

suavidad activa y uniones hinchadas en comparación con el placebo el día 180 y el día 360.

El mejoramiento significativo con 10 mg/kg CTLA4Ig comparado con el placebo se observó de manera muy cercana a todos los
5 parámetros farmacodinámicos medidos (IL12r soluble, RF, ICAM-1, E-selectina e IL-6) y el mejoramiento numérico en el grupo TNF- α fue superior a 1 año.

Para el grupo CTLA4Ig 2 mg/kg, algunos parámetros eficaces se compararon significativamente mejor con el grupo placebo:

- 10 • Respuesta ACR50 el día 180 ($p=0.027$)
- Respuesta ACR70 el Día 180 ($p=0.005$)
- Se observaron diferencias estadísticamente significativas el día 60 ($p=0.032$) y diferencias estadísticamente significativas en ACR 50 y ACR 70 el
15 día 180 ($p=0.027$ y $p=0.005$).
- Proporciones de sujetos que obtuvieron una Respuesta Clínica Principal (mantenimiento de una respuesta ACR 70 durante un periodo de 6 meses continuo) en el día 360 ($p=0.036$)
- 20 • La media en porcentaje mejoró en algunos de los componentes ACR individuales en el día 180 y el día 360 ($p<0.05$, 95% CIs no incluye 0)

Para muchos otros parámetros, 2 mg/kg de CTLA4Ig fue numéricamente mejor que el placebo.

~~568~~

Resultados de Seguridad

En general, el perfil de seguridad de CTLA4Ig (BMS-188667) fue similar al placebo. No se presentaron problemas de seguridad.

5

Evaluación del laboratorio clínico

En general, no surgen cuestiones de seguridad a partir de la evaluación de los cambios en la media dentro de los valores de laboratorio. Los valores medios para la hemoglobina, WBCs, neutrófilos, plaquetas, ALT, AST, GGT y la proteína total se encontraron dentro del rango normal en la línea base y permanecieron dentro de un rango normal durante el estudio. En general, los resultados de las pruebas de laboratorio no revelaron valores consistentes fuera del rango o tendencias anormales que pudieran atribuirse a una medicación en el estudio.

10
15

Señales vitales, descubrimientos físicos y observaciones relacionadas con la seguridad

En cada estudio de la administración del fármaco en estudio, las señales vitales (temperatura corporal, ritmo cardíaco y presión sanguínea establecida) se monitorearon con una pre-dosis y en 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después de la infusión. En general, los valores medios para todos los parámetros de la señal vital se encontraron dentro de un

20
25

rango normal y estable a través del periodo de estudio el día 360 para todos los grupos de tratamiento.

EJEMPLO 8

5 Aún cuando los modelos animales establecidos que imitan el síndrome coronario agudo en humano no existen, puede ser posible el uso de CTLA4Ig o L104EA29YIg para inhibir la aterosclerosis en modelos animales. Al usar CTLA4Ig murino, se explora la capacidad para suprimir la aterosclerosis en la
10 apolipoproteína en un ratón E null (apoE-/-) mantiene en una dieta alta en grasas con y sin un estímulo para promover la inflamación (es decir, agentes infecciosos, administración de citocinas). Se anticipa que la CTLA4Ig puede proporcionar una reducción de la formación de una placa aterosclerótica en
15 este modelo animal en comparación con el ratón que recibe inyecciones del placebo (sham).

EJEMPLO 9

El uso potencial de CTLA4Ig o L104EA29YIg se explora
20 adicionalmente en varias poblaciones de pacientes.
Los pacientes que se presentan al hospital con angina inestable o infarto al miocardio sin elevación del segmento ST (sin STEMI) y evidencia de una inflamación notable (es decir, hsCRP elevada) se coloca aleatoriamente para recibir
25 ya sea placebo o CTLA4Ig/L104EA29YIg. Los pacientes que

S/8 570

reciben un antecedente de terapias de intervención o médicas estándar éticamente ordenadas y consistentes con la mayoría de los lineamientos del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón. El punto de vista principal podría ser un compuesto clínico que refleje una reducción en la morbilidad del paciente posterior y una mortalidad y/o reducción de una reducción del riesgo posterior medido por hsCRP (u otro marcador(es) inflamatoria).

