dousset et al., 1995)
- An elevated proton exchange, or increased MTR was related specifically to the remyelination process in animal (Deloire-Grassin et al., 2000) and postmortem studies (Barkhof et al., 2003; Schmierer et al., 2004)
- A useful method for quantifying the potential for demyelination and remyelination is to determine myelin content changes by calculating MTR signal changes on a voxel-wise (VW) basis (Dwyer et al., 2005)
- VWMTR method reveals focal demyelination and remyelination in-vivo and can be a powerful instrument to monitor disease activity and effectiveness of therapeutic interventions in patients with MS (Dwyer et al., 2008)
- Natalizumab showed a robust effect on the decrease of inflammation in phase II and III clinical trials, as evidenced by the decrease in Gd enhancing and T2 lesions (Miller et al., 2003; Polman et al., 2006; Rudick et al., 2006; Miller et al., 2008)
- The effect of natalizumab on non-conventional measures is unknown. Natalizumab significantly suppressed the evolution of new Gd enhancing to T1-hypointense lesions over 12 months (Dalton et al., 2004)

## Objectives

- To define the effect of natalizumab monotherapy on a VW basis using MTR dynamic mapping of NABT in relapsing MS including relapsing-remitting (RRMS) and relapsing secondary-progressive (RSPMS) patients when compared to age- and sex-matched MS controls on interferon beta-1a I.M. treatment and to normal controls (NC)
- To compare increasing and decreasing VWMTR volume changes for lesion based measures (T2-LV, T1-LV and Gd-LV) over the follow-up in MS patients
- To investigate differences in the capacity for remyelination/demyelination between MS patients and controls

## Study Design

- Phase IV, open label, case-control, single-blinded, post-marketing, MRI observational study
- Study duration: 12 months
- Patient population: Sixty-two (62) consecutive MS patients treated with natalizumab and 26 MS patients treated with interferon-beta 1a I.M. - followed at the Jacobs Neurological Institute, University at Buffalo, Buffalo NY - who satisfied both inclusion and exclusion criteria were pre-planned to complete the study protocol. Additional 22 age- and sex-matched NC were included prospectively in the study
- The protocol was based on consecutive inclusion of the RR and RSPMS patients who completed fully the baseline and follow-up study assessments. The protocol predefined that the study dropouts will be replaced with new consecutively enrolled patients until the pre-planned cohort is not achieved
- All subjects were assessed at baseline and at 12 months with MRI and clinical examinations
- These patients were part of a larger cohort of MS patients who started natalizumab or interferon-beta 1a I.M. monotherapy in clinical routine setting
- MRI assessment included detailed conventional and non-conventional MRI protocol
- Neurological assessment included Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) score and detailed evaluation of relapses

## Intervention

- Natalizumab group: Monotherapy treatment once a month for 12 months
- Interferon beta-1a I.M. group: Monotherapy treatment once a week for 12 months in RRMS, and interferon beta-1a I.M. + combination treatment (IVMP, methotrexate, azathioprine) in RSPMS group
- Relapse treatment dose - 1g MP by IV infusion daily for 3-5 days
- Patients were allowed to use medications for symptom control

**Table 1. Baseline Clinical Characteristics of the Entire Study Cohort.**

|                                                      | Natalizumab MS Group (N=77) | Interferon beta-1a I.M. MS Group (N=26) | NC group (N=22) | p  |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|-----------------|----|
| Female, N (%)                                        | 62 (80.5)                   | 21 (80.8)                               | 17 (77.2)       | NS |
| Relapsing-remitting disease type, N (%)              | 56 (72.7)                   | 17 (65.4)                               | NA              | NS |
| Age, years, mean (SD)                                | 44.2 (9.4)                  | 42.6 (10.6)                             | 40.7 (13)       | NS |
| Age onset, years, mean (SD)                          | 29.8 (8.5)                  | 31.5 (11.3)                             | NA              | NS |
| Disease duration, years, mean (SD)                   | 13.9 (8.3)                  | 12.8 (9.2)                              | NA              | NS |
| Relapse rate in 1 year before study entry, mean (SD) | 1.0 (1)                     | 0.7 (0.9)                               | NA              | NS |
| EDSS, mean (SD)                                      | 4.0 (2.0)                   | 3.6 (1.9)                               | NA              | NS |
| Number of relapses in 1 year before study entry (%)  |                             |                                         |                 |    |
| 0                                                    | 35.1                        | 50.0                                    | NA              | NS |
| 1                                                    | 36.4                        | 38.5                                    |                 |    |
| 2                                                    | 20.8                        | 3.8                                     |                 |    |
| >3                                                   | 7.8                         | 7.7                                     |                 |    |
| Number of days from baseline to follow-up, mean (SD) | 396.3 (76.4)                | 348 (56.6)                              | 370 (18.4)      | NS |

Table represents entire patient cohort included in the study. There were no significant baseline clinical and demographic differences for patients who completed the 1-year follow-up and those who dropped from the study. NS - non significant; NA-non available

- Natalizumab monotherapy was administered in the Infusion Center at the Jacobs Neurological Institute
- Inclusion Criteria**
  - Clinically definite MS according to the Polman criteria (Polman, 2005)
  - Age 18-65
  - Have a RR or RSP disease course (Lublin, 1996)
  - Have EDSS scores less than or equal to 6.5 (Kurtzke, 1983)
  - Have disease duration less than 30 years
  - Fulfilled the TOUCH enrollment requirements and started on natalizumab monotherapy (only for natalizumab treated patients)
  - Signed informed consent
  - Normal kidney functioning (creatinine clearance >59)
  - None of the exclusion criteria

## Exclusion Criteria

- A clinically significant infectious illness (e.g., cellulitis, abscess, pneumonia, septicemia) within 30 days prior to randomization
- History of, or abnormal laboratory results indicative of, any significant cardiac, endocrinologic, hematologic, hepatic, immunologic, metabolic, urologic, pulmonary, gastrointestinal, dermatologic, psychiatric, renal, and/or other major disease that, in the opinion of the investigator, would preclude the administration of natalizumab for the duration of the study
- History of severe allergic or anaphylactic reactions or known drug hypersensitivity.
- Abnormal blood tests, performed at the screening visit
- Any treatment during the 2 weeks prior to study screening with agents such as IFN-β, GA, IVIG, or on the following immunosuppressant therapies for less than 3 months: mitoxantrone, cyclophosphamide, cladribine, fludarabine, cyclosporine, azathioprine, methotrexate, Cellcept, etc.
- History of alcohol or drug abuse within 2 years
- Female subjects who are not postmenopausal for at least 1 year, surgically sterile, or willing to practice effective contraception (as defined by the investigator) during the study. The rhythm method is not to be used as the sole method of contraception
- Nursing mothers, pregnant women, and women planning to become pregnant while on study

