

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2 458 992

"TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI CROHN CON LAQUINIMOD"

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.,

con sede a Petach-Tikva (Israele).

* * * * *

D E S C R I Z I O N E

Ambito di riferimento

La malattia di Crohn (CD) e la Colite Ulcerosa (UC) sono due principali tipi di Malattia Intestinale Infiammatoria (IBD), una classificazione generica per un gruppo di disturbi infiammatori aspecifici, idiopatici del tratto gastrointestinale (GI) che include anche la Colite Indeterminata (IC). La colite Indeterminata indica quel numero di casi, fino al 15%, di IBD dove è impossibile distinguere tra CD ed UC. (Kasper, 2008). Sia la CD che la UC tendono ad essere di natura cronica ed il loro decorso è caratterizzato da aggravamenti e remissioni.

La CD può presentarsi in qualsiasi parte del tratto GI, ma più comunemente colpisce l'ileo distale ed il colon. E' caratterizzata da infiammazione transmurale della parete gastrointestinale, inframezzata da aree "saltate" di tessuto normale, che porta all'aspetto radiografico ed endoscopico caratteristico della malattia. In circa metà dei casi, i campioni biotipici rivelano una istologia patognomica di granulomi non caseosi (Friedman, 2001). Sebbene la CD solitamente si presenti come infiammazione intestinale acuta o cronica, il processo infiammatorio si sviluppa verso uno o

due profili della malattia: un profilo fibrostenotico-ostruttivo o un profilo penetrante-fistoloso, ognuno con diversi trattamenti e prognosi (Friedman, 2001).

La presentazione infiammatoria caratteristica della malattia di Crohn è dolore addominale, diarrea, febbre e calo ponderale che possono essere complicati da formazione di fistole intestinali, ostruzione, o entrambi. La formazione di fistole può avvenire sul tratto adiacente dell'intestino, sulla cute, sulla vescica ed in altre sedi. L'ostruzione, se presente, inizialmente è intermittente per via dell'edema e dello spasmo della parete intestinale; ulteriore progressione può portare a cicatrizzazione cronica ed alla formazione di restringimenti. La malattia perianale è comune e può manifestarsi come fissura anale, fistola perianale, o ascesso (Friedman, 2001; Wu 2007).

Si possono presentare anche manifestazioni extra-intestinali come infiammazione articolare (ad esempio, artrite periferica, spondilite anchilosante), lesioni cutanee (per esempio, eritema nodoso, pioderma gangrenoso), coinvolgimento oculare (per esempio, irite, uveite) e disturbi epatici (per esempio, steatosi epatica, colangite sclerosante primaria) (Friedman, 2001; Wu, 2007).

L'incidenza di CD varia nelle diverse aree geografiche. Nei paesi settentrionali come USA, Regno Unito, Norvegia e Svezia si registrano i tassi più elevati. L'incidenza di CD negli USA ammonta a circa 7 su 100.000. I paesi dell'Europa Meridionale, Sud Africa ed Australia hanno tassi di incidenza più bassi, variabili da 0,9 a 3,1

su 100.000. La malattia è rara in Asia ed in America Meridionale (Friedman, 2001).

L'età di picco di esordio della malattia di Crohn è tra l'età di 15 e 30 anni, con un secondo picco tra l'età di 60-80 anni (Friedman, 2001).

La causa fondamentale della CD è ignota. Vi sono quattro fattori di base che influenzano la fisiopatologia della CD: genetica, errata regolazione del sistema immunitario, disfunzione della barriera epiteliale e la costituzione della flora microbica. Le evidenze suggeriscono che la predisposizione genetica porta ad una risposta immunitaria intestinale non regolata ad un agente ambientale, alimentare o infettivo (Friedman, 2001; Wen, 2004). Numerosi studi suggeriscono che CD è una malattia mediata dai linfociti T-helper 1 (Th-1) e che l'eccessiva attività dei linfociti Th 1 che porta alla produzione di un'ampia gamma di citochine pro-infiammatorie (inclusa l'interleuchina (IL)-1, IL-2 ed il fattore di necrosi tumorale (TNF)- α) e ad un disequilibrio tra la reattività pro-infiammatoria ed antinfiammatoria, è un componente critico della CD (Hendrickson, 2002). Tuttavia, non sono stati identificati antigeni scatenanti.

In assenza di un test diagnostico principale, la diagnosi di malattia di Crohn si basa su reperti endoscopici, radiografici e patologici che documentano caratteristiche focali, asimmetriche transmurali o granulomatose. Le alterazioni di laboratorio includono marcatori aspecifici dell'infiammazione come un aumento della velocità di sedimentazione e della proteina C reattiva (CRP). Nei

casi più gravi, i reperti possono includere ipoalbuminemia, anemia, e leucocitosi (Friedman, 2001; Wu, 2007).

Non è disponibile un trattamento definitivo o una cura definitiva per la CD. I principali obbiettivi terapeutici sono la riduzione dei segni e dei sintomi, l'induzione ed il mantenimento della remissione e, fattore più importante, la prevenzione della progressione della malattia e delle complicanze.

Nell'induzione della remissione e/o nel suo mantenimento si sono dimostrati utili la sulfalazina ed altri agenti dell'acido 5-amminosalicilico, antibiotici come metronidazolo e ciprofloxacina, corticosteroidi, immunosoppressori come azatioprina e 6-mercaptopurina ed agenti biologici come anti-TNF α ed anti-integrine, che impediscono l'infiltrazione dei leucociti (Targan, 1977; Hanauer, 2002; Colombel, 2007; Ghosh, 2003; Sandborn, 2005; Schreiber, 2005; Schreiber, 2007; Kozuch, 2008). Molti di questi prodotti medicinali, tuttavia, sono solo moderatamente efficaci e sono associati con effetti indesiderati problematici (Hommes, 2003; Thomas, 2004; Colombel, 2004; Van Assche, 2005; Vermeire, 2003; Sweetman, 2006). Inoltre, gli agenti biologici più recenti hanno una via di somministrazione parenterale piuttosto scomoda. Pertanto, sussiste la chiara necessità di terapie alternative con un miglior profilo rischi/benefici ed una via di somministrazione più pratica rispetto alle opzioni attualmente disponibili.

La presente divulga un metodo di trattamento della malattia di Crohn usando laquinimod. Il laquinimod è un nuovo composto sintetico

ad elevata biodisponibilità orale, che è stato suggerito come una formulazione orale per la Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente (SM). Il laquinimod e la sua forma di sale di sodio sono descritti, per esempio, nel Brevetto U.S. N. 6.077.851. Non sono stati riportati gli effetti di laquinimod sulla malattia di Crohn.

WO2007146331 divulga una composizione comprendente una miscela di polipeptidi nella forma di un sale tannato in cui ogni polipeptide è un copolimero degli ammino acidi acido L-glutammico, L-alanina, L-tirosina e L-lisina, loro metodi e preparazioni.

US200804382 divulga l'uso di inibitori alfa-4 nel trattamento di una malattia infiammatoria ed autoimmune, come la sclerosi multipla, malattia di Crohn, artrite reumatoide ed asma.

