

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 023 044**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/68 (2007.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2018 PCT/US2018/052985**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2019 WO19067639**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2018 E 18786587 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025 EP 3687562**

54 Título: **Tratamiento de la pericarditis idiopática recurrente mediante la administración de la proteína de fusión del antagonista del receptor de Interleucina-1**

30 Prioridad:

26.09.2017 US 201762563387 P
12.01.2018 US 201862616819 P
01.02.2018 US 201862625075 P
06.03.2018 US 201862639425 P
06.04.2018 US 201862654291 P
28.06.2018 US 201862691552 P
08.08.2018 US 201862716331 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2025

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.00%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591, US

72 Inventor/es:

TESSARI, EBEN y
PAOLINI, JOHN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 023 044 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de la pericarditis idiopática recurrente mediante la administración de la proteína de fusión del antagonista del receptor de Interleucina-1

Antecedentes

5 IL-1 α e IL-1 β provocan eventos proinflamatorios potentes al activar el receptor de IL-1 α e IL-1 β . Después de una lesión tisular, la liberación de IL-1 α actúa como la señal de inicio primaria para coordinar la movilización de células inmunes al área dañada, mientras que IL-1 β es secretada principalmente por macrófagos y es una citocina prototípica del inflammasoma canónico. La señalización de IL-1 α e IL-1 β produce un aumento drástico en la producción de citocinas que orquestan la proliferación y el reclutamiento de fagocitos al sitio del daño, lo que provoca inflamación. Además, la señalización de IL-1 α e IL-1 β también afecta a otras células del sistema inmunitario, tal como las células T y las células B.

10 El papel de IL-1 β en el proceso de inflamación se ha estudiado ampliamente, mientras que, en comparación, aún se desconoce mucho sobre la función independiente de IL-1 α en la patología de la enfermedad. A pesar de producir resultados inmunológicos similares, IL-1 α e IL-1 β difieren sustancialmente en su expresión y regulación, y se han demostrado funciones no redundantes de IL-1 α e IL-1 β en múltiples enfermedades inflamatorias. Hay estados de enfermedad en los que la inhibición de IL-1 β por sí sola no parece ser suficiente para la remisión de la enfermedad en ausencia de inhibición de IL-1 α . Estudios publicados sugieren que ciertas enfermedades autoinflamatorias pueden, de hecho, ser impulsadas patológicamente principalmente por IL-1 α .

15 La pericarditis es la inflamación del pericardio, el saco delgado, de dos capas lleno de líquido que rodea el corazón. La pericarditis a menudo provoca dolor en el pecho y, a veces, otros síntomas. El dolor agudo en el pecho asociado con la pericarditis ocurre cuando las capas irritadas del pericardio se frotran entre sí. Los signos y síntomas de la pericarditis pueden incluir algunos o todos los siguientes: dolor agudo y punzante en el pecho, en el centro o el lado izquierdo del pecho, que generalmente es más intenso al respirar o al inclinarse; dificultad para respirar al inclinarse; palpitaciones del corazón; fiebre baja; una sensación general de debilidad, fatiga o malestar; tos; e hinchazón abdominal o de piernas.

20 Los tratamientos actualmente disponibles para la pericarditis incluyen medicamentos para reducir la inflamación y la hinchazón asociadas con la pericarditis. Estos medicamentos incluyen medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, como aspirina, ibuprofeno o indometacina; colchicina, que reduce la inflamación; y corticosteroides, si un paciente no responde a los analgésicos o la colchicina o si un paciente tiene síntomas actuales o pericarditis. La colchicina puede reducir la duración de los síntomas de la pericarditis y disminuir el riesgo de que la afección reaparezca, pero el medicamento no es seguro para pacientes con afecciones de salud preexistentes, como enfermedad hepática o renal, o para pacientes que toman ciertos medicamentos y puede causar efectos secundarios, como náuseas y diarrea, que pueden llevar a la interrupción del tratamiento. Se sabe que los esteroides causan efectos secundarios importantes, particularmente con el uso a largo plazo. Los pacientes con síntomas refractarios pueden ser particularmente difíciles de tratar y, como resultado, existe una necesidad significativa y de muy larga data de identificar nuevos agentes con relaciones beneficio-riesgo favorables que puedan administrarse sistémicamente para tratar la pericarditis.

25 Un folleto informativo publicado en diciembre de 2012 por CRI y dirigido a pacientes adultos y padres de niños pequeños que padecen artritis reumatoide describe varios usos de los inhibidores de IL1. Van Tassel et al. (Circulation. 2013; 128(17): 1910-23) describen el direccionamiento de la interleucina-1 (IL-1) en la enfermedad cardíaca. Brucato et al. (JAMA 2016; 316(18): 1906-1912) informan sobre el efecto de anakinra sobre la pericarditis recurrente entre pacientes con resistencia a la colchicina y dependencia de corticosteroides observada en el ensayo clínico aleatorio del tratamiento con anakinra de la pericarditis idiopática recurrente (AIRTRIP). Kontzias describió anakinra como una terapia prometedora para la pericarditis recurrente idiopática refractaria en un análisis publicado el 9 de diciembre de 2015 en el sitio web del American College of Cardiology. El documento US 2006/0171948 A1 divulga métodos para reducir la proteína C reactiva (CRP) que comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéutica de una proteína de fusión de unión a IL-1.

30 Calabuig et al. (Rev Esp Cardiol. 2017; 70(3): 208-219) describen un paciente con pericarditis recurrente como forma de presentación de la enfermedad de Still del adulto. Eisenberg et al. (Word Allergy Organization Journal 207, 10 (Suppl. 1): A38) describen el tratamiento de la pericarditis recurrente refractaria en un paciente con fiebre mediterránea familiar (FMF) con IVIG e inhibición de la interleucina 1.

Resumen de la invención

35 La presente invención proporciona una proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc, concretamente rilonacept, para su uso en un método de tratamiento de la pericarditis idiopática recurrente en un sujeto de 18 años de edad o más, que comprende administrar al sujeto una dosis de carga inicial de rilonacept que se administra como dos inyecciones de 160 mg cada una y una o más dosis de mantenimiento de 160 mg de rilonacept por semana para mejorar, estabilizar o reducir uno o más síntomas de la pericarditis idiopática recurrente en relación con un control, en donde el control es indicativo de uno o más síntomas de pericarditis

5 idiopática recurrente en el sujeto antes del tratamiento. En particular, la presente invención se basa en la
 eficacia terapéutica observada en pacientes humanos con pericarditis recurrente después de administrar esta
 proteína de fusión del receptor de IL-1 con Fc. Sin querer limitarse a ninguna teoría, se contempla que rilonacept
 actúa como un receptor señuelo soluble que se une a IL-1 α /IL-1 β y evita su interacción con el receptor de
 10 superficie celular de IL-1. Como se demuestra en los ejemplos a continuación, la administración de rilonacept
 resultó en una reducción clínicamente significativa de la inflamación y el dolor asociados a la pericarditis
 idiopática recurrente y una mejora clínicamente significativa de la patología cardíaca. Además, el uso de
 rilonacept de acuerdo con la presente invención resultó en un perfil de seguridad y tolerabilidad positivo. De
 este modo, la presente invención aborda la necesidad no satisfecha en el tratamiento de la pericarditis idiopática
 recurrente proporcionando un fármaco altamente seguro y eficaz para esta enfermedad.

En algunas realizaciones, la pericarditis idiopática es pericarditis idiopática refractaria. En una realización, la
 etapa de administración comprende la administración subcutánea. En una realización, la administración
 subcutánea se realiza mediante inyección subcutánea.

En una realización, la dosis terapéuticamente eficaz se administra como un volumen menor o igual a 2 mL.

15 Uno o más síntomas de pericarditis se pueden evaluar mediante una Escala de Calificación Numérica (NRS)
 para evaluar el dolor de la pericarditis. Uno o más signos de pericarditis pueden evaluarse mediante un
 ecocardiograma. Uno o más signos de pericarditis evaluados mediante un ecocardiograma pueden incluir
 derrame pericárdico. Alternativamente, se pueden evaluar uno o más signos de pericarditis mediante un
 20 electrocardiograma (ECG). Uno o más síntomas de pericarditis evaluados mediante un ECG pueden incluir
 elevación generalizada del segmento ST y/o depresión del segmento PR. Uno o más signos de pericarditis
 pueden incluir fiebre y/o roce pericárdico. Se pueden evaluar uno o más signos de pericarditis mediante
 imágenes de resonancia magnética (MRI) cardíaca. Uno o más síntomas de pericarditis pueden evaluarse
 midiendo los niveles en sangre de proteína C reactiva (CRP). La medición de los niveles en sangre de CRP
 25 puede comprender la medición de los niveles en sangre de CRP en varios puntos de tiempo después de
 administrar una dosis de carga inicial de rilonacept, en donde se realiza una regresión lineal para determinar el
 cambio de los niveles de CRP desde el valor inicial, el cambio de los niveles de CRP desde el valor inicial
 ajustado por el efecto placebo y/o la pendiente de los niveles en sangre de CRP a lo largo del tiempo. Es posible
 que no se pueda medir el cambio en el nivel de CRP en sangre. Uno o más síntomas de pericarditis pueden
 30 evaluarse mediante un Cuestionario de Calidad de Vida. La administración de rilonacept puede resultar en una
 disminución estadísticamente significativa en una Escala de Calificación Numérica (NRS) para la evaluación
 del dolor de la pericarditis. Uno o más síntomas de pericarditis en el sujeto antes del tratamiento pueden
 comprender un valor de CRP mayor a 1 mg/dL.