**Table 2. Clinical Characteristics of the Study Completers**

|                                                      | Natalizumab MS group (N=62) | Interferon beta-1a I.M. MS group (N=26) | NC group (N=22) | p       |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|-----------------|---------|
| Female, N (%)                                        | 47 (75.8)                   | 21 (80.8)                               | 17 (77.2)       | NS      |
| Age, years, mean (SD)                                | 41 (66.2)                   | 17 (65.4)                               | NA              | NS      |
| Age onset, years, mean (SD)                          | 31 (9)                      | 31.5 (11.3)                             | NA              | NS      |
| Disease duration, years, mean (SD)                   | 14.5 (8.6)                  | 12.8 (9.2)                              | NA              | NS      |
| Relapse rate in 1 year before study entry, mean (SD) | 0.97 (0.9)                  | 0.7 (0.9)                               | NA              | NS      |
| EDSS, mean (SD)                                      | 4.0 (2.0)                   | 3.6 (1.9)                               | NA              | NS      |
| Number of relapses in 1 year before study entry (%)  |                             |                                         |                 |         |
| 0                                                    | 35.5                        | 50.0                                    | NA              | NS      |
| 1                                                    | 38.7                        | 38.5                                    |                 |         |
| 2                                                    | 21.0                        | 3.8                                     |                 |         |
| >3                                                   | 4.8                         | 7.7                                     |                 |         |
| Number of days from baseline to follow-up, mean (SD) | 396.2 (73.4)                | 348 (56.6)                              | 370 (18.4)      | NS      |
| Relapse rate over the follow-up, mean (SD)           | 0.39 (0.6)                  | 1.6 (1.6)                               | NA              | <0.0001 |
| Number of relapses over the follow-up (%)            |                             |                                         |                 |         |
| 0                                                    | 71.0                        | 30.8                                    | NA              | 0.011   |
| 1                                                    | 21.0                        | 26.9                                    |                 |         |
| 2                                                    | 6.5                         | 26.9                                    |                 |         |
| >3                                                   | 1.6                         | 15.4                                    |                 |         |
| EDSS at follow-up, mean (SD)                         | 3.9 (2.1)                   | 3.8 (2)                                 | NA              | NS      |
| EDSS change over follow-up, mean                     | -0.1                        | +0.2                                    | NA              | NS      |

There were no differences between patients who dropped-out and remained in the study for baseline demographic and clinical characteristics. All drop-outs occurred in the Tysabri RRMS group. NS-non significant

**Table 3. Lesion Follow-up Changes in MS Groups**

|                         | Natalizumab MS Baseline (N=62) Mean (SD)             | Natalizumab MS Follow-up (N=26) Mean (SD)             | Mean (%) change | p       |
|-------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------|---------|
| Gad-LN                  | 1.79 (5.9)                                           | 0 (0)                                                 | -1.79 (100)     | <0.0001 |
| Gad-LV, mm <sup>3</sup> | 408.8 (2190.2)                                       | 0 (0)                                                 | -408.8 (100)    | <0.0001 |
| T2-LV, mm <sup>3</sup>  | 16384.9 (21951.2)                                    | 12719.4 (17577.2)                                     | -3635.5 (22.2)  | 0.004   |
| T1-LV, mm <sup>3</sup>  | 5227.2 (8127.1)                                      | 3790.1 (6674.1)                                       | -1437 (27.5)    | 0.0016  |
|                         | Interferon-beta 1a I.M. MS Baseline (N=26) Mean (SD) | Interferon-beta 1a I.M. MS Follow-up (N=26) Mean (SD) | Mean (%) change | p       |
| Gad-LN                  | 1.0 (1.7)                                            | 0.65 (2.2)                                            | -0.35 (35)      | 0.003   |
| Gad-LV, mm <sup>3</sup> | 104.4 (175.8)                                        | 104.6 (479.7)                                         | 0.2 (0.3)       | NS      |
| T2-LV, mm <sup>3</sup>  | 14428.3 (16266.1)                                    | 13144.3 (16143.9)                                     | -1160.2 (1.8)   | NS      |
| T1-LV, mm <sup>3</sup>  | 3796 (6296.9)                                        | 3624.4 (6946.8)                                       | -171.8 (3.3)    | NS      |

MS-multiple sclerosis; Gad-gadolinium, LN-lesion number, LV-lesion volume; NS-non significant. The statistical difference between baseline and follow-up was calculated by using Wilcoxon-rank sum test

122

# Sclerosis. A Voxel-Wise Magnetization Transfer Imaging Case-Control Study

ayyar<sup>1</sup>, David Hojnacki<sup>1</sup>, Komal Hashmi<sup>1</sup>, Mari Heininen-Brown<sup>1</sup>, Lynn Chouhfeh<sup>2</sup>, Ellen Carl<sup>1</sup>, Bianca Weinstock-Guttman<sup>1,2</sup>

ological Institute, Department of Neurology, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY, USA

**Table 4. Voxel-wise MTR Follow-up Changes in MS and Control Groups**

|                                         | Natalizumab MS group (N=62)<br>Mean (SD) | Interferon beta-1a I.M. MS group (N=26)<br>Mean (SD) | NC group (N=22)<br>Mean (SD) | p       |
|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------|---------|
| Increasing VWMTR NABT, mm <sup>3</sup>  | 3299.3 **<br>(1545.6)                    | 1761.6<br>(1459.6)                                   | 2801.1<br>(2761.1)           | <0.001  |
| Increasing VWMTR T2-LV, mm <sup>3</sup> | 3579.1 **<br>(1345.6)                    | 86.1<br>(147.3)                                      | NA                           | <0.001  |
| Increasing VWMTR T1-LV, mm <sup>3</sup> | 1569.3 *<br>(4784.9)                     | 52.6<br>(132.9)                                      | NA                           | <0.001  |
| Increasing VWMTR Gd-LV, mm <sup>3</sup> | 50.9 (5.2)                               | 21.8 (72.4)                                          | NA                           | 0.006   |
| Decreasing VWMTR NABT, mm <sup>3</sup>  | 7132.3<br>(9817.6)                       | 11745.3 **<br>(17021.9)                              | 1909.9<br>(2675.5)           | <0.001  |
| Decreasing VWMTR T2-LV, mm <sup>3</sup> | 2413.1<br>(6469.6)                       | 2521.1<br>(1789.6)                                   | NA                           | 0.107   |
| Decreasing VWMTR T1-LV, mm <sup>3</sup> | 1279.3<br>(3508.6)                       | 1634.7 **<br>(1365.4)                                | NA                           | 0.053   |
| Decreasing VWMTR Gd-LV, mm <sup>3</sup> | 18.6 (8.4)                               | 421.3 ** (284.2)                                     | NA                           | <0.0001 |