Riassunto dell'invenzione

Questa invenzione fornisce anche una composizione farmaceutica per l'uso nel trattamento di un soggetto affetto da malattia di Crohn comprendente laquinimod o un suo sale accettabile farmaceuticamente che è efficace per trattare un soggetto affetto da malattia di Crohn.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Questa Domanda fornisce una composizione farmaceutica comprendente laquinimod per l'uso nel trattamento di un soggetto affetto da malattia di Crohn.

Preferibilmente, il trattamento comprende la somministrazione periodica al soggetto di una quantità di laquinimod o di un suo sale accettabile farmaceuticamente efficace per trattare il soggetto.

In una forma di realizzazione, la quantità di laquinimod è

efficace per ridurre un sintomo della malattia di Crohn nel soggetto, indurre una risposta clinica, indurre o mantenere la remissione clinica, inibire la progressione della malattia, o inibire una complicanza della malattia in un soggetto.

In un'altra forma di realizzazione, la quantità di laquinimod è efficace per ridurre il punteggio dell'Indice di Attività della Malattia di Crohn del soggetto, abbassare il livello di proteina C reattiva del soggetto, abbassare il livello di calprotectina fecale del soggetto o ridurre il numero di fistole drenanti aperte nel soggetto.

In una forma di realizzazione, la quantità di laquinimod è efficace per ridurre la dipendenza del soggetto dagli steroidi.

In una forma di realizzazione, il punteggio dell'Indice di Attività della Malattia di Crohn del soggetto è ridotto di almeno 100 punti. In un'altra forma di realizzazione, il punteggio dell'indice di attività della malattia di Crohn del soggetto è ridotto a meno di 150.

In una forma di realizzazione, il numero di fistole drenanti aperte nel soggetto è diminuito almeno del 50% rispetto a prima dell'inizio della somministrazione periodica.

In una forma di realizzazione, la somministrazione periodica è per via orale.

In una forma di realizzazione, la quantità è somministrata mediante una dose unitaria di 0,5 mg di laquinimod. In un'altra forma di realizzazione, la somministrazione periodica è somministrazione

giornaliera. In un'altra forma di realizzazione, la quantità di laquinimod è di 0,5-2,0 mg/die. In un'altra forma di realizzazione, la quantità di laquinimod è di 1,0 mg/die. In un'altra forma di realizzazione, la quantità di laquinimod è di 1,5 mg/die. In ancora un'altra forma di realizzazione, la quantità di laquinimod è di 2,0 mg/die.

In una forma di realizzazione, una dose di carico di una quantità diversa dalla dose prevista è somministrata per un periodo di tempo all'inizio della somministrazione periodica. In un'altra forma di realizzazione, una dose di carico pari al doppio della quantità della dose prevista è somministrata per un periodo di tempo all'inizio della somministrazione periodica. In un'altra forma di realizzazione, una dose di carico di una quantità diversa rispetto alla dose prevista è somministrata per due giorni all'inizio della somministrazione periodica. In ancora un'altra forma di realizzazione, una dose di carico pari al doppio della quantità prevista è somministrata per due giorni all'inizio della somministrazione periodica.

In una forma di realizzazione, il soggetto presenta malattia di Crohn attiva da moderata a grave prima della somministrazione di laquinimod. In un'altra forma di realizzazione, il soggetto presentava un punteggio dell'indice di attività della malattia di Crohn di 220-450 prima della somministrazione di laquinimod. In un'altra forma di realizzazione, il soggetto aveva un livello di proteina C reattiva superiore a 5 mg/L prima della somministrazione

di laquinimod. In un'altra forma di realizzazione, la diagnosi del soggetto prima della somministrazione escludeva la colite indeterminata. In ancora un'altra forma di realizzazione, la diagnosi del soggetto prima della somministrazione escludeva la colite ulcerosa.

In una forma di realizzazione, la somministrazione periodica prosegue per 8 settimane o più.

In una forma di realizzazione, il laquinimod è nella forma di laquinimod sodico.

In una forma di realizzazione, il soggetto è l'uomo.

In una forma di realizzazione, il metodo comprende inoltre la somministrazione di acido 5-amminosalicilico, antibiotici, corticosteroidi, immunosoppressori, o agenti biologici inclusi agenti TNF α ed anti-integrine.

Questa Domanda fornisce anche l'uso di laquinimod nella produzione di un medicinale per trattare un soggetto affetto da malattia di Crohn.

Tutte le combinazioni di diversi elementi qui descritti rientrano nell'ambito dell'invenzione.

Un sale di laquinimod accettabile farmaceuticamente usato in questa Domanda include litio, sodio, potassio, magnesio, calcio, manganese, rame, zinco, alluminio e ferro. Le formulazioni saline di laquinimod ed il processo per la loro preparazione sono descritti, per esempio, nella Pubblicazione di Domanda di Brevetto U.S. N. 2005/0192315 e nella Pubblicazione di Domande Internazionali PCT N.

WO 2005/074899, ognuna delle quali è incorporata nella presente mediante Domanda mediante riferimento.

Una unità di dosaggio può comprendere un composto singolo o sue miscele di composti. Una unità di dosaggio può essere preparata per le forme di dosaggio orale, come compresse, capsule, pillole, polveri, e granuli.

Il laquinimod può essere somministrato in miscela con diluenti, estensori, eccipienti o veicoli farmaceutici adatti (nell'insieme indicati qui come veicolo accettabile farmaceuticamente), appropriatamente selezionati rispetto alla forma prevista di somministrazione e coerentemente con la pratica farmaceutica convenzionale. L'unità sarà in una forma adatta per la somministrazione orale. Il laquinimod può essere somministrato singolarmente ma è generalmente miscelato con un veicolo accettabile farmaceuticamente, e co-somministrato nella forma di una compressa o capsula, liposoma, o come polvere agglomerata. Esempi di veicoli solidi adatti includono lattosio, saccarosio, gelatina ed agar. Le capsule o le compresse possono essere facilmente formulate e possono essere semplici da ingerire o masticare, altre forme solide includono granuli e polveri sfuse. Le compresse possono contenere appropriati leganti, lubrificanti, diluenti, agenti disgreganti, agenti coloranti, agenti aromatizzanti, agenti che favoriscono il flusso, ed agenti di fusione.

Esempi specifici delle tecniche, dei veicoli e degli eccipienti accettabili farmaceuticamente utilizzabili per formulare le forme

orali di dosaggio della presente invenzione sono descritti, per esempio, nella Pubblicazione di Domanda Brevettuale USA N. 2005/0192315, Pubblicazioni di Domande Internazionali PCT N. WO 2005/074899, WO 2007/047863, e WO/2007/146248, ognuna delle quali è incorporata nella presente Domanda mediante riferimento.