El sujeto ha tenido al menos un episodio recurrente de pericarditis. El sujeto puede tener un episodio
 sintomático continuo de pericarditis.

35 La administración de rilonacept puede no producir efectos adversos graves en el sujeto. La administración de
 rilonacept puede provocar efectos adversos graves que son aceptables en vista de los beneficios específicos
 del tratamiento. La administración de rilonacept puede no resultar en un efecto adverso seleccionado del grupo
 que consiste en reacción en el lugar de la inyección, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza,
 náuseas, vómitos, diarrea, sinusitis, artralgia, síntomas similares a los de la gripe, dolor abdominal, pirexia,
 40 nasofaringitis, neuropatía óptica isquémica y combinaciones de los mismos.

Rilonacept comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. Rilonacept comprende dominios de
 CH1 y CH2 derivados de una IgG1 humana.

45 El tratamiento con rilonacept puede permitir la suspensión o interrupción gradual de una terapia concurrente
 seleccionada del grupo que consiste en fármacos NSAID, colchicina, corticosteroides y combinaciones de los
 mismos.

En una realización, al sujeto se le diagnostica pericarditis idiopática recurrente refractaria.

En una realización, el sujeto es resistente a la colchicina, dependiente de corticosteroides, intolerante a los
 corticosteroides, refractario a los corticosteroides y combinaciones de los mismos.

50 En una realización, el sujeto es un sujeto sintomático con pericarditis idiopática recurrente con un nivel elevado
 de un marcador de inflamación sistémica, donde el nivel de CRP es ≥ 1 mg/dL; o es un sujeto sintomático con
 pericarditis idiopática recurrente con niveles no elevados de un marcador inflamatorio y con inflamación
 pericárdica presente utilizando una técnica de diagnóstico por imágenes; siendo el sujeto resistente o
 intolerante a los NSAID, corticosteroides y/o colchicina; o un sujeto con pericarditis dependiente de NSAID,
 corticosteroides y/o colchicina pero que no experimenta síntomas que cumplirían con los criterios de
 55 diagnóstico para un brote de pericarditis.

La administración de rilonacept puede dar como resultado un nivel de CRP reducido seleccionado entre menos
 de aproximadamente 2 mg/dL, menos de aproximadamente 1.5 mg/dL, menos de aproximadamente 1 mg/dL,

menos de aproximadamente 0.8 mg/dL, menos de aproximadamente 0.6 mg/dL, menos de aproximadamente 0.5 mg/dL, menos de aproximadamente 0.4 mg/dL, menos de aproximadamente 0.3 mg/dL, menos de aproximadamente 0.2 mg/dL o menos de aproximadamente 0.1 mg/dL en el sujeto. El nivel de CRP reducido puede ser inferior a aproximadamente 1 mg/dL. El nivel de CRP reducido puede variar entre aproximadamente 0.3-1 mg/dL. El nivel de CRP reducido puede ser inferior a 0.3 mg/dL.

El nivel de CRP puede reducirse a menos de 1 mg/dL en 2 semanas, en 1 semana, en 6 días, en 5 días, en 4 días, en 3 días, en 2 días o en 1 día desde la primera administración de rilonacept. El nivel de CRP puede reducirse a menos de 1 mg/dL en una semana desde la primera administración de rilonacept. El nivel de CRP puede mantenerse por debajo de 1 mg/dL durante más de aproximadamente 2 semanas, más de aproximadamente 4 semanas, más de aproximadamente 1 mes, más de aproximadamente 2 meses, más de aproximadamente 3 meses, más de aproximadamente 4 meses, más de aproximadamente 5 meses, más de aproximadamente 6 meses, más de aproximadamente 7 meses, más de aproximadamente 8 meses, más de aproximadamente 10 meses o más de aproximadamente 1 año. El nivel de CRP puede mantenerse a menos de 1 mg/dL durante más de aproximadamente 2 semanas, más de aproximadamente 4 semanas, más de aproximadamente 1 mes, más de aproximadamente 2 meses, más de aproximadamente 3 meses, más de aproximadamente 4 meses, más de aproximadamente 5 meses, más de aproximadamente 6 meses, más de aproximadamente 7 meses, más de aproximadamente 8 meses, más de aproximadamente 10 meses o más de aproximadamente 1 año, mientras el paciente continúa recibiendo una dosis terapéutica de rilonacept en un intervalo de administración y durante un Período de Tratamiento de acuerdo con la invención. El nivel de CRP puede mantenerse a menos de 1 mg/dL durante los períodos indicados anteriormente mientras el sujeto recibe rilonacept en ausencia de cualquier terapia concurrente.

El nivel de CRP puede reducirse a menos de 0.3 mg/dL en 3 semanas siguientes a la primera administración de rilonacept. El nivel de CRP puede mantenerse por debajo de 0.3 mg/dL durante más de aproximadamente 1 semana, más de aproximadamente 2 semanas, más de aproximadamente 3 semanas, más de aproximadamente 1 mes, más de aproximadamente 2 meses, más de aproximadamente 3 meses, más de aproximadamente 4 meses, más de aproximadamente 5 meses, más de aproximadamente 6 meses, más de aproximadamente 8 meses o más de aproximadamente 1 año. El nivel de CRP puede mantenerse a menos de 0.3 mg/dL durante los períodos indicados anteriormente mientras el sujeto continúa recibiendo una dosis terapéutica de rilonacept en un intervalo de administración y durante un Período de Tratamiento de acuerdo con la invención. El nivel de CRP puede mantenerse por debajo de 0.3 mg/dL durante los períodos indicados anteriormente mientras el sujeto reciba rilonacept en ausencia de cualquier terapia concurrente.

La administración de rilonacept puede resultar en una reducción de la puntuación de la NRS a 2 o menos.

La puntuación de la NRS puede reducirse a 2 o menos en 3 semanas, en 2 semanas o en 1 semana desde la primera administración de rilonacept.

La puntuación de la NRS puede mantenerse en 2 o menos durante más de aproximadamente 1 semana, más de aproximadamente 2 semanas, más de aproximadamente 3 semanas, más de aproximadamente 1 mes, más de aproximadamente 2 meses, más de aproximadamente 3 meses, más de aproximadamente 4 meses, más de aproximadamente 5 meses, más de aproximadamente 6 meses, más de aproximadamente 8 meses o más de aproximadamente 1 año. El nivel de la NRS puede mantenerse en 2 o menos durante los períodos indicados anteriormente mientras el paciente continúa recibiendo una dosis terapéutica de rilonacept en un intervalo de administración y durante un Período de Tratamiento de acuerdo con la invención. El nivel de la NRS puede mantenerse en 2 o menos durante los períodos indicados anteriormente mientras el sujeto recibe rilonacept en ausencia de cualquier terapia concurrente.

El rilonacept puede resultar en una puntuación de la NRS reducida de 1 o menos.

La puntuación de la NRS puede reducirse a 1 o menos en 5 semanas, en 4 semanas, en 3 semanas, en 2 semanas o en 1 semana desde la primera administración de rilonacept en un intervalo de administración y Período de Tratamiento de acuerdo con la invención.

La puntuación de la NRS puede mantenerse en 1 o menos durante más de aproximadamente 1 semana, más de aproximadamente 2 semanas, más de aproximadamente 3 semanas, más de aproximadamente 1 mes, más de aproximadamente 2 meses, más de aproximadamente 3 meses, más de aproximadamente 4 meses, más de aproximadamente 5 meses, más de aproximadamente 6 meses, más de aproximadamente 8 meses o más de aproximadamente 1 año. El nivel de la NRS puede mantenerse en 1 o menos durante los períodos indicados anteriormente mientras el sujeto recibe rilonacept en un intervalo de administración y durante un Período de Tratamiento de acuerdo con la invención. El nivel de la NRS puede mantenerse en 1 o menos durante los períodos indicados anteriormente mientras el sujeto recibe rilonacept en ausencia de cualquier terapia concurrente.

ES 3 023 044 T3

La administración de riloncept puede resultar en una disminución del derrame pericárdico en comparación con el nivel de derrame pericárdico inicial medido en el sujeto antes del tratamiento. La administración de riloncept puede resultar en ausencia de derrame pericárdico.