Comparison: VWMTR NABT between groups:

Natalizumab MS vs NC:  
Increasing VWMTR NABT, p<0.001

Interferon beta-1a I.M. MS vs NC:  
Decreasing VWMTR NABT, p<0.001  
Increasing VWMTR NABT, p<0.001

Natalizumab MS vs Interferon beta-1a I.M. MS:

Decreasing VWMTR NABT, p=0.047  
Increasing VWMTR NABT, p<0.001

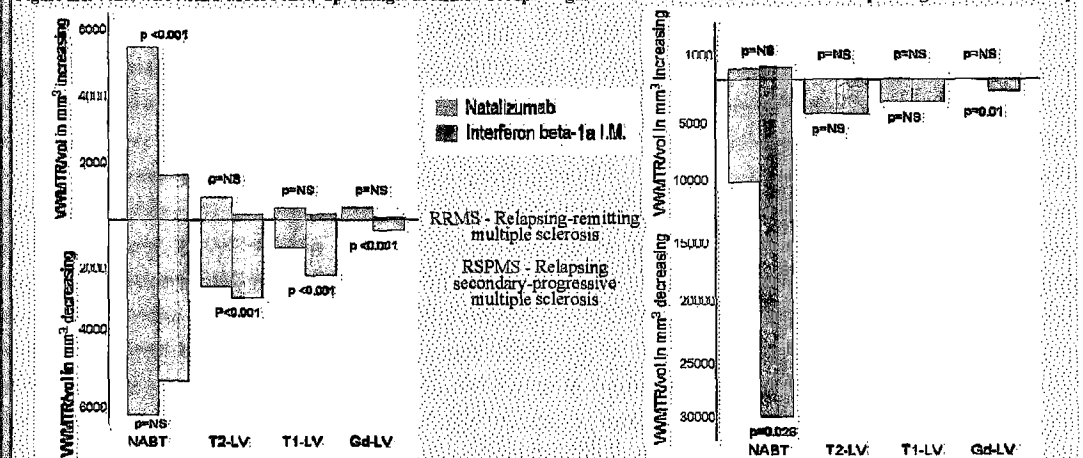
The statistical difference between the MS and control groups was calculated by using ANCOVA corrected for age- and sex.

The statistical difference for VWMTR NABT between specific individual MS and control groups was calculated by using Mann-Whitney-rank sum test.

The statistical difference between increasing and decreasing VWMTR within groups (for NABT, T2-LV, T1-LV and Gd-LV) was calculated by using Wilcoxon-rank sum test (\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001).

MS-multiple sclerosis; NC-normal controls; Gd-gadolinium, LV-lesion volume; LV-lesion volume; NS-non significant, NA-non available

**Figure 1A. Voxel-wise NABT MTR Follow-up Changes in RRMS Groups: Figure 1B. Voxel-wise NABT MTR Follow-up Changes in RSPMS Groups**



- Unwillingness or inability to comply with the requirements of this protocol including the presence of any condition (physical, mental, or social) that is likely to affect the subject's ability to comply with the study protocol
- Any other reasons that, in the opinion of the Investigator, indicate that the subject is unsuitable for enrollment into this study

## Clinical Patient Assessments

- Physical exam and neurological assessment including Kurtzke EDSS score were administered at baseline and at 12 months, as well as during unscheduled relapses
- Routine blood tests for safety monitoring and pregnancy tests were performed at baseline and at 12 months, as part of routine clinical assessment
- In case of a relapse, patients were evaluated within 5 days of symptom onset
- Antibodies against natalizumab and interferon beta-1a I.M. were assessed in all MS patients throughout the study

## MRI Methods

- Patients were scanned at baseline and after 1 year on the same GE 1.5 Tesla unit
- Two investigators, blinded to patients' clinical characteristics performed the image analysis at baseline and at the end of the study
- Lesion volume measures: Gadolinium (Gd), T2- and T1-lesion volumes (LVs) were calculated using a highly reproducible semiautomated technique (Zivadinov et al. Neurology, 2001)
- VW MTR measures were obtained by a semiautomated method (Dwyer et al. J Neurol Sci, 2009 - in press)
  - The volume of significant local MTR changes was evaluated via a robust difference mapping technique
  - For each subject, baseline and follow-up MTR maps were placed in a common halfway-space, facilitating VW subtraction
  - The resulting subtraction map was then enhanced via the recently proposed threshold-free cluster enhancement (TFCE) algorithm, and a significance threshold was determined based on subject-specific Monte Carlo simulation
  - Supra-threshold volumes (95th percentile) were quantified for both areas of increasing (remyelinating) and decreasing (demyelinating) MTR voxels

## Statistical Analysis

- Statistical analysis was performed by using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 16.0)
- For comparisons between the groups, the chi square test, the ANCOVA, the Mann-

Whitney U test were used, as appropriate

- Within-patient change from baseline MRI measures was tested using Wilcoxon rank sum test
- The minimum significance level for entry and for staying in the equation was 0.05 All p values were based on 2-tailed tests

## Baseline characteristics

- Demographic and clinical characteristics at baseline are shown in Tables 1 and 2.
- No difference was observed in MRI measures between the 3 study arms at baseline (data not shown).

## Follow-up characteristics

- Clinical and lesion MRI characteristics at follow-up are shown in Tables 2 and 4.
- VWMTR differences between the study groups are shown in Table 3 and in Figures 1A, B.

