

Itolizumab, Anticuerpo monoclonal humanizado, un tratamiento novedoso para los pacientes con Psoriasis Severa

Autoría principal

Patricia Hernández¹, Enrique Montero¹, Eduardo Suárez¹, Idaine Cuenca¹, Aymara Fernández Lorente¹, Eric Chong¹, Lazara Castillo Díaz¹, Patricia Sierra¹, Leopoldina Falcón Lincheta², Tammy Bojiano¹.

Otros autores

Patricia Piedra¹, Alina María Viqueira Fuentesfría³, Ángel Casaco¹, Adolfo Castillo¹, Enrique Rengifo¹, Patricia Lorenzo-Luaces¹, Zaima Mazorra¹, Lázaro E. Aira¹.

Colaboradores

Joaquín Solozábal¹, Mercedes Cedeño¹, Sonia Ponce de León¹, Antonio Vallín¹, Daymara González¹, Tamara García¹, Loany Calvo¹, Reinaldo Cuervo¹, Eduardo Ojito¹, Yanet Borrego¹, Nuris Ledon¹, Rafael Magadan¹, Ariadna Cuevas¹, Alina Hernández¹, Rolando Pérez¹, Yaimarelis Saumell¹, Ana Rosa Valls Hung¹, Tania Crombet¹, Liset Sánchez¹, Leslie Pérez Ruiz¹, Daymys Estévez Iglesias¹, Yoisbel Gastón Moreno Bermúdez¹, Yanela Santiesteban¹, Yuliannis Santiesteban¹, Dasha Fuentes⁴, Damarys Fernández de Armas², Aleida Urquiza Rodríguez⁵, Diana Karina Oramas Fernández⁵, Maritza Batista Romagosa⁶, María Elena Tablada Robinet⁷, Teresita Pérez Alonso⁸, Eldenida Senovia Martínez Matute⁸, Alina Pérez Pérez⁸, Heber Armando Bautista Jerez³, Beatriz Mantecón Fernández⁹.

Entidad ejecutora principal

¹Centro de Inmunología Molecular (CIM), La Habana Cuba.

Entidades participantes

²Hospital Militar "Carlos J. Finlay", La Habana Cuba.

³Hospital General "Comandante Manuel Fajardo", La Habana Cuba.

⁴CENPALAB.

⁵Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.

⁶Hospital CQ Militar "Dr. Joaquin Castillo Duany".

⁷Hospital General "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso".

⁸Hospital C. Q. "Hermanos Ameijeiras" La Habana Cuba.

⁹Hospital Provincial "Manuel Ascunce Domenech".

Autor para correspondencia

Eduardo Suarez Pestana

Centro de Inmunología Molecular

Calle 216 esq. 15, Atabey, Playa, Habana 11600, Cuba

Email: Eduardo@cim.sld.cu

Teléfono: 2143200

Aporte científico de cada autor al resultado

✓ **Patricia Hernández** (10%): Investigadora de la Dirección de ensayos Clínicos, gerente clínica del producto, dirigió, organizo y realizo todos los ensayos clínicos en Cuba es autora de las publicaciones y los informes clínicos y del documento del registro en Cuba.