5 La disminución o ausencia del derrame pericárdico puede mantenerse durante más de aproximadamente 2 semanas, más de aproximadamente 4 semanas, más de aproximadamente 1 mes, más de aproximadamente 2 meses, más de aproximadamente 3 meses, más de aproximadamente 4 meses, más de aproximadamente 5 meses, más de aproximadamente 6 meses, más de aproximadamente 8 meses o más de aproximadamente 1 año. La disminución o ausencia del derrame pericárdico puede mantenerse durante el período indicado anteriormente, mientras el sujeto continúa recibiendo una dosis terapéutica de riloncept en un intervalo de administración y durante un Período de Tratamiento de acuerdo con la invención. La disminución o ausencia del derrame pericárdico puede mantenerse durante el período indicado anteriormente, mientras el sujeto reciba riloncept en ausencia de cualquier terapia concurrente.

10 La administración de riloncept puede resultar en una mejor conductividad eléctrica cardíaca en el sujeto, determinada mediante ECG en comparación con el control. En algunas realizaciones, la conductividad eléctrica cardíaca mejorada de acuerdo con lo determinado por el ECG comprende una reducción de la elevación del segmento ST y/o una reducción de la depresión del segmento SR.

15 La administración de riloncept puede dar como resultado una conductividad eléctrica cardíaca normalizada en el sujeto de acuerdo con lo determinado mediante una evaluación de ECG.

20 La administración de riloncept puede resultar en una mejora del derrame cardíaco en el sujeto, de acuerdo con lo determinado mediante una evaluación ecocardiográfica (ECHO) en comparación con el control.

La administración de riloncept puede dar como resultado una función cardíaca normalizada en el sujeto de acuerdo con lo determinado mediante una evaluación ECHO.

25 Un parámetro cardíaco mejorado o normalizado puede mantenerse durante más de aproximadamente 2 semanas, más de aproximadamente 4 semanas, más de aproximadamente 1 mes, más de aproximadamente 2 meses, más de aproximadamente 3 meses, más de aproximadamente 4 meses, más de aproximadamente 5 meses, más de aproximadamente 6 meses, más de aproximadamente 8 meses o más de 1 año. Por ejemplo, el parámetro cardíaco normalizado puede mantenerse durante el período indicado anteriormente mientras el sujeto recibe riloncept en un intervalo de administración y durante un Período de Tratamiento de acuerdo con la invención. El parámetro cardíaco normalizado puede mantenerse durante el período indicado anteriormente mientras el sujeto recibe riloncept en ausencia de cualquier terapia concurrente.

30 La administración de riloncept puede dar como resultado puntuaciones de QoL mejoradas en el sujeto en comparación con las puntuaciones de QoL iniciales determinadas en el sujeto antes del tratamiento. El control puede ser indicativo de la QoL cuando un sujeto que padece la enfermedad recibe una terapia estándar, en ausencia de la administración de riloncept.

35 En algunas realizaciones, las puntuaciones de QoL mejoradas comprenden una o más evaluaciones seleccionadas entre: Impresión Global del paciente sobre la Gravedad de la Pericarditis (PGIPS); Evaluación Global del médico sobre la Actividad de la Pericarditis (PGA-PA); Encuesta de Salud Abreviada de 36 ítems (SF-36); EuroQoL-5D de 5 niveles (EQ-5D-5L) e Índice de Gravedad del Insomnio (ISI).

40 En algunas realizaciones, las puntuaciones de QoL mejoradas comprenden un ISI reducido indicativo de insomnio clínicamente insignificante que tiene un valor de puntuación inferior a 7 en la escala de Likert de 5 puntos.

45 En algunas realizaciones, las puntuaciones de QoL mejoradas se mantienen durante más de 2 semanas, más de 3 semanas, más de 1 mes, más de 2 meses, más de 3 meses, más de 4 meses, más de 5 meses, más de 6 meses, más de 8 meses o más de 1 año a partir de la fecha de la primera administración. En algunas realizaciones, las puntuaciones de QoL mejoradas se mantienen durante los períodos indicados anteriormente mientras el sujeto recibe riloncept. En algunas realizaciones, las puntuaciones de QoL mejoradas se mantienen durante los períodos indicados anteriormente mientras el sujeto recibe riloncept en ausencia de cualquier terapia concurrente.

50 La administración de riloncept puede resultar en un período de supervivencia libre de recurrencia del sujeto en ausencia de otros medicamentos de atención estándar (SOC). El período sin recurrencia puede ser de al menos un mes, al menos cinco semanas, al menos seis semanas, al menos siete semanas, al menos ocho semanas, al menos tres meses, al menos cuatro meses, al menos cinco meses, al menos seis meses o al menos un año.

55 El Período de Tratamiento con riloncept puede durar 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas o 10 semanas. El Período de Tratamiento puede durar 2 meses,

3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses o 1 año. El Período de Tratamiento puede durar más de 1 año.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos son sólo para fines ilustrativos y no limitativos.

- 5 La Figura 1A-I describe los niveles en suero de CRP y el dolor en unidades de NRS en nueve pacientes, designados como Sujetos A-I respectivamente, después de recibir una dosis de carga de 320 mg de rilonacept el día 0, seguida de 160 mg una vez a la semana. El eje X muestra los días después del tratamiento. Los sujetos A-I fueron incluidos en el Grupo 1. Los respectivos tratamientos concurrentes y su duración se designan gráficamente debajo del eje X.
- 10 La Figura 2A-B representa los niveles en suero de CRP y el dolor en unidades de NRS en un sujeto A y un sujeto B respectivamente después de recibir una dosis de carga de 320 mg de rilonacept el día 0, seguida de 160 mg una vez a la semana. El eje X muestra los días después del tratamiento. El sujeto A y el sujeto B en esta figura estaban inscritos en el Grupo 2. Los respectivos tratamientos concurrentes y su duración se designan gráficamente debajo del eje X.
- 15 La Figura 3A-C representa los niveles de CRP en suero y el dolor en unidades de NRS en un sujeto A y un sujeto C después de recibir una dosis de carga de 320 mg de rilonacept el día 0, seguida de 160 mg una vez a la semana. El eje X muestra los días después del tratamiento. Los sujetos A-C en esta figura fueron inscritos en el Grupo 3. Los respectivos tratamientos concurrentes y su duración se designan gráficamente debajo del eje X.
- 20 La Figura 4 muestra una representación gráfica del protocolo de estudio para la eficacia a largo plazo de rilonacept en sujetos con pericarditis recurrente. CS = corticosteroide; EOS = fin del estudio; LTE = extensión a largo plazo; NSAID = fármaco antiinflamatorio no esteroideo; RI = administración; RW = suspensión en forma aleatoria; SC = vía subcutánea; TP = periodo de tratamiento. a. La primera dosis administrada es una dosis de carga de IL1R-FcFP. En sujetos adultos ≥ 18 años, se administran 320 mg en 2 dosis SC de 160 mg. En sujetos pediátricos ≥ 12 y < 18 años, se administran 4.4 mg/kg en 2 dosis SC de 2.2 mg/kg. Tras la dosis de carga, se administrará IL1R-FcFP en dosis SC de 160 mg (adultos) o 2.2 mg/kg (sujetos pediátricos) una vez a la semana.
- 25 b. La duración del tratamiento dependerá de cuándo se inscriba al sujeto en relación con el final de RW. c. La dosis para adultos es de 160 mg SC una vez a la semana. La dosis pediátrica es de 2.2 mg/kg SC una vez por semana. Nota: La figura no está dibujada a escala.
- 30 Definiciones

Para que la presente invención se comprenda más fácilmente, a continuación, se definen primero ciertos términos. A lo largo de la memoria descriptiva se establecen definiciones adicionales para los siguientes y otros términos.

- 35 *Aminoácido*: Tal como se utiliza en este documento, el término "aminoácido", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que pueda incorporarse a una cadena polipeptídica. Un aminoácido puede tener la estructura general $H_2N-C(H)(R)-COOH$. Un aminoácido puede ser un aminoácido que se encuentra de forma natural. Un aminoácido puede ser un aminoácido sintético; un aminoácido puede ser un D-aminoácido o un L-aminoácido. "Aminoácido estándar" se refiere a cualquiera de los veinte L-aminoácidos estándar que se encuentran comúnmente en los péptidos naturales. "Aminoácido no estándar" se refiere a cualquier aminoácido, distinto de los aminoácidos estándar, independientemente de si se prepara sintéticamente o se obtiene de una fuente natural. Tal como se utiliza en el presente documento, "aminoácido sintético" abarca aminoácidos modificados químicamente, incluidos, entre otros, sales, derivados de aminoácidos (tal como amidas) y/o sustituciones. Los aminoácidos, incluidos los aminoácidos carboxilo y/o amino-terminales en los péptidos, pueden modificarse mediante metilación, amidación, acetilación, grupos protectores y/o sustitución con otros grupos químicos que pueden cambiar la vida media circulante del péptido sin afectar negativamente su actividad. Los aminoácidos pueden participar en un enlace disulfuro. Los aminoácidos pueden comprender una o más modificaciones postraduccionales, como la asociación con una o más entidades químicas (e.g., grupos metilo, grupos acetato, grupos acetilo, grupos fosfato, fracciones formilo, grupos isoprenoides, grupos sulfato, fracciones de polietilenglicol, fracciones lipídicas, fracciones de carbohidratos, fracciones de biotina, etc.). El término "aminoácido" se utiliza indistintamente con "residuo de aminoácido" y puede referirse a un aminoácido libre y/o a un residuo de aminoácido de un péptido. Del contexto en el que se utiliza el término se desprenderá si se refiere a un aminoácido libre o a un residuo de un péptido.