## Drop-out Summary

- Of the 77 pre-planned natalizumab patients that obtained baseline evaluation, 62 completed fully clinical and MRI follow-up and 15 (19.5%) dropped-out from the study. All patients (26) on interferon beta-1a I.M. and all NC (22) completed fully the follow-up, as planned
- All natalizumab drop-out events occurred in the RRMS group
- The mean number of infusions before drop-out was 4 (SD 3), min-max (1-8)
- The main reason for discontinuation were:
  - Development of antibodies against natalizumab (5pts, 33.3%)
  - Development of antibodies against natalizumab and allergic reactions (4 pts, 26.6%)
  - Development of antibodies against natalizumab and disease progression (2pts, 13.3%)
  - Allergic reactions (3 pts, 20%)
  - Disease progression (1 pts, 6.6%)
- Neither one natalizumab drop-out patient completed planned clinical and MRI follow-up
- There were no other safety concerns in the studied population including opportunistic infections, anaphylactic reactions or PML

## Clinical Summary

- The EDSS remained stable over the follow-up in both MS groups. It improved by 0.1 points in natalizumab group and deteriorated by 0.2 point in the interferon beta-1a I.M. group

## Relapses:

- Natalizumab treated patients:
  - In total, there were 18 relapses in natalizumab treated patients: 13 pts presented 1 relapse, 4 pts had 2 relapses and 1 patient had 3 relapses
  - 12 relapses occurred in RRMS group (29.2%) and 6 in RSPMS group (28.6%). There was no difference in number of patients with >1 relapse between the 2 groups
  - Compared to 35.7% relapse free patients at study entry (in the last year), there was 71% relapse free patients at 1-year follow-up (p<0.001)
- Interferon beta-1a I.M. treated patients:
  - In total, there were 18 relapses in interferon beta-1a I.M. treated patients: 7 pts presented 1 relapse, 7 pts had 2 relapses and 4 patients had 3 relapses
- Significantly lower relapse rate and frequency of relapses was found in natalizumab treated patients when compared to interferon beta-1a I.M. treated patients over the follow-up

## Conclusions

- Natalizumab significantly promoted remyelination when compared to interferon beta-1a I.M. treated MS patients and normal controls
- Natalizumab stabilized demyelination both in lesions and NABT compared to interferon beta-1a I.M. treated MS patients
- No significant differences in decreasing VWMTR NABT volume were observed between natalizumab treated MS patients and NC, whereas interferon beta-1a I.M. treated MS patients showed significantly lower increasing and significantly higher decreasing VWMTR volumes compared to NC and natalizumab treated patients
- In both natalizumab and interferon beta-1a I.M. treated patients, RRMS showed more potential for remyelination and less evident demyelination than RSPMS (this was particularly evident in the NABT, but also occurred in the lesions)
- The volume of VWMTR changes in NABT (decreasing or increasing) was almost 3-5 times higher than the amount of changes observed for T2-LV. This indicates that VWMTR method might be much more sensitive approach to capture demyelination/remyelination changes over time than the lesion volume based measures
- VWMTR is a robust technique for quantifying remyelination/demyelination effect of disease-modifying therapy
- Longer follow-up is warranted to assess the effect of natalizumab and other disease-modifying therapies on VWMTR changes

## Disclosure

- The study was funded by an investigator initiated grant from Biogen Idec.

424A  
425

PW O'Connor,<sup>1</sup> AD Goodman,<sup>2</sup> L Kappos,<sup>3</sup> FD Lublin,<sup>4</sup> DH Miller,<sup>5</sup> CH Polman,<sup>6</sup> RA Rudick,<sup>7</sup> F Forrestal,<sup>8</sup> S Jurgensen,<sup>8</sup> M

<sup>1</sup>St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada; <sup>2</sup>University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA; <sup>3</sup>University Hospital Basel, Basel, Switzerland; <sup>4</sup>Mellen Center for Multiple Sclerosis Treatment and Research, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; <sup>5</sup>Biogen Idec, Inc., Cambridge, MA, USA

## BACKGROUND

- In the pivotal phase 3 AFFIRM study, natalizumab (TYSABRI®) monotherapy significantly reduced annualized relapse rate (ARR) by 68% and the risk of sustained disability progression by 42%–54% in patients with relapsing multiple sclerosis (MS) compared with placebo.<sup>1</sup>
- An open-label safety-extension study was conducted to evaluate the long-term safety of natalizumab.
  - The safety-extension study included patients who had participated in the AFFIRM, SENTINEL<sup>2</sup> (natalizumab+ intramuscular interferon beta-1a [IFNβ-1a] vs placebo+ IFNβ-1a), or GLANCE<sup>3</sup> (natalizumab+glatiramer acetate vs placebo+glatiramer acetate) studies.
- Commercial and clinical trial dosing of natalizumab was voluntarily suspended when 2 natalizumab-treated patients with MS developed progressive multifocal leukoencephalopathy.<sup>4,5</sup>
- This voluntary suspension provided an opportunity to evaluate the potential for return of disease activity following cessation of natalizumab therapy.

## OBJECTIVE

- To evaluate disease activity in patients with MS after cessation of natalizumab therapy.

## METHODS

### Assessments

- After cessation of natalizumab dosing, patients returned for a safety evaluation visit and for subsequent safety visits every 3 months for at least 6 months.
- Relapse data were collected during each visit.

### Analyses

- All analyses were performed using patients who were originally randomized to natalizumab treatment in the "feeder studies" (AFFIRM, SENTINEL, or GLANCE) and who received natalizumab in a safety-extension study.
  - These patients are referred to as "original natalizumab patients."
- Postdosing ARR was assessed in all original natalizumab patients who were followed for more than 28 days after their final dose of natalizumab.
- Analyses were repeated in the highly active (HA) (defined as ≥2 relapses in the year preceding feeder study entry and ≥1 gadolinium-enhancing [Gd+] lesion at feeder study entry) and the non-highly active (NHA) disease subgroups.

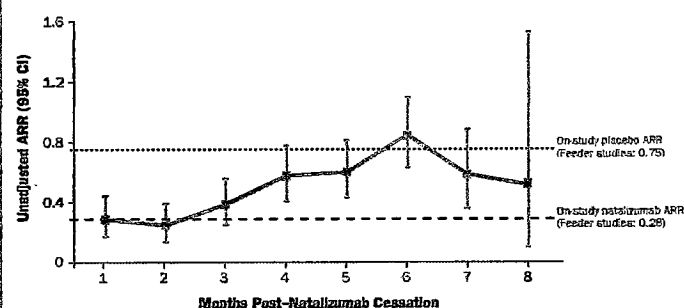
- All postdosing ARR are unadjusted; references to ARR from the feeder studies are adjusted rates estimated from combined groups of natalizumab-treated patients and combined groups of placebo-treated patients from the AFFIRM and SENTINEL studies.
- Overall ARR was calculated with all available data; monthly ARR data are only presented up to month 8 due to a limited number of patient observations at later time points.