Le tecniche generali e le composizioni per preparare le forme di dosaggio utili nella presente invenzione sono descritte nei seguenti riferimenti bibliografici: 7 Modern Pharmaceutics, Capitoli 9 e 10 (a cura di Banker & Rhodes, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman *et al.*, 1981; Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2a Edizione (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a Edizione (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985; Advances in Pharmaceutical Sciences (a cura di David Ganderton, Trevor Jones, 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol. 7. (a cura di David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Serie 36 (a cura di James McGinity, 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 61 (a cura di Alain Rollan, 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Track (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; a cura di J. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson); Modern Pharmaceutics Drug and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (a cura di Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes). Questi riferimenti bibliografici nella loro interezza sono incorporati nella presente

Domanda mediante riferimento.

Le compresse possono contenere appropriati leganti, lubrificanti, agenti disintegranti, agenti coloranti, agenti aromatizzanti, agenti che favoriscono il flusso, ed agenti di fusione. Per esempio, per la somministrazione orale nella forma unitaria di dosaggio di una compressa o capsula, il componente del principio attivo può essere combinato con un veicolo inerte, orale, atossico, accettabile farmaceuticamente come lattosio, gelatina, agar, amido, saccarosio, glucosio, metilcellulosa, dicalcio fosfato, calcio solfato, mannitolo, sorbitolo, cellulosa microcristallina, e simili. I leganti adatti includono amido, gelatina, zuccheri naturali come glucosio o beta-lattosio, amido di mais, gomme naturali e sintetiche come gomma arabica, adragante o sodio alginato, povidone, carbossimetilcellulosa, polietilen glicole, cere, e simili. I lubrificanti usati in queste forme di dosaggio includono sodio oleato, sodio stearato, sodio benzoato, sodio acetato, sodio cloruro, acido stearico, sodio stearil fumarato, talco e simili. I disgreganti includono, senza limitazione, amido, metilcellulosa, agar, bentonite, gomma xanthano, sodio croscarmellosso, sodio amido glicolato e simili.

Termini

Come impiegato qui, e salvo altrimenti indicato, ognuno dei seguenti termini avrà le definizioni descritte sotto.

Una "quantità" o "dose" di laquinimod misurata in milligrammi si riferisce ai milligrammi di acido di laquinimod presenti in una preparazione, indipendentemente dalla forma della preparazione.

Come impiegato qui, una "dose di carico" si riferisce ad una dose iniziale superiore di un farmaco che può essere somministrata all'inizio di un ciclo di trattamento prima di scendere ad una "dose prevista" o "dose di mantenimento" inferiore.

Come impiegato qui, l'"Indice di Attività della Malattia di Crohn" o "CDAI" è uno strumento di ricerca sviluppato da WR Best e colleghi del Midwest Regional Healthy Center in Illinois, nel 1976 (Best, 1976) per quantificare i sintomi dei pazienti con malattia di Crohn. L'indice è lo strumento più ampiamente usato per la valutazione dell'attività della malattia di Crohn (Best, 1976; Best, 1979; Sandborn, 2002) ed è costituito da otto fattori/variabili.

Le otto variabili sono sommate dopo l'introduzione di una correzione pesata. I componenti del CDAI e fattori utilizzati per la correzione pesata sono mostrati nella seguente Tabella:

Variabile clinica o di laboratorio	Fattore di correzione pesata
Numero di feci liquide o morbide (somma di ciascun giorno per 7 giorni)	x 2
Dolore addominale (gravità classificata da 0 a 3) (somma di ogni giorno per 7 giorni)	x 5
Benessere generale, valutato soggettivamente da 0 (bene) a 4 (terribile) (somma di ogni giorno per 7 giorni)	x 7
Presenza di complicanze della malattia di Crohn	x 20
Uso di difenossilato o loperamide per diarrea durante la settimana precedente (0=no, 1=sì)	x 30
Presenza di una massa addominale (0 come assenza, 2 come dubbia, 5 come sicura)	x 10
Deviazione assoluta dell'ematocrito dal 47% nell'uomo e dal 42% nelle donne	x 6
Deviazione percentuale dal peso standard	x 1

Le prime 4 di queste variabili e la presenza di febbre superiore a 37,8°C, sono auto-riportate nei diari dei soggetti, le rimanenti 4 sono valutate al momento della visita prevista dallo studio. La valutazione di altezza e peso standard si basa su tabelle altezza-peso standard.

I punteggi CDAI totali variano da 0 a circa 600, dove più alto è il punteggio più attiva è la malattia. Un punteggio CDAI inferiore a 150 punti indica "remissione clinica" della malattia di Crohn, compreso tra 150 e 219 punti indica "malattia di Crohn lieve attiva", compreso tra 220 e 450 punti indica "malattia di Crohn attiva moderata" e superiore a 450 punti indica "malattia di Crohn attiva grave".

"Risposta clinica" indica che i sintomi della malattia di Crohn del soggetto sono diminuiti in termini di gravità e/o di numero. "Remissione clinica" indica che i sintomi della malattia di Crohn del soggetto sono diminuiti in termini di gravità e/o di numero a meno di un livello definito, per esempio, a meno di 150 punti sulla scala CDAI. "Remissione clinica" e "risposta clinica" possono essere misurate in accordo con le linee guida in bozza della EMEA sullo sviluppo di nuovi prodotti medicinali per il trattamento della malattia di Crohn. Le linee guida dell'EMEA definiscono la "remissione clinica" come riduzione del punteggio CDAI ad un punteggio totale inferiore a 150 punti e "risposta clinica" nel caso in cui sia stata raggiunta remissione oppure sia stata osservata una riduzione di almeno 100 punti del punteggio CDAI totale, rispetto al

valore basale, alla fine del periodo di trattamento (EMEA, 2007).

"Colite indeterminata" o "IC" è un termine usato clinicamente nei pazienti con una qualche forma di malattia intestinale infiammatoria in cui non sia stata formulata una diagnosi definitiva di colite ulcerosa (UC) o di malattia di Crohn (CD), né mediante colonscopia né mediante biopsia del colon prima della colectomia. Sebbene alcuni pazienti che hanno ricevuto diagnosi di colite indeterminata avanzino fino a sviluppare UC o CD, degli studi hanno dimostrato che nell'arco di un periodo di follow-up mediano di 10 anni, molti pazienti conservano la diagnosi di colite indeterminata (Guindi, 2004).

La "inibizione" della progressione della malattia o della complicità della malattia in un soggetto indica la prevenzione o la riduzione della progressione della malattia e/o della complicità della malattia nel soggetto.

Come impiegato qui, la "proteina C reattiva" o "CRP" è un mediatore dell'infiammazione i cui livelli aumentano nelle condizioni di recidiva infiammatoria acuta e si normalizzano rapidamente una volta che l'infiammazione rientra. La malattia di Crohn può essere caratterizzata secondo il comportamento della malattia: prevalentemente non restringente non penetrante (infiammatoria), restringente o penetrante (Silverberg, 2005). L'origine dei sintomi come diarrea, affaticamento o dolore addominale (influisce il punteggio CDAI) può essere multifattoriale e non necessariamente correlata con l'esistenza di lesioni infiammatorie prominenti del

tratto gastrointestinale (GI). La malattia di Crohn prevalentemente non restringente non penetrante (infiammatoria) può essere caratterizzata da livelli elevati di CRP. Pertanto, la CRP può servire come marcatore surrogato per monitorare l'attività infiammatoria della malattia e la risposta al trattamento (Solem, 2005; Denis, 2007; Chamouard, 2006).