- ✓ **Enrique Montero** (10%): Investigador y Comercial de CIMAB autor de varias publicaciones, gerente del producto en India, inicio la investigaciones clínicas con le monoclonal murino en enfermedades autouimmune, autor de los objetos invención del producto, participación en el ensayo clínico de registro en India.
- ✓ **Eduardo Suárez** (10%): Investigar del grupo de Gestión de la Innovación, gerente del producto en Cuba, participó en la organización de los ensayos clínicos en Cuba, preparación de los documentos de comparabilidad y de registro.
- ✓ **Idaine Cuenca** (5%): Investigadora y Comercial de CIMAB participación y organización del ensayo clínico y la presentación de la documentación de registro en India.
- ✓ **Aymara Fernández Lorente** (5%): Monitora de la dirección Clínica del INIM, participó en el diseño del ensayo clínico y garantizó la calidad en la conducción del mismo en Cuba, es autora del informe clínico en Cuba.
- ✓ **Eric Chong** (5%): Departamento de AR de la dirección de CC del CIM, Preparación de los documentos de comparabilidad y registro.
- ✓ **Lazara Castillo Díaz** (5%): Departamento de AR de la dirección de CC del CIM, Preparación de los documentos de comparabilidad y registro.
- ✓ **Patricia Sierra** (5%): Investigadora y Comercial de CIMAB, gerente del producto en India, organizo y dirigió la transferencia del producto a las facilidades productiva en India. Realizo la comparabilidad del producto entre los biorreactores de fibra hueca y Tanque Agitado.
- ✓ **Leopoldina Falcón Lincheta** (5%): Investigador Clínico Principal. Hospital CQ Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay", participo en los estudios clínicos en psoriasis con el monoclonal murino y humanizado. Es coautora de una publicación.
- ✓ **Tammy Bojiano** (5%): Investigadora de ANTYTER, inicio el trabajo de la gerencia con el monoclonal, hizo los trabajos de establecimiento del monoclonal en la tecnología de fibra hueca y de transferencia tecnológica del CIM a la empresa en China.
- ✓ **Patricia Piedra** (5%): Departamento de AR de la dirección de CC del CIM, Realizó ensayos de farmacología preclínica y con modelos de Psoriasis.
- ✓ **Alina María Viqueira Fuentesfría** (4%): Investigadora responsable del ensayo en Hospital General "Comandante Manuel Fajardo", participó en los estudios clínicos en psoriasis con el monoclonal humanizado. Es coautora de una publicación.
- ✓ **Angel Casaco** (5%): Investigador de la dirección Clínica del INIM.Organizo y realizo la toxicología preclínica del anticuerpo.
- ✓ **Adolfo Castillo** (4%): Director del grupo de desarrollo inicio el trabajo de la gerencia con el monoclonal, hizo trabajos establecimiento del monoclonal a la tecnológica de fibra hueca en el CIM.
- ✓ **Enrique Rengifo** (4%): Investigador de la dirección de Calidad, realizo evaluaciones de la reactividad cruzada, para la liberación del monoclonal.
- ✓ **Patricia Lorenzo-Luaces** (4%): Investigadora de la dirección Clínica del INIM, participó en el diseño y evaluación estadística del ensayo clínico y es autora del informe clínico en Cuba.
- ✓ **Zaima Mazorra** (4%): Investigadora de la dirección Clínica del INIM, Jefe del grupo de laboratorio clínico, participó en el ensayo clínico de los pacientes en Cuba. Es coautora de una publicación.

- ✓ **Lázaro E. Aira** (4%): Investigador de la dirección Clínica del INIM, participó en el ensayo clínico, trabajo con las muestras de los pacientes en Cuba. Es autor de una publicación.

Resumen

El presente trabajo recoge los resultados que permitieron el otorgamiento del registro sanitario condicionado al monoclonal Itolizumab para el tratamiento de pacientes con Psoriasis en placas activa de moderada a severa. La psoriasis es una enfermedad autoinmune incurable de la piel inflamatoria, en Cuba, aunque no se dispone de estudios epidemiológicos y a pesar de tener un clima cálido, se considera que presenta una incidencia similar a países desarrollados localizados en latitudes geográficas muy diferentes, siendo la tasa de prevalencia de alrededor del 2-3 %. El anticuerpo murino fue (iort1) fue originado por la inmunización de ratones BALB/c con células de sangre periférica de un paciente con Síndrome de Sezary. Fue caracterizado como reconocedor del antígeno de superficie CD6. El monoclonal fue utilizado inicialmente en el tratamiento de linfomas. Varias evidencias preclínicas y clínicas demostraron la valía del uso del mismo en la terapia de algunas enfermedades autoinmunes, como Artritis Reumatoides y la Psoriasis.

El Itolizumab es la versión humanizada del iort1. El proceso de humanización fue hecho mediante la remoción de los epítoto de células T según el procedimiento descrito en la patente del CIM, El anticuerpo monoclonal humanizado, preserva las propiedades de unión al ligando y reconoce el mismo epítoto en la molécula CD6 al igual que la versión murina. A diferencia de otros anticuerpos inmunosupresores descrito anteriormente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, el Itolizumab no induce una depleción de los linfocitos T mediada por la Citotoxicidad dependiente de complemento ni la Apoptosis. Dejando intacta la respuesta de memoria para antígenos como el Toxoide tetánico.