## RESULTS

### Postdosing ARR for Patients Who Received Natalizumab in Feeder and Safety-Extension Studies

- Analyses included 946 original natalizumab patients.
  - The mean number of doses patients had received prior to cessation of natalizumab was 34.13±4.08 (range: 6–41 doses).
- Relapse activity increased over time soon after cessation of natalizumab dosing (Figure 1).

**FIGURE 1.** Postdosing Monthly ARR in Patients Who Received Natalizumab in Feeder and Safety-Extension Studies



The number of patients available for analysis decreased over time; 946 patients were included at 1 month and 198 were included at 8 months.

- Over the entire follow-up period, ARR was 0.49 (95% confidence interval [CI]: 0.43, 0.56).
- Monthly ARR remained stable initially after dose cessation and then began to increase, reaching 0.58 (95% CI: 0.41, 0.78) by the fourth month after cessation of natalizumab treatment, while on-treatment ARR in the feeder studies was 0.28 (95% CI: 0.25, 0.32) (Figure 1).
- Monthly ARR remained elevated after the fourth month following natalizumab cessation (range: 0.52–0.84) and was similar to on-study placebo ARR of 0.75 (95% CI: 0.68, 0.83).

# Natalizumab Therapy in Patients with Multiple Sclerosis

IA Panzara,<sup>a</sup> and AW Sandrock<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Basel, Switzerland; <sup>b</sup>MT Sinai School of Medicine, New York, NY, USA; <sup>c</sup>University College London, Institute of Neurology, London, UK; <sup>d</sup>VU Medical

## Postdosing ARR in Patients with and Without Disease-Modifying Therapy (DMT)

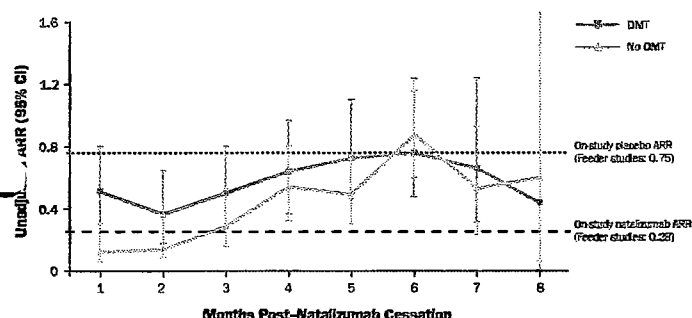
- Analyses included 402 patients who were treated with a DMT after cessation of natalizumab (DMT group) and 544 patients who were not treated with a DMT after cessation of natalizumab (no-DMT group).

- Among patients in the DMT group, 346 patients continued on either IFN $\beta$ -1a or glatiramer acetate from SENTINEL or GLANCE, while 56 patients received other DMTs.

ARR increased from the on-treatment ARR of 0.28 (95% CI: 0.25, 0.32) in the feeder studies to 0.58 (95% CI: 0.48, 0.70) in the DMT group and to 0.43 (95% CI: 0.36, 0.52) in the no-DMT group over the entire follow-up period.

- ARR increased to 0.63 (95% CI: 0.38, 0.99) in patients in the DMT group and to 0.54 (95% CI: 0.34, 0.81) in patients in the no-DMT group by the fourth month after cessation of natalizumab dosing (Figure 2).

**FIGURE 2.** Postdosing Monthly ARR in Patients with and Without Disease-Modifying Therapy



The number of patients available for analysis decreased over time; at 1 month 402 patients with DMT and 544 patients without DMT were included, and at 8 months 77 patients with DMT and 121 patients without DMT were included.  
The upper 95% CI at 8 months were 2.39 and 2.11 for patients with and without DMT.

- ARRs in both groups were elevated throughout the 8-month observation period (range: 0.36–0.78 in the DMT group and 0.14–0.89 in the no-DMT group) and were similar to the on-study placebo ARR of 0.75 (95% CI: 0.68, 0.83).
- Following cessation of natalizumab, the increase in ARR in the DMT group was similar irrespective of whether the DMT was a continuation of IFN $\beta$ -1a or glatiramer acetate from SENTINEL or GLANCE (n=346; 0.57, 95% CI: 0.47, 0.70), or a new therapy (n=56; 0.63, 95% CI: 0.37, 1.01).

## Postdosing ARR in Patients with Highly Active and Non-Highly Active Disease

- Analyses included 178 original natalizumab patients with HA disease and 768 original natalizumab patients with NHA disease.

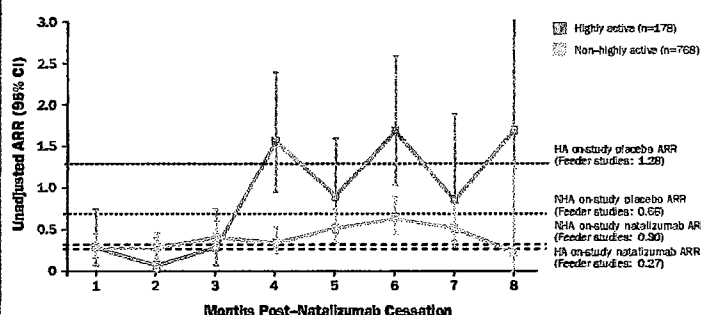
- Over the entire follow-up period, ARR was 0.80 (95% CI: 0.63, 1.01) in HA disease patients and 0.42 (95% CI: 0.36, 0.49) in NHA disease patients.

- In patients with HA disease, monthly ARR was similar to their on-study ARR of 0.27 (95% CI: 0.20, 0.36) until the fourth month after cessation of natalizumab, by which time ARR had increased to 1.56 (95% CI: 0.96, 2.38) (Figure 3).

- Monthly ARR remained elevated after the fourth month (range: 0.86–1.69) and was similar to the on-study ARR of 1.28 (95% CI: 1.05, 1.58) in HA disease patients who received placebo.

- In NHA disease patients, monthly ARR increased to 0.53 (95% CI: 0.36, 0.76) by the fifth month after natalizumab cessation, which was similar to the on-study placebo ARR of 0.66 (95% CI: 0.59, 0.74) in NHA disease patients and higher than the on-treatment ARR of 0.30 (95% CI: 0.26, 0.34) in the feeder studies (Figure 3).