- 55 *Mejoría*: Tal como se utiliza en el presente documento, el término "mejoría" se refiere a la prevención, reducción o paliación de un estado, o a la mejora del estado de un sujeto. La mejoría incluye, pero no requiere, la recuperación completa o la prevención completa de una enfermedad. La mejoría puede incluir el aumento de los niveles de la proteína relevante o de su actividad que es deficiente en los tejidos enfermos relevantes. La mejoría puede incluir la disminución de los niveles de proteína relevante o de su actividad que está patológicamente elevada en los tejidos de la enfermedad relevante.

- Aproximadamente o alrededor de: Tal como se utiliza en este documento, el término "aproximadamente" o "alrededor de", aplicado a uno o más valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia establecido. El término "aproximadamente" o "alrededor de" puede referirse a un intervalo de valores que caen dentro del 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o menos en cualquier dirección (mayor que o menor que) del valor de referencia establecido a menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto (excepto cuando dicho número exceda el 100 % de un valor posible).
- Administración: Tal como se utiliza en el presente documento, el término "administración" abarca tanto la administración local como la sistémica.
- Vida media: Tal como se utiliza en este documento, el término "vida media" es el tiempo necesario para que una cantidad, como la concentración o actividad de un ácido nucleico o una proteína, caiga a la mitad de su valor medido al comienzo de un período de tiempo.
- Mejorar, aumentar o reducir: Tal como se utilizan en este documento, los términos "mejorar", "aumentar" o "reducir", o equivalentes gramaticales, indican valores que son relativos a una medición de referencia, tal como una medición en el mismo individuo antes del inicio del tratamiento descrito en este documento.
- Identidad sustancial: La frase "identidad sustancial" se utiliza en este documento para referirse a una comparación entre secuencias de aminoácidos o de ácidos nucleicos. Como podrán apreciar aquellos con conocimientos ordinarios en la materia, generalmente se considera que dos secuencias son "sustancialmente idénticas" si contienen residuos idénticos en posiciones correspondientes. Como es bien sabido en esta técnica, las secuencias de aminoácidos o de ácidos nucleicos pueden compararse utilizando cualquiera de una variedad de algoritmos, incluidos los disponibles en programas informáticos comerciales como BLAST para secuencias de nucleótidos y BLASTP, BLAST con huecos y PSI-BLAST para secuencias de aminoácidos. Se describen ejemplos de programas de este tipo en Altschul, et al, Basic local alignment search tool, J Mol. Biol., 215(3): 403-410, 1990; Altschul, et al, Methods in Enzymology; Altschul et al, Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402, 1997; Baxevanis et al, Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins, Wiley, 1998; y Misener, et al, (eds.), Bioinformatics Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology, Vol. 132), Humana Press, 1999. Además de identificar secuencias idénticas, los programas mencionados anteriormente suelen proporcionar una indicación del grado de identidad. Se puede considerar que dos secuencias son sustancialmente idénticas si al menos el 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de sus residuos correspondientes son idénticos en un tramo relevante de residuos. El tramo relevante puede ser una secuencia completa. El tramo relevante puede tener al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 o más residuos.
- Adecuado para administración subcutánea: Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "adecuado para administración subcutánea" o "formulación para administración subcutánea" en relación con las composiciones farmacéuticas generalmente se refiere a las propiedades de estabilidad, viscosidad, tolerabilidad y solubilidad de dichas composiciones, así como a la capacidad de dichas composiciones para administrar una cantidad eficaz de anticuerpo contenido en ellas al sitio de administración objetivo.
- Paciente: Tal como se utiliza en este documento, el término "paciente" se refiere a cualquier organismo al que se puede administrar una composición proporcionada, e.g., para fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes típicos incluyen animales (e.g., mamíferos como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y/o humanos). Un paciente puede ser un ser humano. Un ser humano incluye formas prenatales y postnatales.
- Farmacéuticamente aceptable: El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en este documento, se refiere a sustancias que, dentro del alcance del criterio médico sólido, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.
- Recurrencia: Tal como se utiliza en este documento, el término "recurrencia" se define como la recurrencia del dolor típico de la pericarditis asociado con evidencia objetiva de apoyo de pericarditis. A menudo, "recurrencia" se utiliza indistintamente con "brote" y "recaída". La recurrencia de la pericarditis suele estar indicada por uno o más de los siguientes factores: un aumento del nivel de CRP de ≥ 1 mg/dL en sangre periférica; o un aumento del dolor, determinado en una escala NRS de ≥ 4 ; o aparición de derrame pericárdico; un roce pericárdico; o fiebre o cualquier otra indicación sintomática de la enfermedad pericárdica.
- Sujeto: Tal como se utiliza en este documento, el término "sujeto" puede referirse a un ser humano o a cualquier animal no humano (e.g., ratón, rata, conejo, perro, gato, ganado vacuno, cerdo, oveja, caballo o primate). Un ser humano incluye formas prenatales y postnatales. Un sujeto es típicamente un ser humano. Un sujeto puede ser un paciente, lo que puede referirse a un ser humano que se presenta a un proveedor médico para recibir

un diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. El término "sujeto" se utiliza en este documento indistintamente con "individuo" o "paciente". Un sujeto puede padecer o ser susceptible a una enfermedad o trastorno, pero puede o no presentar síntomas de la enfermedad o trastorno.

5 Sustancialmente: Tal como se utiliza en este documento, el término "sustancialmente" se refiere a la condición cualitativa de exhibir una extensión o grado total o casi total de una característica o propiedad de interés. Una persona con conocimientos medios en las artes biológicas comprenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez, o nunca, llegan a su finalización y/o proceden a su completitud o logran o evitan un resultado absoluto. Por lo tanto, en este documento se utiliza el término "sustancialmente" para captar la posible falta de integridad inherente a muchos fenómenos biológicos y químicos.

10 Distribución o administración sistémica: Tal como se utilizan en este documento, los términos "distribución sistémica", "administración sistémica" o equivalente gramatical se refieren a un mecanismo o enfoque de administración o distribución que afecta a todo el cuerpo o a un organismo completo. Normalmente, la distribución o administración sistémica se logra a través del sistema circulatorio del cuerpo, por ejemplo, el torrente sanguíneo. En comparación con la definición de "distribución o administración local".

15 Tejidos diana: Tal como se utiliza en este documento, el término "tejidos diana" se refiere a cualquier tejido que esté afectado por una enfermedad o trastorno a tratar. Los tejidos diana pueden incluir aquellos tejidos que presentan una patología, un síntoma o una característica asociada a la enfermedad.

20 Cantidad terapéuticamente eficaz: Como se utiliza en este documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente terapéutico significa una cantidad que es suficiente, cuando se administra a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o condición, para tratar, diagnosticar, prevenir y/o retrasar la aparición del(de los) síntoma(s) de la enfermedad, trastorno y/o condición. Los expertos en la materia comprenderán que una cantidad terapéuticamente eficaz normalmente se administra a través de un régimen de dosificación que comprende al menos una dosis unitaria.

25 Tratamiento: Tal como se utiliza en este documento, el término "tratar", "tratamiento" o "que trata" se refiere a cualquier método utilizado para aliviar, mejorar, mitigar, inhibir, prevenir, retrasar la aparición, reducir la gravedad y/o reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o condición en particular, de forma parcial o total. Se puede administrar un tratamiento a un sujeto que no presenta signos de una enfermedad y/o presenta sólo signos tempranos de la enfermedad con el fin de disminuir el riesgo de desarrollar una patología asociada con la enfermedad.

30 Descripción detallada

La presente invención proporciona riloncept para su uso en un método de tratamiento de la pericarditis idiopática recurrente en un sujeto de 18 años de edad o más, que comprende administrar al sujeto una dosis de carga inicial de riloncept que se administra como dos inyecciones de 160 mg cada una y una o más dosis de mantenimiento de 160 mg de riloncept por semana para mejorar, estabilizar o reducir uno o más síntomas de pericarditis idiopática recurrente en relación con un control, en donde el control es indicativo de uno o más síntomas de pericarditis idiopática recurrente en el sujeto antes del tratamiento.

En las siguientes secciones se describen en detalle diversos aspectos de la invención. Cada sección puede aplicarse a cualquier aspecto de la invención. El uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario.

Pericarditis

40 La pericarditis es la hinchazón e irritación del pericardio, la delgada membrana con forma de saco que rodea el corazón. La pericarditis a menudo provoca dolor en el pecho y, a veces, otros síntomas. El dolor agudo en el pecho asociado con la pericarditis ocurre cuando las capas irritadas del pericardio se frotan entre sí. Los signos y síntomas de la pericarditis pueden incluir algunos o todos los siguientes: dolor agudo y punzante en el pecho, en el centro o el lado izquierdo del pecho, que generalmente es más intenso al respirar o al inclinarse; dificultad para respirar al inclinarse; palpitaciones del corazón; fiebre baja; una sensación general de debilidad, fatiga o malestar; tos; e hinchazón abdominal o de piernas.