Come impiegato qui, "calprotectina" è una proteina antimicrobica che lega il calcio e lo zinco rilasciata dai granulociti. Questa proteina può essere individuata nelle feci e la sua concentrazione riflette il numero di leucociti polimorfonucleati (PMN) che migrano nel lume dell'intestino. E' pertanto considerata essere un bio-marcatore per l'infiammazione intestinale.

Come impiegato qui, "efficace" in riferimento ad una quantità di laquinimod si riferisce alla quantità di laquinimod sufficiente per ottenere una risposta terapeutica desiderata (senza effetti indesiderati avversi indebiti (come tossicità, irritazione, o risposta allergica) commensurata ad un ragionevole rapporto benefici/rischi quando usata secondo il metodo di questa invenzione.

Come impiegato qui, "trattamento" comprende, per esempio, l'induzione dell'inibizione, della regressione o della stasi del disturbo.

Come impiegato qui, "veicolo accettabile farmaceuticamente" si riferisce ad un veicolo o eccipiente che è adatto per l'uso nell'uomo e/o animali senza effetti indesiderati avversi indebiti (come tossicità, irritazione, e risposta allergica) commensurato ad un

ragionevole rapporto benefici/rischi. Può essere un solvente, agente di sospensione o veicolo accettabile farmaceuticamente per rilasciare i presenti composti al soggetto.

E' chiaro che laddove si indica un intervallo di parametri, tutti i numeri interi all'interno di quell'intervallo, ed i loro decimali, sono coperti dall'invenzione. Per esempio, "5-10% include 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, eccetera, fino a 10,0%.

Questa invenzione verrà meglio compresa in riferimento ai Dettagli Sperimentali che seguono, ma gli esperti nel campo comprenderanno facilmente che gli esperimenti specifici esposti in dettaglio sono puramente illustrativi dell'invenzione come descritta più completamente nelle rivendicazioni a seguire.

Dettagli sperimentali

ESEMPIO 1: Studio clinico (fase IIa) - Valutazione di laquinimod orale nella malattia di Crohn attiva da moderata a grave

E' stato condotto uno studio di fase IIa, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a coorti sequenziali, di determinazione dell'intervallo posologico per valutare dosi crescenti di laquinimod nella malattia di Crohn attiva da moderata a grave.

Titolo dello studio

Studio di fase IIa, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a coorti sequenziali, di determinazione dell'intervallo posologico per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'effetto clinico di dosi crescenti di laquinimod

nella malattia di Crohn attiva da moderata a grave.

Paesi partecipanti e numero di centri

Europa (Belgio, Francia, Italia, Paesi Bassi, Spagna, Polonia e Regno Unito), Israele e Sud Africa in circa 50 centri.

Numero di soggetti

Sono state previste 4 coorti sequenziali distinte con circa 45 soggetti per ognuna delle coorti, randomizzati in un rapporto 2:1 (~30 soggetti trattati con laquinimod e ~15 trattati con placebo). Sono stati arruolati complessivamente fino a ~180 pazienti con malattia di Crohn.

Prodotto medicinale sperimentale (IMP) e dosaggio

Una o più capsule contenenti laquinimod 0,5 mg o il placebo corrispondente sono somministrate per via orale una volta al giorno:

- 1^a coorte - laquinimod 0,5 mg (1x0,5) o placebo corrispondente;
- 2^a coorte - laquinimod 1,0 mg (2x0,5) o placebo corrispondente;
- 3^a coorte - laquinimod 1,5 mg (3x0,5) o placebo corrispondente; e
- 4^a coorte - laquinimod 2,0 mg (4x0,5) o placebo corrispondente.

Le capsule di laquinimod da 0,5 mg sono state preparate utilizzando 0,534 mg di laquinimod sodico per capsula (che equivalgono a 0,5 mg di acido di laquinimod). Le capsule sono state preparate utilizzando una miscela proporzionale alle capsule da 0,6 mg descritte nella Domanda Internazionale PCT N. PCT/US2007/013721 (WO 2007/146248). Le capsule sono state preparate secondo il metodo descritto nella Domanda Internazionale PCT N. PCT/US2007/013721 (WO 2007/146248), che è incorporata nella presente Domanda mediante

riferimento.

Un regime di dose di carico pari al doppio della dose di mantenimento/prevista è somministrato durante i primi due giorni del trattamento con il farmaco in studio. Successivamente, a partire dal giorno 3, viene somministrata la dose giornaliera di mantenimento/prevista.

La Tabella 1 riassume il numero di capsule e la dose totale somministrate giornalmente per ognuna delle 4 coorti di studio, nei diversi momenti sperimentali per tutta la durata del periodo di trattamento. "BID" indica che la dose è somministrata due volte al giorno. "QD" indica che la dose è somministrata una volta al giorno.

Tabella 1

Coorte	Giorno 1		Giorno 2		Dal giorno 3 in poi	
	0,5 mg/plc, capsule/die	Dose/die	0,5 mg/plc, capsule/die	Dose/die	0,5 mg/plc, capsule/die	Dose/die
1	1+1 (BID)	1 mg/placebo	1+1 (BID)	1 mg/placebo	1 (QD)	0,5 mg/placebo
2	2+2 (BID)	2 mg/placebo	2+2 (BID)	2 mg/placebo	2 (QD)	1 mg/placebo
3	3+3 (BID)	3 mg/placebo	3+3 (BID)	3 mg/placebo	3 (QD)	1,5 mg/placebo
4	4+4 (BID)	4 mg/placebo	4+4 (BID)	4 mg/placebo	4 (QD)	2 mg/placebo

Ai soggetti è stato richiesto di mantenere schede di diario di CDIAI ogni giorno durante il periodo di screening e, se randomizzati, ogni giorno del periodo di trattamento e di follow-up. I punteggi ottenuti nei sette diari consecutivi completati prima della visita al basale e ad ognuna delle settimane 1, 2, 4, 6, 8 e 12 contribuiscono al punteggio CDIAI totale per ciascuno dei rilievi sperimentali.

Per tutta la durata dello studio viene mantenuto stabile il trattamento standard precedente consentito (incluso anche il periodo di follow-up, come definito qui).

Durata dello studio

Ogni coorte (gruppo di dosaggio) è valutata per un periodo di fino a 14 settimane

Screening: tra 1-2 settimane

Periodo di trattamento: 8 settimane

Periodo di follow-up: 4 settimane

Popolazione dello studio

Soggetti con malattia di Crohn (CD) da moderata a grave come stabilito da un punteggio dell'Indice di Attività della Malattia di Crohn (CAI) pari a 220-450 (compresi).

Piano dello studio

Questo studio di Fase IIa, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a coorti sequenziali, di determinazione dell'intervallo posologico è stato condotto per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'effetto clinico di dosi crescenti di laquinimod nella malattia di Crohn attiva da moderata a grave, è il primo studio per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di laquinimod in soggetti con CD attiva.