**FIGURE 3.** Postdosing Monthly ARR in Patients with and Without Highly Active MS Who Received Natalizumab in Feeder and Safety-Extension Studies



The number of patients available for analysis decreased over time. At 1 month, 178 patients in the highly active group and 768 in the non-highly active group were included; at 8 months, 35 patients in the highly active group and 163 in the non-highly active group were included. The upper 95% CI for highly active patients at 8 months was 6.08.

|                                               |                                                                                                             |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>osis</p>                                   | <p>25th Congress of the<br/>European Committee for<br/>Treatment and Research in<br/>Multiple Sclerosis</p> |
| <p>al Centre, Amsterdam, The Netherlands;</p> | <p>September 9–12, 2009<br/>Düsseldorf, Germany</p>                                                         |

425 428

## CONCLUSIONS

- Disease activity returned after cessation of natalizumab and reached on-study placebo levels by 4 months.
  - The return of disease activity following cessation of natalizumab therapy was similar in all clinical subgroups, including those with HA disease prior to entry in the feeder studies.
- Treatment with other DMTs did not appear to delay the return of disease activity, although firm conclusions are limited due to the small sample and uncontrolled nature of treatment decisions.
- As expected, ARR was highest after cessation of natalizumab in patients with HA disease prior to starting natalizumab. These data have practical implications, as natalizumab is used more in the population with HA disease.
  - Patients with HA MS experienced a greater absolute increase in their disease activity after cessation of natalizumab therapy relative to the increase in patients with NHA MS.
  - This result is likely due to the underlying severity of the disease process, given comparability to ARR in HA disease patients who received placebo in feeder studies.
- Disease activity following cessation of natalizumab did not rebound in excess of preexisting disease activity levels.
- These data confirm that, as would be expected with an effective therapy, disease activity returns following cessation of therapy.

## References

1. Polman C, O'Connor PW, Havrdova E, et al. *N Engl J Med*. 2006;354:899–910.
2. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. *N Engl J Med*. 2006;354:911–923.
3. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, et al. *Neurology*. 2009;72:806–812.
4. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. *N Engl J Med*. 2005;353:369–374.
5. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al. *N Engl J Med*. 2005;353:375–381.

428  
428

The active ingredient is passed through a No. 60 mesh U.S. sieve and suspended in the saturated fatty acid glycerides previously melted using the minimum heat necessary. The mixture is then poured into a suppository mold of nominal 2.0 g capacity and allowed to cool.

5

Formulation Example 7

Suspensions, each containing 50 mg of medicament per 5.0 ml dose are made as follows:

|    | <u>Ingredient</u>                    | <u>Amount</u> |
|----|--------------------------------------|---------------|
| 10 | Active Ingredient                    | 50.00mg       |
|    | Xanthan gum                          | 4.00mg        |
|    | Sodium carboxymethyl cellulose (11%) |               |
|    | Microcrystalline cellulose (89%)     | 50.00mg       |
| 15 | Sucrose                              | 1.75 g        |
|    | Sodium benzoate                      | 10.00mg       |
|    | Flavor and Color                     | q.v.          |
|    | Purified water to                    | 5.00ml        |

20

The medicament, sucrose and xanthan gum are blended, passed through a No. 10 mesh U.S. sieve, and then mixed with a previously made solution of the microcrystalline cellulose and sodium carboxymethyl cellulose in water. The sodium benzoate, flavor, and color are diluted with some of the water and added with stirring. Sufficient water is then added to produce the required volume.

25

Formulation Example 8

|    | <u>Ingredient</u>  | <u>Quantity<br/>(mg/capsule)</u> |
|----|--------------------|----------------------------------|
| 30 | Active Ingredient  | 15.0 mg                          |
|    | Starch             | 407.0 mg                         |
|    | Magnesium stearate | <u>3.0 mg</u>                    |
| 35 | Total              | 425.0 mg                         |

429

429

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado  
**DILIA MARIA RODRIGUEZ DE ALEMÁN**

**REFERENCIA:**      Radicación No.      04-095478  
                         Trámite                      002  
                         Evento                     001  
                         Actuación                    430  
                         Oficio No.                     
                         Folios                              007

**TÍTULO " ADMINISTRACIÓN DE AGENTES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN".**

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

**Documentos estudiados**

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 93 a 243 , el capítulo reivindicatorio original de los folios 244 a 257 , el capítulo reivindicatorio modificado de los folios 357 a 361 , el capítulo reivindicatorio de los folios 390 a 393, el primer examen de fondo de los folios 346 a 349 , el segundo examen de fondo de los folios 363 a 368, la primera respuesta del solicitante de los folios 352 a 354, la segunda respuesta del solicitante de los folios 371 a 389 , resolución 61106 y el recurso interpuesto por el solicitante de los folios 415 a 421..

**Objeto de la Invención**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:  
Composiciones farmacéuticas que contienen un anticuerpo monoclonal tal como natalizumab, estabilizador, un portador y/o un excipiente.

Reivindicaciones 1-13 : Una composición farmacéutica que comprende: entre el 0.1 a 10% de un anticuerpo monoclonal, tal como natalizumab, un estabilizador, un portador y/o un excipiente.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de reducir crónicamente la inflamación patológica.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona Una composición farmacéutica que comprende: entre el 0.1 a 10% de un anticuerpo monoclonal, tal como natalizumab, un estabilizador, un portador y/o un excipiente.

### Respuesta a los Argumentos del Solicitante

1. En atención a los argumentos del solicitante en cuanto a la violación del artículo 30 de la decisión 486 por una indebida interpretación de esta se hacen las siguientes aclaraciones:

- El solicitante hace énfasis en el hecho que el contenido de las reivindicaciones es claro para una persona medianamente en la materia técnica toda vez que dicha persona al leer la solicitud completa entenderá que la solicitud en estudio se encuentra en el campo técnico de composiciones farmacéuticas para el tratamiento crónico de inflamación patológica en un paciente, en donde la misma se encuentra constituida por natalizumab, un estabilizador, un portador y/o un excipiente, estos últimos componentes ampliamente conocidos en el campo técnico. Aún más, la persona versada en la materia entenderá a partir de la invención que las composiciones de la solicitud proporcionan un mantenimiento de la supresión de la inflamación en MS.