50 La pericarditis representa el 5 % de las visitas al servicio de urgencias por dolor torácico en ausencia de infarto de miocardio (Khandaker et. al., Mayo Clin Proc. 2010; 85: 572-593). En el 80 % de los casos en los países desarrollados, la causa de la pericarditis es posviral o "idiopática", es decir, no puede atribuirse a una afección específica (Imazio et al, Circulation. 2010; 121:916–928; Zayas et al, Am J Cardiol. 1995; 75:378-382). El diagnóstico se basa en la presencia de dolor torácico típico (que mejora al sentarse e inclinarse hacia adelante) junto con fiebre, roce pericárdico, cambios electrocardiográficos (ECG), derrame pericárdico o marcadores elevados de inflamación (recuento de glóbulos blancos [WBC], proteína C reactiva [CRP] o velocidad de sedimentación globular [ESR]) (Imazio, Revista Española de Cardiología. 2014; 67(5):345-348). Las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pericárdicas definen un episodio de pericarditis como la presencia de al menos 2 de los 4 criterios siguientes: dolor torácico pericárdico, roces pericárdicos, nueva elevación generalizada del segmento ST o depresión del

- PR en el ECG y derrame pericárdico (nuevo o que empeora). Las elevaciones de los marcadores de inflamación (es decir, CRP, ESR y WBD) o la evidencia de inflamación pericárdica mediante una técnica de diagnóstico por imágenes (e.g., imágenes de resonancia magnética [MRI]) se utilizan como hallazgos de apoyo (Adler et al, Eur Heart J. 2015 Nov 7; 36(42):2921-64). La pericarditis recurrente es una complicación común de la pericarditis aguda y afecta al 20-30 % de los pacientes (Imazio, Revista Española de Cardiología. 2014; 67(5):345-348). Se caracteriza por la recurrencia de los signos y síntomas de la pericarditis después de un intervalo libre de síntomas de al menos 4-6 semanas (Adler et al, Eur Heart J. 2015 Nov 7; 36(42):2921-64). La patogenia subyacente de la pericarditis recurrente idiopática (RIP) aún no está clara, aunque se cree que los mecanismos inmunomediados desempeñan un papel clave en la patogenia (Imazio et al, American Journal of Cardiology, 2005; 96(5):736-739). Un creciente conjunto de evidencias sugiere que estas respuestas inmunes consisten en procesos patógenos autoinmunes y autoinflamatorios (Cantarini et al, Autoimmunity Reviews 2015; 14:90-97; Doria et al, Autoimmunity Reviews 2012; 12:22-30). La presencia de citocinas proinflamatorias en el líquido pericárdico de pacientes con RIP brinda apoyo directo a una etiopatogenia tanto autoinmune como autoinflamatoria (Pankuwait et al, 2000).
- Los tratamientos actualmente disponibles para la pericarditis incluyen medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAID), colchicina y glucocorticoides (Lilly, 2013). La aspirina y otros NSAID son el tratamiento de primera línea. Otros NSAID de uso común son el ibuprofeno, celecoxib, diclofenaco, diflunisal, indometacina, por nombrar algunos. Dado que a menudo se requieren dosis altas, se debe considerar una terapia de protección gástrica. La colchicina es otro tratamiento fundamental para la RIP y se usa comúnmente con NSAID, pero un subconjunto de pacientes presenta síntomas refractarios y efectos secundarios gastrointestinales significativos, incluida diarrea grave, lo que lleva a la interrupción del tratamiento por intolerancia. Los glucocorticoides deben prescribirse sólo a pacientes con pericarditis idiopática que son refractarios o intolerantes al tratamiento con NSAID más colchicina, debido a los efectos secundarios asociados con la terapia con corticosteroides a largo plazo y debido a una alta tasa de recaída cuando se reduce o se interrumpe el corticosteroide (Maisch et al, Eur Heart J. 2004; 25:587-610; Imazio et al, Circulation. 2005; 112:2012-2016; Lotrionte et al, Am Heart J. 2010; 160:662-670), particularmente en ausencia de tratamiento con colchicina. Los pacientes con síntomas refractarios pueden ser particularmente difíciles de tratar, y se han utilizado múltiples medicamentos inmunosupresores sin obtener un beneficio consistente (Baskar et al, Cardiol Res Pract. 2016; 2016:7840724).
- La causa de la pericarditis suele ser difícil de determinar. En la mayoría de los casos, los médicos no pueden determinar la causa (idiopática) o sospechan una infección viral. Aunque la patogenia subyacente de la pericarditis recurrente idiopática (RIP) (a veces utilizada indistintamente con pericarditis idiopática recurrente) sigue sin estar clara, se cree que los mecanismos inmunomediados desempeñan un papel clave en la patogenia (Imazio et al., 2005; 96(5):736-739). Un creciente conjunto de evidencias sugiere que estas respuestas inmunes consisten en procesos patógenos autoinmunes y autoinflamatorios (Cantarini et al., Autoimmunity Reviews 2015; 14:90-97; Doria et al., Autoimmunity Reviews 2012; 12:22-30). La presencia de citocinas proinflamatorias en el líquido pericárdico de pacientes con RIP brinda apoyo directo a una etiopatogenia tanto autoinmune como autoinflamatoria (Pankuwait et al., 2000).
- La interleucina-1 (IL-1) es una citocina clave que impulsa la fisiopatología de muchos procesos inflamatorios. Está implicada como factor causal en varias enfermedades inflamatorias humanas. Aunque el mecanismo patogénico de la enfermedad autoinflamatoria no se entiende completamente, hay un creciente conjunto de evidencia de que la IL-1 puede ser un impulsor principal de la sintomatología y que el direccionamiento de esta citocina puede brindar beneficios importantes (Hoffman & Patel, Arthritis and Rheum. 2004 Feb; 50(2): 345-349). De hecho, un estudio sobre anakinra una vez al día (KINERET®), una forma recombinante del antagonista del receptor de IL-1 humano (IL-1RA), mostró efectos prometedores en pacientes con RIP cuando la colchicina falló y se desarrolló dependencia (o intolerancia) a los corticosteroides, con normalización de la proteína C reactiva (CRP) con una media de 7.1 días en 21 pacientes tratados consecutivamente (Brucato et al, JAMA. 2016 Nov 8; 316(18):1906-1912; Lazaros et al, J Cardiovasc Med 2016; 17(4):256-62). Sin embargo, anakinra es una inyección que se administra una vez al día y se sabe que causa una reacción en el lugar de la inyección, entre otros efectos adversos. Por lo tanto, rilonacept, con un perfil de producto mejorado que brinda una o más entre conveniencia para el paciente; menor incomodidad durante el tratamiento; retiro o disminución gradual eficaz de las terapias con NSAID, colchicina y/o corticosteroides; y una frecuencia de dosificación que facilita un régimen de disminución gradual seguro y eficaz prescrito por un médico, que antagoniza la unión de IL-1 α e IL-1 β y previene su interacción con los receptores de la superficie celular de IL-1, brinda una oportunidad terapéutica para el tratamiento de la pericarditis idiopática recurrente.
- Existen varios métodos diferentes para evaluar los síntomas de la pericarditis. Uno o más síntomas de pericarditis pueden evaluarse mediante una Escala de Calificación Numérica (NRS) para evaluar el dolor de la pericarditis. La puntuación de la NRS es una evaluación autoinformada del nivel de dolor que experimenta un paciente en una escala de 0 a 10. En esta escala NRS de 11 puntos, una puntuación de 0 se interpreta como ausencia de dolor y una puntuación de 10 es el dolor más intenso. También se pueden evaluar uno o más signos de pericarditis mediante un ecocardiograma. Uno o más signos de pericarditis que pueden evaluarse mediante un ecocardiograma incluyen el derrame pericárdico. Uno o más signos de pericarditis pueden evaluarse mediante un electrocardiograma (ECG). Uno o más signos de pericarditis evaluados mediante un

ECG pueden incluir elevación generalizada del segmento ST y/o depresión del segmento PR. Uno o más signos de pericarditis pueden incluir fiebre y/o roce pericárdico. Uno o más signos y/o síntomas de pericarditis pueden evaluarse mediante imágenes de resonancia magnética cardíaca. Se pueden evaluar uno o más signos de pericarditis midiendo los niveles en sangre de proteína C reactiva (CRP). La medición de los niveles en sangre de CRP puede comprender la medición de los niveles en sangre de CRP en varios puntos de tiempo después de administrar una dosis de carga inicial de rilonacept, en donde se realiza una regresión lineal para determinar el cambio de los niveles de CRP desde el valor inicial, el cambio de los niveles de CRP desde el valor inicial ajustado por el efecto placebo y/o la pendiente de los niveles en sangre de CRP a lo largo del tiempo. Un nivel de CRP superior a 1 mg/dL puede considerarse positivo para inflamación. Uno o más síntomas de pericarditis pueden evaluarse mediante un Cuestionario de Calidad de Vida (QoL).