Con el objetivo de utilizar el Itolizumab en la clínica para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, nuestro grupo en el CIM desarrollo un proceso de producción que paso por varias etapas desde su producción en biorreactores en menor escala de fibra hueca hasta bio-reactores de tanque agitados a escalas superiores, así como la externalización estratégica de su producción a empresas mixtas conjuntas en India y China. Con los productos de estas plantas se efectuaron ensayos, preclínicos, clínicos en Cuba, China e India que compulsaron el otorgamiento de los registros sanitarios en India y Cuba y la preparación para el mismo en China.

Los resultados de estos trabajos han originado 3 artículos científicos, 5 informes de resultados preclínicos, y 3 reportes clínicos.

Comunicación Corta

Introducción

La Psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica de naturaleza inmunológica, de predisposición genética y desencadenantes multifactoriales. Los síntomas físicos más frecuentes son descamación, la comezón y el ardor. En sus formas clínicas graves (eritrodérmica y pustulosa) pueden ser mortales debido a las

complicaciones infecciosas, cardiovasculares, renales y pulmonares (falla multiorgánica) [1]. La enfermedad se caracteriza por la hiperproliferación de la epidermis y la presencia de un infiltrado linfocitario predominante en células T. La contribución de estas células T al inicio de la enfermedad y al mantenimiento del proceso inflamatorio, así como la evidencia de que la remisión de las lesiones puede ser predecible si disminuye el número de células T infiltrantes, confirma el importante papel del sistema inmune en la patogenia de la enfermedad [2].

En los últimos años, han emergido nuevas terapias dirigidas hacia moléculas y células del sistema inmune. Los agentes biológicos han mostrado beneficios significativos abriendo un campo prometedor en la terapia. Sin embargo, ninguna de las terapias actuales disponibles o la combinación de ellas ofrecen una cura para la Psoriasis, por lo que existen necesidades no cubiertas de terapias que sean más efectivas y seguras, con bajo riesgo de toxicidad sistémica, malignidad e infecciones, con buena tolerancia, eficacia a largo plazo y bajo costo. En nuestro país existe poca disponibilidad de los medicamentos convencionales, por lo que resulta imprescindible el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas que puedan ser introducidas para abordar la Psoriasis.

El Itolizumab es la versión humanizada del iort1 anticuerpo monoclonal murino reconocedor del antígeno de superficie CD6. [3]. El proceso de humanización fue hecho mediante la remoción de los epítopos de células T según el procedimiento descrito en la patente del CIM [4].

El estudio del Itolizumab sobre el efecto pro-inflamatorio del CD6 y el mecanismo inmunomodulador del mismo así como su efecto en la autoinmunidad patológica fue descrito en los artículos [5-7] y motivo de un premio de la academia en el 2010, justificaban el uso del monoclonal en el tratamiento de la Psoriasis.

El presente trabajo tiene como objetivo mostrar el desarrollo preclínico y toxicológico, describir el desarrollo productivo del Itolizumab y llegar hasta mostrar los resultados de los ensayos clínicos que permitieron conformar un expediente que sirvió para obtener el registro sanitario definitivo del mismo en la India y condicionado en Cuba como un tratamiento novedoso y único en su tipo para los pacientes que padecen de Psoriasis severa.

Resultados

El anticuerpo murino fue (iort1) fue originado por la inmunización de ratones BALB/c con células de sangre periférica de un paciente con Síndrome de Sezary. Fue caracterizado en el IV Taller Internacional de Antígenos de Diferenciación Leucocitaria (Viena 1989) como reconocedor del antígeno de superficie CD6 [3]. Un ensayo piloto inicial con el anticuerpo monoclonal iort1 indujo una respuesta en pacientes con el Síndrome de Sezary. Además cuando el anticuerpo marcado con T-99 radioactivo se les inyectó a pacientes con Artritis Reumatoide se pudo observar que se acumulaba en las articulaciones inflamadas, reconociendo linfocitos T que expresan el CD6.