Se le aclara al solicitante que si bien es cierto que en la reivindicación 1 se reclama composiciones farmacéuticas para el tratamiento crónico de inflamación patológica, y que sus ingredientes básicos están conformados por un anticuerpo monoclonal tal como el natalizumab, un estabilizador, un excipiente y/o un portador, a pesar de que estos términos son ampliamente conocidos para el experto en la materia en la legislación no se habla de que los términos utilizados sean conocidos sino que deben delimitar y definir de manera clara y concisa el alcance de la invención. Simplemente en este caso específico los componentes están siendo designados solo por denominaciones genéricas que no definen inequívocamente alguna composición farmacéutica y por lo tanto se obtienen un número ilimitado de composiciones, las cuales no encuentran sustento en la descripción.

- Así las cosas contrario a lo manifestado en la resolución impugnada, el capítulo reivindicatorio si está definiendo la materia que se desea proteger y sí se encuentra enteramente sustentado por la descripción. Es más el hecho que no se encuentren ejemplos específicos de cada una de las composiciones reclamadas dentro de la descripción, no quiere decir que la invención carezca de claridad, toda vez que para la persona versada, el concepto central de la invención es la presencia del 0.1 al 10% de natalizumab junto con un estabilizador, un portador y/o un excipiente. Por lo tanto la descripción si proporciona sustento para las composiciones farmacéuticas para el tratamiento crónico de inflamación patológica en un paciente constituida por natalizumab, un estabilizador, un portador y/o un excipiente, tal como se estableció en la descripción.

En este punto se difiere del solicitante ya que la reivindicación 1 no solo reclama el natalizumab como anticuerpo monoclonal. Si observamos bien lo que dice la reivindicación 1 en donde se reclama un anticuerpo monoclonal "tal como" este término es indefinido e impreciso que da a lugar a que se reclamen composiciones múltiples que contengan anticuerpos monoclonales adicionales al natalizumab por lo cual se hace imposible determinar que todas las composiciones que se obtienen finalmente con este término, presenten la actividad reclamada.

Adicionalmente en la reivindicación 4 en donde se dice " opcionalmente en combinación con estimulantes inmunes", reivindicación 5 en donde dice " porque comprende además otros agentes inmunoestimulantes específicos, reivindicación 6 donde dice " porque incluye moléculas portadoras" y la reivindicaciones 12 y 13 donde dice " en combinación con un compuesto que mejora la inflamación patológica", estas reivindicaciones no son concisas ya que se tiene un número indefinido de composiciones .

En cuanto al argumento de que dichas composiciones se encuentran sustentadas en la descripción, se acepta la explicación enunciada por el solicitante ya que estas se encuentran descritas en los folios 141, 146, 148-151 ). Sin embargo cuando se examina el nivel inventivo de estas , no hay evidencia técnica que demuestre que un efecto diferente o sorprendente a cuando son administrados de manera individual (por ejemplo sinergia, disminución de efectos colaterales entre otros ) .

Adicionalmente como también ya se le había informado al solicitante la reivindicación 11 no es clara ya que reclama nuevamente la composición sin aportar ningún elemento técnico adicional al ya reclamado . La manera como sea administrada dicha composición no es un elemento técnico de esta.

Por lo tanto se ratifica nuevamente la falta de claridad y concisión en el capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante de los folios (390 a 393)) con los argumentos anteriormente expuestos

2. En atención a los argumentos del solicitante en cuanto a la violación de los artículos 14 y 18 de la decisión 486 por una indebida interpretación de esta se hacen las siguientes aclaraciones:
  - El solicitante argumenta que las anterioridades D1 y D2 no sugieren, ni enseñan que el natalizumab pudiera administrarse de manera crónica en composiciones con estabilizadores, portadores y/o excipientes. La actual solicitud permite solucionar un problema técnico real en cuanto a la necesidad de reducir la inflamación patológica crónica en un paciente mediante composiciones que contengan natalizumab en proporciones de 0.1 a 10% junto con excipientes, portadores y estabilizadores. La solicitud en estudio logra satisfacer esta necesidad a través de las composiciones de natalizumab el cual se encuentra en una cantidad entre 0.1 y 10%.

En este punto se difiere del solicitante , en que el documento del estado de la técnica más cercano no sugiere formulaciones como la que se pretende reclamar como nueva e inventiva.

Primero si observamos en especial el documento D2 ( WO9906437) , como ya se le habia informado al solicitante , este divulga compuestos que se unen a VLA-4 , para inhibir la adhesión de los leucocitos útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como el natalizumab y composiciones farmacéuticas que los contienen en los cuales el activo se encuentran entre el 1.2% al 10% ( Ver resumen y ejemplos) . Más específicamente en el ejemplo 7 ( Ver folio 428) se observa :

Una composición en forma de suspensión que contiene:

- Un anticuerpo tal como el natalizumab ( pagina 235 reivindicación1) al 1%
- Estabilizador ( carboximetilcelulosa sodica al 11%) y goma Xantana (4mg)
- Un portador ( agua purificada)
- Y otros excipientes ( sucrosa , benzoato de sodio, celulosa microcristalina ,saborizantes y colorantes)

Como se observa esta composición corresponde a una sugerencia específica de la composición reclamada de manera general en la actual solicitud .

- En el estado de la técnica se habia observado que el cese del régimen de dosificación repetido causaba la anulación de la supresión de la inflamación y las composiciones del arte previo para la inhibición de la inflamación requerían regímenes de dosificación totalmente diferentes toda vez que la administración de dichas composiciones podía causar una reacción de respuesta del propio sistema del cuerpo, lo cual conlleva a un reconocimiento de la inflamación como un alivio patológico y crónico resultante de la inflamación patológica. Esto no es sugerido ni mostrado en las dos anterioridades citadas por ese Despacho. La composición en estudio muestra un perfil ventajoso en un régimen de dosis crónico ya que no sólo es más efectiva que un régimen de tiempo corto , sino también porque se logra mantener la supresión de la inflamación patológica. Este resultado tampoco habría podido ser predicho por una persona versada en la técnica a partir de las enseñanzas de D1 y D2. Tampoco podría evidenciar o derivar de manera evidente las ventajas de la composición reclamada para la administración crónica del natalizumab para periodos de al menos 6 meses puesto que D1 y D2 no enseñan una composición que contenga un estabilizador y un portador que sean útiles para las cantidades de natalizumab que se revelan en el capítulo reivindicatorio"