Tratamiento

La invención proporciona rilonacept para su uso en un método de tratamiento de pericarditis idiopática recurrente en un sujeto de 18 años de edad o más, que comprende administrar al sujeto una dosis de carga inicial de rilonacept que se administra como dos inyecciones de 160 mg cada una y una o más dosis de mantenimiento de 160 mg de rilonacept por semana para mejorar, estabilizar o reducir uno o más síntomas de pericarditis idiopática recurrente en relación con un control, en donde el control es indicativo de uno o más síntomas de pericarditis idiopática recurrente en el sujeto antes del tratamiento. Los términos "tratar" o "tratamiento", tal como se utilizan en este documento, se refieren a la mejora de uno o más síntomas asociados con la enfermedad, la prevención o el retraso de la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad y/o la disminución de la gravedad o frecuencia de uno o más síntomas de la enfermedad.

El sujeto puede tener pericarditis idiopática recurrente refractaria. El sujeto por tratar podrá seleccionarse entre:

- (i) un sujeto sintomático con pericarditis idiopática recurrente con un nivel elevado de un marcador de inflamación sistémica (e.g., CRP \geq 1 mg/dL);
- (ii) un sujeto sintomático con pericarditis idiopática recurrente con niveles no elevados de un marcador inflamatorio (e.g., CRP <1 mg/dL) y con inflamación pericárdica presente mediante una técnica de diagnóstico por imágenes (e.g., MRI);
- (iii) el sujeto de (i) o (ii), cuando el sujeto sea resistente o intolerante a los NSAID, corticosteroides y/o colchicina; y
- (iv) un sujeto con pericarditis idiopática dependiente de NSAID, corticosteroides y/o colchicina que no presenta síntomas que cumplirían los criterios de diagnóstico de una recurrencia de pericarditis.

En ciertas realizaciones, el sujeto al que se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de rilonacept puede ser tratado con medicamentos concomitantes, tales como NSAID, colchicina o corticosteroides, y combinaciones de los mismos, y opcionalmente retirado de uno o más de dichos medicamentos concomitantes después del tratamiento con rilonacept. Por lo general, los NSAID ejemplares incluyen, entre otros, ibuprofeno, aspirina, indometacina, celecoxib, diclofenaco. Los corticosteroides ejemplares incluyen prednisona, cortisona, metilprednisolona y otros.

En ciertas realizaciones, el sujeto al que se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de rilonacept de acuerdo con la invención también puede ser tratado con medicamentos concomitantes, tales como NSAID, colchicina o corticosteroides, y combinaciones de los mismos, y opcionalmente retirado de uno o más de dichos medicamentos concomitantes después del tratamiento con rilonacept.

La administración de rilonacept puede resultar en una disminución estadísticamente significativa en una Escala de Calificación Numérica (NRS) para la evaluación del dolor de la pericarditis. La administración de rilonacept puede resultar en un cambio estadísticamente significativo en un criterio de valoración compuesto que incluye dos o más de los siguientes: NRS, niveles en sangre de CRP, ECHO, roce pericárdico, ECG, WBD, ESR y RM.

En algunas realizaciones, la etapa de administración comprende la administración subcutánea. En algunas realizaciones, la administración subcutánea se realiza mediante inyección subcutánea. En algunas realizaciones, la administración subcutánea se realiza a través de una bomba subcutánea. En algunas realizaciones, la inyección subcutánea de rilonacept se puede realizar en la parte superior del brazo, la superficie anterior del muslo, la porción inferior del abdomen, la parte superior de la espalda o la zona superior del glúteo. En algunas realizaciones, se rota el sitio de inyección.

Uno o más síntomas de pericarditis en un sujeto antes del tratamiento pueden comprender un valor de CRP igual o mayor a 1 mg/dL. El sujeto ha tenido al menos un episodio recurrente de pericarditis. El sujeto pudo haber tenido al menos dos episodios recurrentes de pericarditis. El sujeto puede haber tenido al menos tres episodios recurrentes de pericarditis. Un episodio recurrente puede definirse como al menos 1 día con dolor de pericarditis con una medición de dolor de pericarditis \geq 4 en la Escala de Calificación Numérica (NRS) de 11 puntos y/o un nivel de proteína C reactiva (CRP) \geq 1 mg/dL. Pueden presentarse dolor de pericarditis \geq 4 y CRP

≥1 mg/dL el mismo día. Es posible que el dolor de pericarditis ≥4 y la CRP ≥1 mg/dL no estén presentes el mismo día. El sujeto en tratamiento puede tener al menos un episodio recurrente dentro de los 7 días previos a la primera administración. Alternativamente, el sujeto puede tener un episodio sintomático continuo de pericarditis.

5 Dosificación

La dosis inicial de carga es de 320 mg. La dosis inicial de carga se administra en dos inyecciones de 160 mg. La dosis de mantenimiento es de 160 mg. Esta dosis se administra semanalmente.

10 En algunas realizaciones, se administra una dosis como un volumen menor o igual a 2.0 mL por cada inyección subcutánea. En algunas realizaciones, una dosis se administra como un volumen menor o igual a 1.8 mL. En algunas realizaciones, una dosis se administra como un volumen menor o igual a 1.6 mL. En algunas realizaciones, una dosis se administra como un volumen menor o igual a 1.4 mL. En algunas realizaciones, una dosis se administra como un volumen menor o igual a 1.2 mL. En algunas realizaciones, una dosis se administra como un volumen menor o igual a 1.0 mL. En algunas realizaciones, una dosis se administra como un volumen menor o igual a 0.8 mL. En algunas realizaciones, una dosis se administra como un volumen menor o igual a 0.6 mL.

15 Periodo de tratamiento

20 El Período de Tratamiento de la pericarditis con rilonacept puede variar en duración. En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento con rilonacept dura más de 1 semana. En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento con rilonacept dura 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas o 10 semanas. En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento dura 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses o 18 meses. En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento dura más de 18 meses. En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento dura 2 años.

25 En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento es de al menos un mes. En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento es de al menos dos meses. En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento es de al menos tres meses. En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento es de al menos seis meses. En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento es de al menos nueve meses. En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento es de al menos un año. En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento es de al menos dos años. En algunas realizaciones, el Período de Tratamiento continúa durante toda la vida del sujeto.

30 Farmacocinética y farmacodinamia

35 La evaluación de los perfiles de concentración con respecto al tiempo de rilonacept en el suero de sujetos con pericarditis se puede evaluar directamente midiendo los perfiles de concentración con respecto al tiempo de rilonacept sistémico en suero. Normalmente, los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de rilonacept se evalúan tomando muestras de sangre de los sujetos tratados periódicamente. Las siguientes abreviaturas estándar se utilizan para representar los parámetros farmacocinéticos asociados.

$C_{m\acute{a}x}$ concentración máxima

$t_{m\acute{a}x}$ tiempo hasta la concentración máxima

40 AUC_{0-t} área bajo la curva de concentración con respecto al tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta la última concentración medible, calculada utilizando la regla trapezoidal lineal para concentraciones crecientes y la regla logarítmica para concentraciones decrecientes

$AUC_{0-\infty}$ AUC desde el tiempo cero hasta el infinito calculado utilizando la fórmula:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

donde C_t es la última concentración medible y λ_z es la constante de tasa de eliminación terminal aparente

45 λ_z constante de tasa de eliminación terminal aparente, donde λ_z es la magnitud de la pendiente de la regresión lineal del perfil de concentración logarítmica versus tiempo durante la fase terminal

$t_{1/2}$ vida media de eliminación terminal aparente (siempre que sea posible),

dónde

$$t_{1/2} = \log \text{ natural } (\ln)(2)/\lambda_z$$

CL eliminación

Vd Volumen de distribución (sólo dosis IV)

Vd/F Volumen de distribución aparente (solo dosis SC)

5 Normalmente, en el análisis PK se utilizan los tiempos reales de recolección de muestras de sangre en relación con el inicio de la administración de rilonacept. Por ejemplo, las muestras de sangre normalmente se recogen, por ejemplo, dentro de los 15 o 30 minutos antes de la administración de rilonacept (línea base previa a la inyección o tiempo 0) y a intervalos periódicos después de la administración, e.g., horas 1, 4, 8 o 12, o días 1 (24 horas), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 38, 45, 52, 60, 70 o 90 días, después de la administración. Las muestras de sangre pueden recolectarse antes del momento de administración.