Posteriormente en trabajos realizados usando el anticuerpo monoclonal ior t1 en crema tópica en pacientes con Psoriasis, donde hay una importante expresión del fenotipo linfoide T CD6 + en el infiltrado inflamatorio de la en las lesiones, se observó que indujo una mejora de larga duración clínica e histológica en lesiones cutáneas sin efectos secundarios locales. [8-10].

El Itolizumab es la versión humanizada del iort1. El proceso de humanización fue hecho mediante la remoción de los epítipo de células T según el procedimiento descrito en la patente del CIM:

“Method for obtaining modified immunoglobulins with reduced immunogenicity of murine antibody variable domains, compositions containing them” [4]. Este proceso de humanización respaldado por propiedad intelectual también fue objeto de un premio de la Academia en 1998.

Nuestro grupo demostró que el Itolizumab reconoce un epítipo conformacional (N-glicosilación Independiente) en el dominio distal SCRCR1 de la molécula CD6 de chimpancés y humanos. La afinidad con el del reconocimiento es de 6×10^8 M. La unión del Itolizumab al CD6 no tiene carácter agonista. El anticuerpo no interfiere con la unión entre el CD6 y su ligando natural el ALCAM. Pero inhibe de manera dosis dependiente la co-estimulación de proliferación producida por el ALCAM en los linfocitos. Esta inhibición se mantiene aún con la presencia en el medio de la Interleucina 2. El efecto sobre los linfocitos humanos está asociada con una disminución de la expresión del CD25 y una inhibición la secreción de IL-17 A, INF , IL6 y TNF , también con una disminución de la transcripción genética de moléculas asociada con la activación y la adhesión celular, también se inhibe la transducción en linfocitos reduciendo la actividad fosfo proteínas como la pMAPK, pSTAT3 y pAKT. Este bloque de resultados, en las referencias [5-7] y junto otras 10 publicaciones relacionadas con el tema y las cuatro patentes, fue objeto de un premio de la academia en el año 2010. Demostrando que el la Inmunoterapia con el Itolizumab controla la inflamación asociada a enfermedades autoinmune.

Es necesario mencionar que a diferencia de otros anticuerpos inmunosupresores descrito anteriormente el Itolizumab no induce una depleción de los linfocitos T mediada por la Citotoxicidad dependiente de complemento ni la Apoptosis. Dejando intacta la respuesta de memoria para antígenos como el Toxoide tetánico. Esta propiedad (no deplendente) es la base de la estrategia de diferenciación del producto.

Dada las múltiples aplicaciones del Itolizumab en tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas sistémicas de naturaleza inmunológica en el CIM se desarrolló un proceso productivo en fermentadores de fibra hueca que sustento la aprobación por el CECMED del primer ensayo clínico con le monoclonal Itolizumab pacientes con Artritis Reumatoidea (Enfermedad de carácter autoinmune).

Este trabajo de desarrollo estuvo respaldado por la realización de trabajos de farmacocinética y toxicología clínica experimental y realizaron en colaboración con el IFAL y el CENPALAB, dichos datos están recogidos en informes de resultados que se

presenta en este trabajo. Referencias [11-13]. Además estos resultados sirvieron en el completamiento del expediente preclínico para la justificación ante las autoridades regulatorias de otros ensayos clínicos con el monoclonal.

También nuestro grupo observo evidencias preclínicas que indicaban que el monoclonal podría trabajar en Psoriasis, porque cuando se realizaron trasplante de biopsias de piel de pacientes de psoriasis en el estadio de placa crónica en el modelo murino SCID (Severe Combined Immunodeficient) y después se trataban con el AcM T1h, los implantes presentaron la epidermis normal o notable reducción del grosor de la epidermis, de la acantosis y papilomatosis, y escaso infiltrado celular negativo para CD3 y Ki-67. Referencia [14].

Ante un aumento en la demanda del producto para el uso en ensayos clínicos mayores y en otras enfermedades autoinmunes (Diabetes Mellitus, Esclerosis Múltiples, Psoriasis, Etc.) la dirección del CIM decidió cambiar el sistema productivo de fibra hueca a la tecnología de fermentación en tanque agitado de mayor rendimiento y escalado además resolvió transferir la producción del monoclonal de manera estratégica a la empresa mixta Cubano-India "Biocon LTD. La transferencia respaldada por un trabajo de bio-equivalencia presentado en el informe: RND/TR/1133/07/012 [15] Resultados clínicos que avalan el registro sanitario definitivo en India y condicionado en Cuba del Itolizumab en el tratamiento de pacientes con Psoriasis.