Questo studio valuta dosi di laquinimod pari a 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 mg al giorno. Ogni dose è studiata in sequenza in una coorte distinta.

L'idoneità dei soggetti è valutata per 1-2 settimane prima del

basale.

Ad ogni coorte sono assegnati circa 45 soggetti idonei. I soggetti sono randomizzati in rapporto 2:1 per uno o l'altro dei seguenti bracci di trattamento:

1. laquinimod orale (~30 soggetti).
2. placebo orale corrispondente (~15 soggetti).

Ogni coorte successiva è sottoposta a screening/randomizzata solo quando sono soddisfatte le due condizioni seguenti:

1. Randomizzazione di almeno 45 soggetti per la coorte precedente e chiusura dello screening e della randomizzazione della coorte precedente.
2. Decisione di un Comitato di sicurezza di passare al livello posologico successivo.

Questa decisione si basa sulla revisione dei dati di almeno 15 soggetti che hanno completato almeno 4 settimane di trattamento nella coorte precedente, nonché su tutti gli altri dati ottenuti nello studio per qualsiasi delle coorti precedenti.

Tutti gli sperimentatori dello studio sono informati al momento della chiusura dello screening e/o della randomizzazione della coorte precedente e dell'apertura della successiva coorte/livello di dosaggio. Tutti i soggetti nella fase di screening possono essere randomizzati (se idonei) alla coorte precedente o alla coorte successiva, quale delle due è aperta al momento della visita di randomizzazione/basale.

Il Comitato di sicurezza può stabilire al momento di qualsiasi

di queste valutazioni di sicurezza, che sia stata raggiunta una tossicità limitante la dose (DLT). I criteri per la DLT non sono predefiniti e si basano unicamente sul miglior giudizio medico da parte del Comitato di sicurezza.

Nel caso sia stata raggiunta una tossicità limitante la dose, sono possibili le seguenti opzioni decisionali da parte del Comitato di sicurezza:

1. completare la coorte corrente senza procedere alla coorte successiva/livello posologico; e
2. terminare immediatamente lo studio.

Le visite ospedaliere programmate sono condotte al momento dello screening, al basale ed alle settimane 1, 2, 4, 6 e 8. Il trattamento con laquinimod/placebo è terminato alla visita della settimana 8 e la visita di follow-up/completamento dello studio è condotta la settimana 12. I soggetti che hanno interrotto anticipatamente il farmaco dello studio prima della visita alla settimana 8 procedono alla visita di terminazione di follow-up entro 4 settimane (28 giorni) dall'interruzione del farmaco dello studio.

Visite non programmate relative alla sicurezza ed a qualsiasi altra ragione possono essere eseguite in qualsiasi momento durante lo studio.

Durante il periodo dello studio il punteggio CDAI è valutato oltre ai test di laboratorio di routine sulla sicurezza ed all'analisi di PK.

In base a precedenti studi di farmacocinetica, il laquinimod

raggiunge lo stato stazionario dopo circa 10-12 giorni di dosaggio di mantenimento giornaliero. Per diminuire il tempo allo stato stazionario e potenzialmente diminuire il tempo alla risposta, si usa un regime di dose di carico descritto sotto per raggiungere i livelli di stato stazionario in circa 6-7 giorni.

Un regime di dose di carico del farmaco dello studio è somministrato durante i primi due giorni di trattamento (giorno 1/basale e successivamente). La prima dose di carico dello studio è somministrata presso il centro. La dose di carico è pari al doppio della dose prevista per i primi due giorni ed è somministrata due volte al giorno (BID) con un intervallo di 12 ore tra le dosi. Successivamente, a partire dal giorno 3, il regime posologico è costituito dalla dose prevista una volta al giorno (QD) (si veda Tabella 1):

1. Giorno 1 (basale): dose di carico del farmaco (dose prevista a 0 ore, presso il centro, e dose prevista a 12 ore). La dose totale è il doppio della dose prevista.
2. Giorno 2: dose di carico del farmaco dello studio (dose prevista a 0 ore e dose prevista a 12 ore). La dose totale è pari al doppio della dose prevista.
3. Giorno 3: dose prevista/di mantenimento del farmaco dello studio.

Per tutta la durata dello studio il trattamento standard precedente è consentito e mantenuto stabile (incluso il periodo di follow-up come definito qui).

Analisi di PKSotto-studio sulla farmacocinetica (PK) - Studio ausiliario eseguito in sottogruppi di centri

Campioni di sangue per l'analisi di PK, profilo delle 24 ore, sono raccolti dai soggetti nella prima coorte (0,5 mg/placebo) alla settimana 4.

Un singolo campione, pre-dose, è raccolto dalla prima coorte (0,5 mg/placebo) alla settimana 1 come parte della valutazione dell'andamento dello stato stazionario.

Studio di PK sulla popolazione (PPK)

Campioni di sangue per la valutazione della PPK sono raccolti alle settimane 2 e 8 da tutti i soggetti di tutte le coorti. Vengono raccolti un campione pre-dose ed un singolo campione post-dose, in un intervallo entro 0,5-6 ore.

Sotto-studio di farmacogenetica

Campioni di sangue per il sotto-studio di farmacogenetica sono raccolti da tutti i soggetti che hanno firmato il modulo di consenso informato separato e dopo l'approvazione da parte del Comitato Etico (EC).

Medicinali concomitanti consentiti durante lo studio

In generale la dose del medicinale concomitante consentito è mantenuta stabile per tutta la durata dello studio (incluso il periodo di follow-up). Qualsiasi nuovo medicinale/trattamento per la CD o aumento della dose non consentiti dal protocollo, per tutto il periodo di trattamento dello studio, vengono considerati una

violazione principale dal protocollo e giudicati come fallimento del trattamento. La diminuzione della dose o del regime posologico, non consentita dal protocollo, viene anch'essa considerata una violazione principale dal protocollo.

Chirurgia, trattamento biologico o nuovi farmaci immunosoppressori per la CD, per tutto il periodo del trattamento dello studio, sono considerati come fallimento del trattamento e determinano una interruzione anticipata del trattamento.

Composti 5-ASA

L'uso dei composti 5-ASA è mantenuto stabile per tutta la durata dello studio.

Antibiotici

L'uso di antibiotici per il trattamento della malattia di Crohn è mantenuto stabile per tutta la durata della sperimentazione. E' consentita la gestione delle infezioni acute (non correlate alla malattia di Crohn).

Corticosteroidi

La dose dei corticosteroidi orali rimane stabile per tutta la durata dello studio:

1. Corticosteroidi sistemici orali - aumento o diminuzione non superiore a 2,5 mg/die (o equivalenti) di prednisolone rispetto al basale.
2. Budesonide - non è consentita alcuna variazione rispetto al basale.
3. Dose IV o IM di corticosteroidi o clisteri di corticosteroidi

non sono consentiti.

Immunosoppressori

Il trattamento con immunosoppressori consentito dal protocollo (AZA/6MP/MTX) è mantenuto stabile per tutta la durata dello studio. Non è consentita l'aggiunta di un nuovo farmaco immunosoppressore.