10 Se pueden utilizar varios métodos para medir la concentración de rilonacept en suero. Como ejemplo no limitativo, se utilizan métodos de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

15 Los parámetros farmacocinéticos pueden evaluarse en cualquier etapa durante el tratamiento, por ejemplo, el día 1, día 2, día 3, día 4, día 5, día 6, semana 1, semana 2, semana 3, semana 4, semana 5, semana 6, semana 7, semana 8, semana 9, semana 10, semana 11, semana 12, semana 13, semana 14, semana 15, semana 16, semana 17, semana 18, semana 19, semana 20, semana 21, semana 22, semana 23, semana 24 o más tarde. En algunas realizaciones, los parámetros farmacocinéticos pueden evaluarse en el mes 1, mes 2, mes 3, mes 4, mes 5, mes 6, mes 7, mes 8, mes 9, mes 10, mes 11, mes 12, mes 13, mes 14, mes 15, mes 16, mes 17, mes 18, mes 19, mes 20, mes 21, mes 22, mes 23, mes 24 o más tarde durante el tratamiento.

Evaluación de la eficacia

20 La eficacia del tratamiento con rilonacept se puede determinar midiendo la inflamación, como por ejemplo midiendo el nivel de CRP en sangre periférica. La administración de rilonacept puede resultar en una reducción del nivel de CRP en comparación con el nivel observado antes de la administración. El nivel de CRP puede reducirse a 2 mg/dL o menos, 1.5 mg/dL o menos, 1 mg/dL o menos, 0.8 mg/dL o menos, 0.6 mg/dL o menos, 0.5 mg/dL o menos, 0.4 mg/dL o menos, 0.3 mg/dL o menos, 0.2 mg/dL o menos, 0.1 mg/dL o menos en el sujeto. La reducción del nivel de CRP puede observarse en 2 semanas siguientes a la primera administración.

25 El nivel de CRP puede mantenerse en 2 mg/dL o menos durante más de 2 semanas. El nivel de CRP puede mantenerse en 2 mg/dL o menos durante más de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses o durante más de 1 año. El nivel de CRP puede mantenerse en 1 mg/dL o menos durante más de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses o durante más de 1 año. El nivel de CRP puede mantenerse en 1 mg/dL o menos

30 durante el período indicado, mientras el paciente continúa recibiendo una dosis terapéutica de rilonacept. El nivel de CRP puede mantenerse a menos de 1 mg/dL durante los períodos indicados anteriormente mientras el sujeto recibe rilonacept en ausencia de cualquier terapia concurrente.

35 La eficacia del tratamiento con rilonacept puede determinarse mediante la evaluación del dolor en el sujeto, por ejemplo, mediante la determinación de una puntuación de la NRS de 11 puntos. La administración de rilonacept puede resultar en una reducción de la puntuación de la NRS en comparación con la puntuación observada antes de la administración. Una puntuación de la NRS de 3 o menos puede interpretarse como dolor leve o nulo. Una reducción en la puntuación de la NRS a un valor de 2 o menos después de la administración de rilonacept desde una puntuación más alta observada antes de la administración puede considerarse una mejora de la enfermedad en el paciente. La puntuación de la NRS puede reducirse a 2 o menos en 2 semanas

40 posteriores a la primera administración. La puntuación de la NRS puede reducirse a 1 o menos. La puntuación de la NRS puede mantenerse en 2 o menos durante más de 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses o durante más de 1 año. El sujeto puede permanecer sin dolor durante todo el período de extensión del estudio. La puntuación de la NRS puede mantenerse en 2 o menos mientras el paciente continúa recibiendo una dosis terapéutica de rilonacept en un

45 intervalo de administración y durante un Período de Tratamiento. La puntuación de la NRS puede mantenerse en 2 o menos mientras el paciente continúe recibiendo una dosis terapéutica de rilonacept en ausencia de cualquier terapia concurrente.

50 La administración de rilonacept puede producir una mejora de los parámetros cardíacos de acuerdo con lo indicado por las mediciones del ECG. Una reducción de la elevación del segmento ST y/o una reducción de la depresión después de la administración de rilonacept puede considerarse una mejora del parámetro cardíaco.

La administración de rilonacept puede producir una mejoría del derrame cardíaco determinada mediante ecocardiografía (ECHO).

La administración de rilonacept puede producir una mejora de los parámetros cardíacos determinados mediante tomografía computarizada.

55 La administración de rilonacept puede producir una mejora de los parámetros cardíacos determinados mediante imágenes de resonancia magnética cardíaca (MRI).

La administración de rilonacept puede dar como resultado una reducción exitosa de los esteroides y otras terapias concurrentes, mientras el sujeto continúa recibiendo rilonacept en un intervalo de administración y durante un Período de Tratamiento de acuerdo con la invención. La administración de rilonacept puede dar como resultado la suspensión gradual de los esteroides y/u otras terapias concurrentes del sujeto a partir de aproximadamente 4 semanas, o 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 14 semanas, 16 semanas, 18 semanas, 20 semanas, 22 semanas o 24 semanas después de la primera administración, mientras que el sujeto continúa recibiendo rilonacept en un intervalo de administración y durante un Período de Tratamiento de acuerdo con la invención. La administración de rilonacept puede dar como resultado una reducción exitosa de esteroides y/u otras terapias concurrentes que dure al menos dos semanas. La administración de rilonacept puede dar como resultado una reducción exitosa de los esteroides y otras terapias concurrentes que dure al menos tres semanas. La administración de rilonacept puede dar como resultado una reducción exitosa de los esteroides y otras terapias concurrentes que dure al menos cuatro semanas. La administración de rilonacept puede dar como resultado una reducción exitosa de los esteroides y otras terapias concurrentes que dure al menos cinco semanas. La administración de rilonacept puede dar como resultado una reducción exitosa de los esteroides y otras terapias concurrentes que dure al menos seis semanas, siete semanas, ocho semanas, nueve semanas, diez semanas, once semanas, doce semanas, trece semanas, catorce semanas, quince semanas, dieciséis semanas, diecisiete semanas, dieciocho semanas, diecinueve semanas, veinte semanas, veintiuna semanas, veintidós semanas, veintitrés semanas o veinticuatro semanas. La administración de rilonacept puede dar como resultado una reducción exitosa de los esteroides y otras terapias concurrentes que dure al menos 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses o 1 año. La administración de rilonacept puede dar como resultado una reducción exitosa de los esteroides y otras terapias concurrentes durante más de un año. La administración de rilonacept puede dar como resultado que el sujeto esté libre de esteroides y otras terapias concurrentes durante más de 1 año. El sujeto puede continuar recibiendo rilonacept en una dosis terapéutica y en un intervalo de administración de acuerdo con la invención. El sujeto puede continuar recibiendo rilonacept sin ninguna terapia concurrente.

La administración de rilonacept puede resultar en una mejora de las puntuaciones de QoL. Normalmente, las puntuaciones de QoL comprenden una o más evaluaciones seleccionadas entre: Impresión Global del paciente sobre la Gravedad de la Pericarditis (PGIPS); Evaluación Global del médico sobre la Actividad de la Pericarditis (PGA-PA); Encuesta de Salud Abreviada de 36 ítems (SF-36); EuroQoL-5D de 5 niveles (EQ-5D-5L) e Índice de Gravedad del Insomnio (ISI).

La eficacia del tratamiento con rilonacept puede determinarse mediante la Impresión Global del Paciente sobre la Gravedad de la Pericarditis (PGIPS) y/o la Evaluación Global del Médico sobre la Actividad de la Pericarditis (PGA-PA). La PGIPS es una medida de Resultado Informado por el Paciente (PRO) de un solo ítem que evalúa la impresión del sujeto sobre la gravedad general de los síntomas de pericarditis en el momento en que se administra el cuestionario, utilizando una escala de calificación de 7 puntos que va desde ausente (sin síntomas de pericarditis recurrentes) a muy grave (los síntomas de pericarditis recurrentes no se pueden ignorar). La PGA-PA es una medida de resultado de un solo ítem informada por el médico que los investigadores utilizan para evaluar su impresión de la actividad general de la pericarditis del paciente en el momento en que se completa la evaluación, utilizando una escala de calificación de 7 puntos que va desde ausente a muy grave.

La eficacia del tratamiento con rilonacept puede determinarse mediante un EuroQoL-5D de 5 niveles (EQ-5D-5L) (información adicional en: www.euroqol.org). El EQ-5D-5L es un instrumento estandarizado desarrollado por el Grupo EuroQol como medida de la calidad debida relacionada con la salud que puede utilizarse para evaluar una amplia gama de condiciones y tratamientos de salud. El EQ-5D-5L incluye un sistema descriptivo y la VAS de EQ. El sistema descriptivo comprende 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. La escala de calificación registra la salud autoevaluada del sujeto en una Escala Visual Analógica (VAS) vertical. Las puntuaciones en estas 5 dimensiones se pueden presentar como un perfil de salud o se pueden convertir en un único número de índice de resumen (utilidad) que refleje la preferibilidad en comparación con otros perfiles de salud (euroqol.org/eq-5d-instruments).

El EQ-5D-5L se puede recolectar en sujetos ≥ 18 años o más.