I-El ensayo clínico estudio de escalado de dosis Fase II

El ensayo clínico "Estudio de escalado de dosis Fase II para evaluar la seguridad y eficacia del anticuerpo monoclonal CD6 (Acm t1h/itolizumab) en pacientes con psoriasis activa", el estudio fase II con dice su título tuvo el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia en 40 pacientes con psoriasis moderada a severa fue realizado en India. El diseño del estudio fue: simple ciego, aleatorizado, múltiples dosis, múltiple esquema, multi-céntrico, en pacientes con psoriasis activa moderada a severa; y una fase de tratamiento de 8 semanas, con período de seguimiento de 4 semanas, extensión del período de seguimiento a 20 semanas. Todo para demostrar la prueba de concepto.

Como resultado se vio que el anticuerpo monoclonal T1h, fue bien tolerado durante el estudio, sin presentar ninguna discontinuación por razones de seguridad. Los eventos adversos reportados, fueron catalogados de intensidad leve y moderada con recuperación. En conjunto el T1h, mostro una respuesta inmunogénica negativa. El análisis farmacocinético, mostro que la Cmax del anticuerpo monoclonal T1h aumentó proporcional a la dosis después de la administración de la primera infusión de 0.4 mg/kg, 0.8 mg/kg and 1.6 mg/kg del T1h. La media t_{1/2} del T1h, obtenida después de la última dosis se encontró en el rango de 11.72 - 18.51 días entre diferentes combinaciones de frecuencia-dosis.

Para todas las cohortes del estudio la eficacia del medicamento fue establecida mediante la mejora significativa y consistente de índices clínicos evaluados como el del área y severidad de la Psoriasis PASI (Psoriasis Area and Severity Index), la

evaluación visual de los médicos de la respuesta total de los pacientes al tratamiento basada en el mejoramiento de los signos psoriáticos o PGA , y mejoramiento en la escala de severidad de la psoriasis PSS. La mejora en la semana 8 persistió en la mayoría de los pacientes durante el periodo de seguimiento, incluso después de parado el estudio.

El examen histopatológico de la biopsia de la piel confirmó la respuesta clínica mediante una significativa reducción epidérmica y su espesor. La calidad de vida también mostró mejoría de los pacientes en el estudio, documentado mediante el SF-36 y DLQI. Los brazos de estudio 0.4 mg/kg una vez a la semana y 1.6 mg/kg cada 2 semanas muestran una buena respuesta clínica en el análisis de los datos en función de la dosis. Ver resultados en detalles en informe del ensayo clínico en la referencia [16].

En su conjunto el estudio del anticuerpo monoclonal T1h demostró seguridad y eficacia en el tratamiento de la psoriasis activa moderada y severa, se confirma con este estudio la prueba de concepto. El resultado del mismo justificó la aplicación de un ensayo clínico Fase III.

II- Ensayo clínico fase III, para registro

Posteriormente se realizó también en la India un ensayo clínico fase III, a doble ciega, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico que evaluó las dos dosis escogidas en el estudio fase II, en 225 pacientes con Psoriasis moderada a severa. El análisis de la seguridad mostró que el producto fue bien tolerado, con un perfil caracterizado por reacciones infusionales propias de este tipo de tratamiento, que disminuyeron significativamente después de la primera administración. El tratamiento no produjo un incremento de las infecciones. No ocurrieron muertes durante el estudio. Se presentaron dos EAS posiblemente relacionados con el T1h (reacción infusional y ansiedad, en un mismo paciente) y 4 pacientes abandonaron el estudio por EA relacionados con el tratamiento (exacerbación de la psoriasis, reacción infusional aguda, reacción infusional retardada, neutropenia, depresión). Los dos brazos tratados con T1h mostraron un porcentaje de pacientes (27% y 36.4%) con respuesta clínica (PASI 75) significativamente superior ($p=0.0172$ y 0.0043) al placebo (2.3%). Los resultados del ensayo clínico están recogido en el informe final del ensayo, referencia [17], utilizados para obtener el registro sanitario definitivo del producto en India y fueron publicados la revista JOURNAL AMERICAN ACADEMY DERMATOLOGY, referencia [18]. La noticia que informa sobre el registro del novedoso y tratamiento único en su tipo de origen biológico para los pacientes con Psoriasis severa fue resaltada en la revista Nature Biotechnology en uno de sus encabezamientos de noticias cortas. Referencia [19].