Nuevamente se le recalca al solicitante que esta oficina no encuentra convincentes los argumentos expuestos , ya que D1 enseña los estudios de PK los cuales revelan que dosis entre 1.0 y 3.0 mg/Kg IV de natalizumab logran un nivel sérico sostenido por 3 a 8 semanas. Lo cual sugiere el uso de una sola dosis IV de natalizumab puede limitar las recaídas agudas de MS. Esta información claramente le indica al experto en la materia que el medicamento puede utilizarse de manera crónica gracias a su PK y a que se pueden hacer aplicaciones en periodos de tiempo prolongados. El perfil de una composición para uso crónico es un resultado a alcanzar con la misma. Además como ya se le aclaro al solicitante D2 si sugiere de manera específica una composición que

A218

contiene un estabilizador y un portador , con las cantidades de natalizumab reclamadas como ya se argumentó anteriormente y aún más el efecto técnico es el mismo ( controlar la inflamación , Ver página 229, ejemplo 246) lo cual fue demostrado mediante el ensayo de esclerosis múltiples estándar. Al revisar los ensayos realizados en la presente solicitud en la descripción , no se establece que composición de natalizumab fue utilizada y en que rango . Por lo tanto el rango de natalizumab seleccionado no representa ninguna ventaja técnica frente a las composiciones ya conocidas . En los ejemplos se establecen solo las dosis utilizadas , los cuales son valores relevantes en una sustancia y no el porcentaje del activo en la forma farmacéutica, ya que las dosis son ajustadas de acuerdo a los requerimientos médicos .

folio

Por tanto el objeto de la presente solicitud que consiste en una composición que contiene un anticuerpo monoclonal tal como natalizumab es evidente a la luz de la combinación de estos documentos.

- Finalmente el solicitante expone sus argumentos sobre los documentos de Polman y colaboradores , Zivadinov y colaboradores , O'connor y colaboradores y Munschauer y colaboradores ( Ver folios 418 a 420), . en donde forma resumida concluye:

En resumen Polman y colaboradores muestra que la reincidencia de esclerosis múltiple se encuentra caracterizada por el desarrollo intermitente de lesiones inflamatorias en el cerebro y en la espina dorsal lo que resulta en placas de desmielinación y pérdida axonal. Polman y colaboradores y Zivadinov y colaboradores también demostraron que pacientes que habían recibido un régimen de dosificación crónica de natalizumab muestran inflamación patológica suprimida lo cual es reflejado en el artículo de Polman mediante un número reducido de formación de lesiones nuevas y agrandadas y en el hallazgo de Zivadinov en cuanto a que no existe diferencia significativa en VWMTR entre pacientes tratados y controles normales. Zivadinov y colaboradores también mostraron que pacientes que recibieron un régimen de dosificación crónica de natalizumab mostró remielinación y Munschauer y colaboradores demostraron que dichos pacientes muestra remielinación y retraso de parálisis.

O'connor demostró que el régimen de dosificación crónica es necesario para mantener la supresión de la enfermedad debido a que la interrupción del régimen de dosificación causa que la actividad de la enfermedad vuelva en pacientes tratados con natalizumab hasta los niveles de pacientes tratados con placebo. Esta situación de volver a los niveles de pacientes tratados con placebo sucede en los cuatro meses siguientes de la interrupción del tratamiento con natalizumab para todos los subgrupos clínicos. En consecuencia la combinación de los resultados publicados últimamente y mencionados en este escrito demuestra la veracidad de las enseñanzas del inventor en cuanto a que la administración crónica de composiciones de natalizumab suprime la inflamación crónica y que la administración continuada de natalizumab es necesaria para mantener la supresión de la inflamación y la actividad de la enfermedad.

434

434

Por las razones expuestas anteriormente atentamente nos permitimos señalar que la invención en estudio a la luz del capítulo reivindicatorio cumple cabalmente con los requisitos de patentabilidad especialmente con el de nivel inventivo.

Se le ratifica al solicitante que estos documentos no son considerados como relevantes para el análisis de patentabilidad de la actual solicitud de invención ya que , debido a que como ya se explicado de manera reiterativa , las composiciones reclamadas ya habían sido sugeridas en D1 y D2 al igual que su utilidad para tratar pacientes con MS. Si se leen de manera detallada estos documentos no se establece que los estudios se hayan realizado utilizando las composiciones reclamadas en la actual solicitud . En algunos casos como el de Polman sólo se menciona que se utilizó natalizumab a una dosis de 300 mg pero no se describe la que se haya realizado con la presente composición reclamada.

Por lo tanto por los argumentos anteriormente expuestos se concluye que el objeto de la actual solicitud de invención no cumple con los requisitos de patentabilidad.

Bogotá, D. C., Febrero 8 del 2010.

|                            |                                          |                                 |
|----------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|
| CONCEPTO<br>TÉCNICO<br>431 | DIRECTORA DE<br>NUEVAS<br>CREACIONES (C) | EXAMINADOR<br>TÉCNICO<br>202075 |
|----------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|

pendiente 2004 095478

435

434

Por las razones expuestas anteriormente atentamente nos permitimos señalar que la invención en estudio a la luz del capítulo reivindicatorio cumple cabalmente con los requisitos de patentabilidad especialmente con el de nivel inventivo.

Se le ratifica al solicitante que estos documentos no son considerados como relevantes para el análisis de patentabilidad de la actual solicitud de invención ya que , debido a que como ya se explicado de manera reiterativa , las composiciones reclamadas ya habían sido sugeridas en D1 y D2 al igual que su utilidad para tratar pacientes con MS. Si se leen de manera detallada estos documentos no se establece que los estudios se hayan realizado utilizando las composiciones reclamadas en la actual solicitud . En algunos casos como el de Polman sólo se menciona que se utilizó natalizumab a una dosis de 300 mg pero no se describe la que se haya realizado con la presente composición reclamada.

Por lo tanto por los argumentos anteriormente expuestos se concluye que el objeto de la actual solicitud de invención no cumple con los requisitos de patentabilidad.

|                            |                                          |                                 |
|----------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|
| CONCEPTO<br>TÉCNICO<br>431 | DIRECTORA DE<br>NUEVAS<br>CREACIONES (C) | EXAMINADOR<br>TÉCNICO<br>202075 |
|----------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|

Expediente 2004 095478