27571

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratamiento de una enfermedad cardiovascular caracterizado porque comprende administrar a
5 un sujeto, una cantidad efectiva de una molécula que bloquea las interacciones de B7 con CTLA4 y/o CD28.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la molécula que bloquea las interacciones de B7 con CTLA4 y/o CD28 es una molécula
10 soluble de CTLA4

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la enfermedad cardiovascular se selecciona del grupo que consiste de: aterosclerosis; enfermedad coronaria del corazón (CHD); restenosis;
15 enfermedad arterial periférica; cirugía por injerto de desviación coronaria; enfermedad de las arterias carótidas; arteritis; miocarditis; inflamación cardiovascular; inflamación vascular; angina inestable (UA); angina inestable refractaria; angina estable (SA); angina estable crónica;
20 síndrome coronario agudo (ACS); infarto al miocardio; infarto al miocardio agudo (AMI), incluyendo un primer o recurrente infarto al miocardio, infarto al miocardio que no es de onda "Q", infarto al miocardio que no es de elevación del segmento ST e infarto al miocardio que es de elevación del segmento
25 ST.

5/5/2

4. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la enfermedad cardiovascular se selecciona del grupo que consiste de: aterosclerosis; enfermedad coronaria del corazón (CHD); angina inestable (UA); angina refractaria inestable; angina estable (SA); angina estable crónica; síndrome coronario agudo (ACS); infarto al miocardio; infarto al miocardio agudo (AMI), incluyendo un primer o recurrente infarto al miocardio, infarto al miocardio que no es de onda "Q", infarto al miocardio que no es de elevación del segmento ST e infarto al miocardio que es de elevación del segmento ST.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la enfermedad cardiovascular está mediada por interacciones de células T con células B7 positivas.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la enfermedad cardiovascular se asocia con al menos un marcador de inflamación.

7. El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el marcador de inflamación se selecciona del grupo que consiste de CRP, hsCRP, IL-10, CD40L, sCD40L, IL-6, sICAM-1, TNF- α , conteo de células de glóbulos blancos, fibrinógeno, y amiloide A de suero.

8. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el marcador de inflamación se selecciona

~~573~~

del grupo que consiste de CRP, hsCRP, IL-6, y TNF- α .

9. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque la cantidad efectiva de la molécula soluble de CTLA4 es de alrededor de 0.1 a 100 mg/kg de peso del sujeto, alrededor de 0.5 a 100 mg/kg de peso de un sujeto 0.5 a 5 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 5 a 10 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 10 a 15 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 15 a 20 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 20 a 25 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 25 a 30 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 30 a 35 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 35 a 40 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 40 a 45 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 45 a 50 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 50 a 55 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 55 a 60 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 60 a 65 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 65 a 70 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 70 a 75 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 75 a 80 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 80 a 85 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 85 a 90 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 90 a 95 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 95 a 100 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 2 a 10 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 0.1 a 4 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 0.1 a 0.5 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 0.5 a 1.0 mg/kg de peso de un sujeto,

~~77~~574

alrededor de 1.0 a 1.5 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 1.5 a 2.0 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 2.0 a 2.5 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 2.5 a 3.0 mg/kg de peso de un sujeto,
5 alrededor de 3.0 a 3.5 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 3.5 a 4.0 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 4.0 a 4.5 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 4.5 a 5.0 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 5.0 a 5.5 mg/kg de peso de un sujeto,
10 alrededor de 5.5 a 6.0 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 6.0 a 6.5 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 6.5 a 7.0 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 7.0 a 7.5 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 7.5 a 8.0 mg/kg de peso de un sujeto,
15 alrededor de 8.0 a 8.5 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 8.5 a 9.0 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 9.0 a 9.5 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 9.5 a 10.0 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 0.1 a 2 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor
20 de 2 a 4 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 4 a 6
mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 6 a 8 mg/kg de
peso de un sujeto, alrededor de 8 a 10 mg/kg de peso de un
sujeto, alrededor de 10 a 12 mg/kg de peso de un sujeto,
alrededor de 12 a 14 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor
25 de 14 a 16 mg/kg de peso de un sujeto, alrededor de 16 a 18