III-Informe sobre el uso clínico expandido, completamiento para registro en Cuba

Finalmente para el registro en Cuba nos propusimos el ensayo “Evaluación de la seguridad y el efecto terapéutico del anticuerpo monoclonal itolizumab (T1h) para el tratamiento de pacientes con Psoriasis severa”. El itolizumab (T1h) se usó en pacientes con Psoriasis severa sin alternativas terapéuticas debido a que no hayan respondido, o

que tengan contraindicaciones o que no tengan acceso a las terapias anti-psoriáticas disponibles en el país. El estudio se hizo abierto, no controlado, no aleatorizado y multicéntrico.

Durante el estudio se evaluó el efecto inmunológico e histopatológico del anticuerpo a partir de muestras clínicas tomadas de 26 pacientes del estudio y se encontró una reducción significativa en la proliferación de células T que producen IFN los pacientes tratados. También una reducción en los niveles séricos de interleucina-6, factor de necrosis tumoral e IFN . No se detectó ninguna respuesta de anticuerpos anti-idiotipo. Se observó una reducción significativa de la hiperplasia de la epidermis en los pacientes analizados. Estos resultados apoyan la importancia de la molécula CD6 como una diana terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad [20].

El tratamiento con el anticuerpo monoclonal T1h, al igual que en previos ensayos fase II y III en India, demostró seguridad al ser usado en monoterapia, a dosis de 0.4 mg/Kg, en régimen de inducción semanal, durante 8 semanas, en pacientes con Psoriasis severa. Así como también se muestra evidencias claras de efecto clínico significativo al reducir significativamente el PASI, 4 semanas después de terminado el tratamiento de inducción en los pacientes cubanos, el informe sobre estos resultados (Referencia [21]), muestra seguridad y eficacia del tratamiento con el Itolizumab en los pacientes con Psoriasis severa, junto con los datos clínicos del ensayo clínico fase III de la India formaron el núcleo fundamental de la carpeta permitió obtener el registro sanitario condicionado del Itolizumab o CIMAREG (nombre en el Certificado de Registro de Marcas cubano) en Cuba en el presente año 2014.

Referencias

- [1] Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient membership survey. Arch Dermatol. 2001; 137:280-284.
- [2] Gottlieb AB. Psoriasis: Immunopathology and Immunomodulation. Dermatol Clin 2001;19:649-657.
- [3] L. Osorio, C. A. Garcia, M., Jondal and S.C. Show. iort1 mAb recognizes a different epitope compared to other anti-CD6 mAbs (Cell Immunol. 154:123, 1994).
- [4] Roque-Navarro L., C. Mateo, J. Lombardero, G. Mustelier, A. Fernandez, K. Sosa, S. L. Morrison, and R. Perez. Humanization of Predicted T-Cell Epitopes Reduces the Immunogenicity of Chimeric Antibodies: New Evidence Supporting a Simple Method L. HYBRIDOMA AND HYBRIDOMICS, Volume 22, Number 4, 2003.
- [5] R. Alonso, V. Huerta, J. de Leon, P. Piedra, Y. Puchades, O. Guirola, G. Chinea, and E. Montero, Towards the Definition of a Chimpanzee and Human Conserved CD6 Domain 1 Epitope Recognized by T1 Monoclonal Antibody. HYBRIDOMA, Volume 27, Number 4, 2008.
- [6] R. Alonso, C. Buors, C. Le Dantec, S. Hillion, J. Pers A. Saraux, E. Montero, R. Marianowski, S. Loisel, V. Devauchelle, P. Youinou, Y. Renaudineau, Aberrant expression of CD6 on B-cell subsets from patients with Sjögren's syndrome; Journal of Autoimmunity xxx (2010) 1-6