Altro

1. Farmaci antidiarroici, analgesici, FANS e preparazioni topiche sono consentiti (inclusi gli steroidi topici dermatologici, oftalmici o per inalazione).
2. L'uso dei probiotici è mantenuto stabile per tutta la durata dello studio.

Criteria di inclusione/esclusione

Criteria di inclusione

I soggetti devono soddisfare tutti i criteri di inclusione per essere considerati idonei:

1. Uomini e donne di 18-75 anni (inclusi).
2. Soggetti che hanno ricevuto diagnosi di malattia di Crohn da almeno 3 mesi prima dello screening, che sia stata appropriatamente documentata ed avallata da endoscopia o radiologia (eseguite entro 36 mesi prima dello screening e dopo resezione chirurgica), o chirurgia.
3. Pazienti con malattia di Crohn da moderata a grave come stabilito da un punteggio CDAI pari a 220-450 (inclusi).
4. Soggetti con livelli di proteina C reattiva (CRP) superiori a 5 mg/L al momento dello screening o in qualsiasi momento tra lo

screening ed il basale, incluse al basale, oppure evidenze endoscopiche documentate di ulcere della mucosa entro 4 settimane prima del basale.

a. L'evidenza di ulcere della mucosa è definita come la presenza di almeno 2 ulcere ≥ 10 mm.

b. La documentazione include il referto endoscopico con foto o video a supporto.

5. Soggetti disposti a e che sono in grado di fornire il consenso informato scritto.

Criteri di esclusione

Qualsiasi dei criteri seguenti esclude il soggetto dall'ingresso nello studio:

1. Soggetti con diagnosi di colite indeterminata.
2. Soggetti con risultati della coltura delle feci positivi per patogeni enterici (saggi su Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter o sulle tossine di Clostridia Difficile), allo screening.
3. Soggetti sottoposti a chirurgia intestinale entro 3 mesi prima dello screening o con chirurgia elettiva programmata od ospedalizzazione programmata durante il corso dello studio (che può interferire con la compliance o gli esiti dello studio).
4. Soggetti con sindrome dell'intestino corto clinicamente significativa.
5. Soggetti con sintomi ostruttivi GI clinicamente significativi.
6. Soggetti con ascesso intra-addominale.

7. Soggetti con fistola con evidenze cliniche o radiologiche di ascesso.
8. Soggetti con ileostomia, colostomia o alimentati per via parenterale.
9. Soggetti con una condizione medica o chirurgica instabile o clinicamente significativa che, secondo l'opinione dello sperimentatore, precluderebbe una partecipazione sicura e completa allo studio, come stabilito in base all'anamnesi, all'esame obiettivo, all'ECG, ai test di laboratorio o alle immagini. Tali condizioni possono includere:
 - a. Disturbo cardiovascolare o polmonare che non può essere ben controllato mediante il trattamento standard consentito dal protocollo dello studio.
 - b. Malattie renali, metaboliche o ematologiche.
 - c. Qualsiasi forma di epatopatia acuta o cronica.
 - d. Stato positivo noto al virus dell'immunodeficienza umana (HIV).
 - e. Infezione sistemica al momento dello screening.
 - f. Storia familiare di sindrome del tratto QT lungo.
 - g. Anamnesi positiva per abuso di droghe e/o alcol.
 - h. Disturbo psichiatrico maggiore corrente.
10. Soggetti con un limite $\geq 2x$ volte superiore della norma (ULN) di aumento sierico di uno dei seguenti al momento dello screening: ALT, AST, GGT, ALKP o bilirubina diretta.
11. Un intervallo QTc > 500 msec (secondo l'output

dell'apparecchio), ottenuto da:

- a. Due tracciati ECG alla visita di screening, OPPURE
 - b. Valore medio calcolato da 2 tracciati di ECG al basale.
12. Soggetti con anamnesi positiva per qualsiasi tipo di malattia maligna nell'anno precedente, prima dello screening, escluso il carcinoma a cellule basali.
13. Soggetti trattati con corticosteroidi orali (per esempio, prednisolone/budesonide), che hanno iniziato questo trattamento entro meno di 4 settimane prima dello screening.
14. Soggetti trattati con più di 20 mg/die di prednisolone (o equivalenti) o budesonide >6 mg/die per la CD allo screening, o il cui regime posologico con corticosteroidi non è stabile per almeno 2 settimane prima del basale. [Dose stabile definita come aumento o diminuzione $\leq 2,5$ mg di prednisolone (o equivalenti), nessuna variazione nel dosaggio di budesonide e nessuna somministrazione di steroidi IV o IM nelle ultime 2 settimane prima del basale].
15. Soggetti trattati con 5-ASA che non assumono una dose stabile nelle ultime almeno 2 settimane prima dello screening.
16. Soggetti trattati con antibiotici per la CD che non assumono una dose stabile nelle almeno 2 settimane precedenti allo screening.
17. Soggetti trattati con 6-MP, AZA o MTX, che abbiano iniziato questo trattamento nelle 12 settimane precedenti allo screening o che non assumono una dose stabile per almeno 6 settimane prima dello screening.

18. Soggetti trattati con anti-TNF α entro 4 settimane prima dello screening [la percentuale dei soggetti trattati in precedenza con farmaci anti-TNF è limitata a circa il 60% dei soggetti randomizzati in ogni coorte. Tutti gli sperimentatori principali dei diversi centri ricevono una notifica da parte dello Sponsor quando è stata raggiunta in ogni coorte la quota di trattamento precedente con farmaci anti-TNF].
19. Soggetti trattati con ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil o talidomide nei 2 mesi precedenti allo screening.
20. Soggetti trattati con natalizumab nei 6 mesi prima dello screening.
21. Soggetti che abbiano utilizzato qualsiasi altro farmaco sperimentale nei 3 mesi prima dello screening.
22. Uso degli inibitori di CYP3A4 nelle 2 settimane prima della visita al basale (1 mese nel caso di fluoxetina).
23. Uso di amiodarone nei 2 anni precedenti alla visita di screening.
24. Donne in gravidanza o in allattamento al momento dello screening, o che prevedono di esserlo durante il periodo dello studio.
25. Donne in età fertile che non praticano un metodo accettabile di controllo delle nascite. I metodi accettabili di controllo delle nascite in questo studio sono: sterilizzazione chirurgica, dispositivi intrauterini, contraccettivo orale, cerotto contraccettivo, contraccettivo iniettabile a lunga azione,

vasectomia del partner, un doppio metodo di protezione (preservativo o diaframma con spermicida).

26. Ipersensibilità nota al farmaco che precluderebbe la somministrazione del farmaco dello studio, come ipersensibilità a: mannitolo, meglumina o sodio stearil fumarato.

27. Soggetti non in grado di adempiere al programma pianificato delle visite dello studio e alle procedure dello studio.

Criteria per il ritiro/fallimento del trattamento

1. Su indicazione dello sperimentatore, un soggetto che non risponde al protocollo di trattamento viene ritirato dallo studio.

2. Terapia di salvataggio per la malattia di Crohn (qualsiasi nuovo medicinale/trattamento o aumento della dose non consentito dal protocollo) per tutta la durata del periodo di trattamento dello studio, viene considerata una violazione principale dal protocollo ed è considerata come fallimento del trattamento.