- [7] Nair, R. Melarkode, D. Rajkumar and E. Montero, CD6 synergistic co-stimulation promoting proinflammatory response is modulated without interfering with the activated leucocyte cell adhesion molecule interaction, *Clinical and Experimental Immunology*, 162: 116–130.
- [8] Montero E, Navarro JL, Torres O, Pérez M, et al. Clinical response of Psoriasis Vulgaris patients after scaling-up topical treatment with ior t1 (anti-CD6) Monoclonal Antibody. In: *Avances en Biotecnología Moderna*. Vol 4. Cuba: Elfos Scintiae, 1997: T36. ISSN 1027-2860, ISBN: 959-235-011-6.
- [9] Montero E, Falcón L, Tormo B, Díaz MA, et al. Long-lasting remission of psoriatic lesions induced by ior t1 (anti-CD6) Monoclonal Antibody topical treatment. In: *Avances en Biotecnología Moderna*. Vol 4. Cuba: Elfos Scintiae, 1997: T38. ISSN 1027-2860, ISBN: 959-235-011-6.
- [10] Montero E, Falcón L, Torres O, Morera Y, et al. Comparative effects of ior t1 (anti-CD6) Monoclonal Antibody and Calcipotriol in psoriatic patients. In: *Avances en Biotecnología Moderna*. Vol 4. Cuba: Elfos Scintiae, 1997: R10. ISSN 1027-2860, ISBN: 959-235-011-6.
- [11] Ensayo de toxicidad aguda intravenosa del AcM T1hT en ratas Cenp SPRD
- [12] Ensayo de toxicidad a dosis repetida por via endovenosa del AcM T1hT en ratas Cenp SPRD
- [13] Farmacocinética del ior t1h en conejos
- [14] Anti-Psoriatic effects of the humanized anti-CD6 monoclonal antibody in the SCID-hu xenogeneic transplantation model. Informe preclínico.
- [15] Reporte de Comparabilidad y Caracterización del T1H. RND/TR/1133/07/012
- [16] Informe del ensayo clínico fase II “A Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of anti-CD6 monoclonal antibody (T1h mAb) in Patients with Active Psoriasis”
- [17] Informe del ensayo clínico fase III, “A Phase III Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, one way Crossover, Multi-Dose, Multi-center, Safety and Efficacy Study of T1h mAb administered intravenously in subjects with active moderate to severe psoriasis”.
- [18] Killugudi Jayaraman Bangalore, India. Biocon’s first-in-class anti-CD6 mAb reaches the market. News in brief. *Nature Biotechnology*, volume 31 NUMBER 12 DECEMBER 2013.
- [19] Krupashankar D. S., Sunil Dogra, Mahendra Kura, Abir Saraswat, Leelavathy Budamakuntla, T. K. Sumathy, Radha Shah, M. G. Gopal, T. Narayana Rao, C. R. Srinivas, Ramesh Bhat, Narendra Shetty, G. Manmohan, Kotla Sai Krishna, Dalavoi Padmaja, Dasiga Venkata Subrahmanya Pratap, Vijay Garg, Sandesh Gupta, Neeraj Pandey, Uday Khopkar, DVD, MD, Enrique Montero, Ramakrishnan M. S., Pradip Nair, and Prasanna C. Ganapathi, “Efficacy and safety of itolizumab, a novel anti-CD6 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase-III study” Bangalore, Chandigarh, Mumbai, Lucknow, Hyderabad, Visakhapatnam, Coimbatore, Mangalore, New Delhi, and Delhi, India; and Havana, Cuba. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:484-92.
- [20] Reporte de Ensayo clinic “Evaluación de la seguridad y el efecto terapéutico del anticuerpo monoclonal itolizumab (T1h) para el tratamiento de pacientes con Psoriasis severa”

- [21] L. E Aira, A. López-Requena, D. Fuentes, L. Sánchez, T. Pérez, A. Urquiza, H Bautista, L. Falcón, P. Hernández and Z. Mazorra, Immunological and histological evaluation of clinical samples from psoriasis patients treated with anti-CD6 itolizumab. *Landes Bioscience, mAbs* 6:3, 783–793; May/June 2014