3. Chirurgia, trattamento biologico con nuovi farmaci immunosoppressori per la CD, per tutta la durata del periodo di trattamento dello studio, è considerato come fallimento del trattamento e determina la interruzione anticipata del trattamento.

Piano di monitoraggio e regole di interruzione per motivi di sicurezza

In qualsiasi evento elencato sotto, la partecipazione del soggetto allo studio viene interrotta immediatamente. Il soggetto viene seguito fino alla risoluzione o alla stabilizzazione dei

sintomi o delle alterazioni di laboratorio:

1. Qualsiasi aumento di ALT o AST fino a ≥ 3 volte l'ULN, combinato con un aumento dell'INR $\geq 1,5$ volte l'ULN o un aumento della bilirubina totale ≥ 2 volte l'ULN.
2. Qualsiasi aumento di ALT o AST fino a ≥ 3 volte l'ULN, con la comparsa di peggioramento di affaticamento, nausea, vomito, dolore o dolorabilità nel quadrante superiore destro, febbre, eruzione cutanea, o eosinofilia.
3. Qualsiasi aumento di ALT o AST a livelli ≥ 5 ma < 8 volte l'ULN, persistente per ≥ 2 settimane di misurazioni ripetute.
4. Qualsiasi aumento di ALT o AST a livelli ≥ 8 volte l'ULN.

Parametri di valutazione degli esiti

Effetto clinico

I parametri di valutazione degli esiti di efficacia dell'esplorazione dello studio sono scelti in base alle linee guida in bozza dell'EMA per il trattamento della malattia di Crohn attiva/induzione della remissione (EMA, 2007).

1. Percentuale di soggetti in remissione clinica (punteggio CDAI < 150) alle settimane 4, 6, 8 e 12.
2. Percentuale di soggetti che rispondono al trattamento (diminuzione dal basale di almeno 100 punti nel punteggio CDAI o remissione) alle settimane 4, 6, 8 e 12.
3. Tempo alla remissione.
4. Tempo alla risposta.
5. Variazione dei valori di proteina C reattiva (CRP) dal basale

alle settimane 2, 4, 6, 8 e 12.

6. Variazione del livello di calprotectina fecale dal basale alle settimane 2, 4, 6, 8 e 12.

7. Percentuale di soggetti con una diminuzione rispetto al basale almeno del 50% del numero di fistole drenanti aperte.

Sicurezza/tollerabilità

1. Eventi avversi (AE).

2. Valori dei test clinici di laboratorio.

3. Segni vitali.

4. ECG.

5. Percentuale di soggetti che interrompono anticipatamente il trattamento.

6. Percentuale di soggetti che interrompono anticipatamente il trattamento a causa di AE.

7. Tempo all'interruzione prematura del trattamento.

8. Tempo all'interruzione prematura del trattamento a causa di AE.

Determinazione della dose massima tollerabile

Al momento di qualsiasi delle valutazioni di sicurezza, il Comitato di sicurezza può stabilire che è stata raggiunta una tossicità limitante la dose (DLT). I criteri per la DLT non sono predefiniti e si basano unicamente sul miglior giudizio medico da parte del Comitato di sicurezza.

La dose massima tollerabile è definita come il livello di dose inferiore alla dose alla quale non è consentito un ulteriore aumento, secondo la decisione del Comitato di sicurezza.

Farmacocinetica/PK della popolazione

I parametri allo stato stazionario (AUC_{τ} , C_{\max} , e C_{\min}) sono calcolati soltanto per la dose da 0,5 mg (in un sottogruppo di centri).

L'approccio della popolazione è usato per adattare i dati della concentrazione plasmatica-tempo ricavati da tutti i gruppi posologici, se possibile. Nel modello è valutato l'effetto di diverse covariate sulla farmacocinetica di laquinimod (tutti i centri, tutte le coorti).

Risultati0,5 mg/die

La dose orale da 0,5 mg/die di laquinimod nei soggetti con malattia di Crohn da moderata a grave (punteggio CDAI di 220-450) riduce i sintomi di malattia di Crohn nel soggetto, induce una risposta clinica, induce, e/o mantiene una remissione clinica, e/o inibisce la progressione della malattia e/o le complicanze della malattia nel soggetto. Specificamente, la somministrazione di laquinimod riduce il punteggio dell'Indice di attività della malattia di Crohn del soggetto, abbassa il livello di proteina C reattiva e/o di calprotectina fecale del soggetto, e/o riduce il numero di fistole drenanti aperte nel soggetto. Inoltre, la dose orale da 0,5 mg/die di laquinimod nei soggetti con malattia di Crohn da moderata a grave riduce la dipendenza del soggetto dagli steroidi.

1,0 mg/die

La dose orale da 1,0 mg/die di laquinimod nei soggetti con

malattia di Crohn da moderata a grave (punteggio CDAI di 220-450) riduce i sintomi della malattia di Crohn nel soggetto, induce una risposta clinica, induce e/o mantiene la remissione clinica, e/o inibisce la progressione della malattia e/o le complicanze della malattia nel soggetto. Specificamente, la somministrazione di laquinimod riduce il punteggio dell'indice di attività della malattia di Crohn nel soggetto, riduce il livello di proteina C reattiva e/o di calprotectina fecale del soggetto, e/o riduce il numero di fistole drenanti aperte nel soggetto. Inoltre, la dose orale da 1,0 mg/die di laquinimod nei soggetti con malattia di Crohn da moderata a grave riduce la dipendenza del soggetto dagli steroidi.

1,5 mg/die

La dose orale da 1,5 mg/die di laquinimod nei soggetti con malattia di Crohn da moderata a grave (punteggio CDAI di 220-450) riduce i sintomi della malattia di Crohn nel soggetto, induce una risposta clinica, induce e/o mantiene la remissione clinica e/o inibisce la progressione della malattia e/o le complicanze della malattia nel soggetto. Specificamente, la somministrazione di laquinimod riduce il punteggio dell'Indice di attività della malattia di Crohn nel soggetto, riduce il livello di proteina C reattiva e/o di calprotectina fecale del soggetto, e/o riduce il numero di fistole drenanti aperte nel soggetto. Inoltre, la dose orale da 1,5 mg/die di laquinimod nei soggetti con malattia di Crohn da moderata a grave riduce la dipendenza del soggetto dagli steroidi.

2,0 mg/die

La dose orale da 2,0 mg/die di laquinimod nei soggetti con malattia di Crohn da moderata a grave (punteggio CDAI di 220-450) riduce i sintomi della malattia di Crohn nel soggetto, induce una risposta clinica, induce e/o mantiene la remissione clinica, e/o inibisce la progressione della malattia e/o le complicanze della malattia nel soggetto. Specificamente, la somministrazione di laquinimod riduce il punteggio dell'Indice di attività della malattia di Crohn nel soggetto, riduce il livello di proteina C reattiva e/o di calprotectina fecale nel soggetto, e/o riduce il numero di fistole drenanti aperte nel soggetto. Inoltre, la dose orale da 2,0 mg/die di laquinimod nei soggetti con malattia di Crohn da moderata a grave riduce la dipendenza del soggetto dagli steroidi.

Riferimenti bibliografici

1. Pubblicazione di Domanda Internazionale PCT N. WO 2007/047863, pubblicata il 26 aprile 2007, data di deposito internazionale 18 ottobre 2006.
2. Pubblicazione di Domanda Internazionale PCT N. WO 2007/146248 pubblicata il 21 dicembre 2007, data di deposito internazionale 12 giugno 2007.
3. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's Disease Activity Index. Gastroenterology 1976; 70:439-444.
4. Best WR, Bectel JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Gastroenterology 1979; 77:843-6.

5. Chamouard P, Richert Z, Meyer N, Rahmi G. Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity. Clin Gastroenterol hepatol 2006; 4:882-887.
6. Colombel JF, Loftus EV Jr., Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. Gastroenterol 2004; 126:19-31.
7. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adlimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterol 2007; 132(1):52-65.
8. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbizu T, Boiko A, Gold R, Havrdova E, Komoly S, Selmaj K W, Sharrack B, Filippi M, for the LAQ/5062 Study Group. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIB study. Lancet 2008; 371:2085-92.
9. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Blaïche J, Louis E. Assessment of Endoscopic Activity Index and Biological Inflammatory Markers in Clinically Active Crohn's disease with Normal C-reactive Protein Serum Level. Inflamm Bowel Dis 2007; 13:1100-1105.
10. EMEA 2007. Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the management of Crohn's disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev.1.
11. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In:

- Braunwald E., Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (a cura di). Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill Professional, 2001:1679-92.
12. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. N. Engl J Med 2003; 348:24-32.
13. Guindi M e Riddell, RH (2004) "Indeterminate Colitis" J. Clin. Pathol. 57:1233-1244.
14. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the accent I randomised trial. Lancet 2002; 359.
15. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. Clin Microbiol Rev 2002; 15:79-94.
16. Hommes DW, Van Deventer SJH. Inflixmab therapy in Crohn's disease: safety issues. Neth J Med 2003; 61:100-104.
17. Jonsson S, Andersson G, Fex T, Fristedt T, Hedlund G, Jansson K, Abramo L, Fritzson I, Pekarski O, Runstrom A, Sandin H, Thuveesson I, Bjork A. Synthesis and biological evaluation of new 1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-3-quinolinecarboxamides for treatment of autoimmune disorders: structure-activity relationship. J Med Chem. 8 Apr 2004; 47(8):2075-88.
18. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. (2008). Harrison's principles of internal medicine (17^a ed.). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division. ISBN 978-0-07-146633-9.

19. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J Gastroenterol*; 2008; 14(3):354-377.
20. Laquinimod Investigator's Brochure (IB), Ed. 4, Novembre 2007. Addendum No. 1. Giugno, 2008, Supplement to Investigator's Brochure, Ed. 4, Novembre, 2007.
21. Lund Research Center AB, Active Biotech Group, Svezia. The inhibitory activity of PNU-215062 on acute experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse and a comparison with the activity of roquinimex (PNU-212616). 9830161, Final Report Febbraio 1999.
22. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despain D, Hogge GS, Rutgeerts P; Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005; 353(18):1912-25.
23. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002; 512-530.
24. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomasen OØ, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ; Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:239-50.
25. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterol* 2005; 129:807-818.

26. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Berstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr EV, Pena AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19 Suppl A:5-36.
27. Solem CA, Loftus EV Jr., Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in Inflammatory Bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(8):707-12.
28. Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, Neathercoat GC, a cura di. Martindale: The complete drug reference. Londra: Pharmaceutical Press. Versione elettronica, (Edizione 35 [2006]).
29. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Woolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ; Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: result of the ENCORE Trial. *Gastroenterology.* 2007; 132(5):1672-83.
30. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N. Engl J Med* 1997; 337:1029-35.
31. Thomas CW Jr., Weinshenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's

disease. Inflamm Bowel Dis 2004; 10:28-31.

32. Van Assche G, Van Ranst M, Scot R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2005; 353:362-8.

33. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. Gastroenterol 2003; 125:32-9.

34. Wen Z, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? Clin Develop Immunol 2004; 11:195-204.

35. Wu, George. Crohn Disease, Emedicine, 2007.

* * * * *

R I V E N D I C A Z I O N I

1. Composizione farmaceutica per l'uso nel trattamento di un soggetto affetto da malattia di Crohn comprendente un veicolo accettabile farmaceuticamente ed una quantità di laquinimod o di un suo sale accettabile farmaceuticamente che sia efficace per trattare un soggetto affetto da malattia di Crohn.

2. Composizione farmaceutica della rivendicazione 1, consistente essenzialmente di uno o più veicoli accettabili farmaceuticamente e di una quantità di laquinimod o di un suo sale accettabile farmaceuticamente.

3. Composizione farmaceutica della rivendicazione 1 o 2, in cui la quantità di laquinimod è efficace per ridurre un sintomo della malattia di Crohn nel soggetto, indurre una risposta clinica, indurre o mantenere una remissione clinica, inibire la progressione della malattia o inibire una complicanza della malattia nel soggetto.

4. Composizione farmaceutica della rivendicazione 1 o 2, in cui la quantità di laquinimod è efficace per ridurre il punteggio dell'Indice di attività della malattia di Crohn del soggetto, ridurre il livello di proteina C reattiva nel soggetto, ridurre il livello di calprotectina fecale nel soggetto, o ridurre il numero di fistole drenanti aperte nel soggetto.

5. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, preparata per la somministrazione orale.

6. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, comprendente una dose unitaria di 0,5 mg di

laquinimod o di un suo sale accettabile farmaceuticamente.

7. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, preparata per la somministrazione giornaliera.

8. Composizione farmaceutica della rivendicazione 7, formulata per la somministrazione di laquinimod o di un suo sale accettabile farmaceuticamente a 0,5-2,0 mg/die.

9. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8, in cui il soggetto presenta malattia di Crohn attiva da moderata a grave.

10. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, in cui il soggetto è caratterizzato da un punteggio dell'Indice di attività della malattia di Crohn pari a 220-450.

11. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-10, in cui il soggetto presenta un livello di proteina C-reattiva superiore a 5 mg/L.

12. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-11, preparata per la somministrazione di 8 o più settimane.

13. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-12, in cui il laquinimod o il suo sale accettabile farmaceuticamente è nella forma di laquinimod sodico.

14. Composizione farmaceutica costituita essenzialmente da una quantità di laquinimod o di un suo sale accettabile farmaceuticamente che è efficace per trattare un soggetto affetto da malattia di Crohn

ed una quantità di acido 5-amminosalicilico, antibiotici, corticosteroidi, immunosoppressori, agenti TNF α , o anti-integrine.

15. Uso di una quantità terapeuticamente efficace di laquinimod o di un suo sale accettabile farmaceuticamente nella produzione di un medicinale per trattare un soggetto affetto da malattia di Crohn.

Dogana, 20/04/2016

In fede

Il Mandatario



Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001