La administración de rilonacept puede resultar en una mejora del índice de gravedad del insomnio (ISI). El ISI es un cuestionario de autoinforme de 7 ítems que evalúa la naturaleza, la gravedad y el impacto del insomnio. El período de recuerdo habitual son las "últimas 2 semanas" y las dimensiones evaluadas son la gravedad del inicio del sueño, el mantenimiento del sueño, los problemas para despertarse temprano por la mañana, la insatisfacción del sueño, la interferencia de las dificultades del sueño con el funcionamiento diurno, la notoriedad de los problemas del sueño por parte de otros y la angustia causada por las dificultades del sueño. Se utiliza una escala Likert de 5 puntos para calificar cada ítem (e.g., 0 = ningún problema; 4 = problema muy grave), lo que arroja una puntuación total que va de 0 a 28. La puntuación total se interpreta de la siguiente manera: sin insomnio clínicamente significativo (0-7); insomnio subumbral (8-14); insomnio clínico (moderado) (15-21); e insomnio clínico (grave) (22-28). Morin et al., Sleep. 2011; 34(5):601-608. El ISI se podrá recolectar en sujetos ≥ 18 años o más. El ISI en un sujeto después de la administración de rilonacept puede mejorar a

menos de 14, o entre 8-14, o menos de 7. La administración de rilonacept puede dar como resultado un ISI menor o igual a 7 en el sujeto tratado.

5 La administración de rilonacept puede resultar en una reducción del riesgo de recurrencia de pericarditis de menos del 50 %, menos del 40 %, menos del 30 %, menos del 20 %, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 2 %, o menos del 1 % o menos del 0.5 % o menos del 0.25 % o menos del 0.1 % de acuerdo con el análisis estadístico de la población de pacientes tratados con rilonacept.

10 La eficacia del tratamiento con rilonacept puede determinarse por un período libre de recurrencias durante o después del tratamiento. Un período de supervivencia sin recurrencia generalmente significa que el sujeto no experimenta un episodio o aparición de uno o más síntomas de pericarditis o un brote de inflamación durante el período. Una recurrencia o un brote de pericarditis generalmente se indica por uno o más de los siguientes:
 15 un aumento en el nivel de CRP de ≥ 1 mg/dL en sangre periférica; o un aumento del dolor, determinado en una escala NRS de ≥ 4 ; o aparición de derrame pericárdico (e.g., determinado por ECG o ECHO); un roce pericárdico; o fiebre o cualquier otra indicación sintomática de la enfermedad pericárdica (e.g., determinada por PGIPS, PGA-PA, SF-36, EQ-5D-5L o ISI). Un sujeto puede continuar recibiendo una dosis terapéutica de rilonacept en un intervalo administrativo y durante un Período de Tratamiento durante el período libre de recurrencia. Es posible retirarle al sujeto gradualmente el tratamiento con rilonacept durante el período libre de recurrencia.

20 La eficacia del tratamiento con rilonacept puede determinarse por el período de tiempo de supervivencia sin recurrencia (por ejemplo, días hasta el brote). El período de supervivencia sin recurrencia puede ser de al menos 30 días, 40 días, 50 días, 60 días, 70 días, 80 días o 90 días desde la primera administración de rilonacept. El período de supervivencia sin recurrencia puede ser de al menos 91 días, 92 días, 93 días, 94 días, 95 días, 96 días, 97 días, 98 días, 99 días, 100 días desde la primera administración de rilonacept. El período de supervivencia sin recurrencia puede ser de al menos 105 días, o al menos 110 días, o al menos 115 días, o al menos 120 días, o al menos 130 días, o al menos 140 días, o al menos 150 días. El período de supervivencia sin recurrencia puede ser de al menos 200 días o más, mientras se recibe rilonacept en un intervalo de administración (es decir, dosis semanales) y durante un Período de Tratamiento de acuerdo con la invención.

30 El período de supervivencia sin recurrencia puede ser de al menos 30 días, 40 días, 50 días, 60 días, 70 días o al menos 80 días desde la suspensión de un analgésico o NSAID, mientras se recibe una dosis semanal de rilonacept. El período de supervivencia sin recurrencia desde la suspensión del NSAID puede ser de al menos 81 días, 82 días, 83 días, 84 días, 85 días, 86 días, 87 días, 88 días, 89 días, 90 días, 91 días, 92 días, 93 días, 94 días, 95 días, 96 días, 97 días, 98 días, 99 días, 100 días, 110 días, 120 días, 130 días, 140 días, 150 días, 160 días, 170 días, 180 días, 190 días o 200 días o más, mientras se recibe rilonacept en un intervalo de administración y durante un Período de Tratamiento de acuerdo con la invención.

35 El período de supervivencia libre de recurrencia puede ser de al menos 50 días desde la suspensión de un corticosteroide, mientras se recibe una dosis semanal de rilonacept. El período de supervivencia sin brotes a partir de la suspensión del NSAID puede ser de al menos 55 días, 60 días, 65 días, 70 días, 75 días, 80 días, 85 días, 90 días, 95 días, 100 días, 110 días, 120 días, 130 días, 140 días, 150 días, 160 días, 170 días, 180 días, 190 días o 200 días o más, mientras se recibe rilonacept en un intervalo de administración (es decir, dosis semanales) y durante un Período de Tratamiento de acuerdo con la invención.

Efectos adversos

45 Los efectos adversos relacionados con el tratamiento de la pericarditis pueden incluir reacción en el lugar de la inyección, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, sinusitis, artralgia, síntomas similares a los de la gripe, dolor abdominal, pirexia, herpes, elevación de las transaminasas, neuropatía óptica isquémica y nasofaringitis.

50 La administración de rilonacept puede no producir efectos adversos graves en el sujeto. La administración de rilonacept puede no producir uno o más de los siguientes síntomas: reacción en el lugar de la inyección, empeoramiento de la artritis reumatoide, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, sinusitis, neuropatía óptica isquémica, artralgia, síntomas similares a los de la gripe, dolor abdominal, pirexia, herpes, elevación de las transaminasas y nasofaringitis.

Las diversas evaluaciones de seguridad pueden incluir la monitorización farmacocinética y farmacodinámica, que incluye, entre otras cosas: examen físico, medición de signos vitales, monitorización de eventos adversos (AE), monitorización de radiografías de tórax y detección de signos de tuberculosis.

Proteína de fusión del receptor de interleucina-1 (IL-1) con Fc

55 La invención se refiere a una proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc, concretamente rilonacept. Rilonacept bloquea la señalización de IL-1 actuando como un receptor señuelo soluble que se une a IL-1 α e IL-1 β (es decir, una trampa de IL-1) y evita su interacción con los receptores de la superficie celular de IL-1. La

porción Fc de rilonacept comprende dominios de CH2 y CH3 derivados de una IgG1 humana. Rilonacept comprende los dominios extracelulares de IL-1R tipo 1 y la proteína accesoria IL-1R (IL-1RAcP). Dos proteínas de fusión idénticas que comprenden los dominios extracelulares de IL1R Tipo 1 e IL-1RAcP y una porción Fc de IgG1 humana están unidas covalentemente mediante enlaces disulfuro en la región Fc para formar un homodímero.

5

Secuencia de rilonacept

SERCDDWGLDTMRQIQVFEDEPARIKCPLFEHFLKFNYSTAHSAGLTLI
 WYWTRQDRDLEEPINFRLPENRISKEKDVLWFRPTLLNDTGNYTCMLRNTTYCSKV
 AFPLEV VQKDSCFN SPMKLPVHKLYIEYGIQRITCPNVDGYFPSSVKPTITWYMGCY
 KIQNFNNVIPEGMNL SFLIALISNNGNYTCVV TYPENGRTFHLTRTLTVKVVGSPKNA
 VPPVIHSPNDHV VYEKEPGEELLIPCTVYFSFLMDSRNEVWWTIDGKKPDDITIDVTI
 NESISHSRTEDETRTQILSIKKVTSEDLKRSYVCHARSAKGEVAKAAKV KQKVPAPR
 YTVEKCKEREK IILVSSANEIDVRPCPLNPNEHKGTITWYKDDSKTPVSTEQASRIHQ
 HKEKLWFPVAKVEDSGHYCVVRNSSYCLRIKISAKFVENEPNLCYNAQAIFKQKLP
 VAGDGGLVCPYMEFFKNENNELPKLQWYKDCKPLLLDNHFSGVKDRLIVMNVAE
 KHRGNYTCHASYTYLGKQYPITRVIEFITLEENKPTRPVIVSPANETMEVDLGSQIQLI
 CNVTGQLSDIAYWKWNGSVIDEDDPVLGEDYYSVENPANKRRSTLITVLNISEIESRF
 YKHPFTCFAKNTHGIDAAYIQLIYPVTNSGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
 TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
 LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
 VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1)

Secuencia de rilonacept con secuencia señal en el extremo N

MVLLWCVVSLYFYGILQSDASERCDDWGLDTMRQIQVFEDEPARIKC
 PLFEHFLKFNYSTAHSAGLTLI WYWTRQDRDLEEPINFRLPENRISKEKDVLWFRPTL
 LNDTGNYTCMLRNTTYCSKVAFPLEV VQKDSCFN SPMKLPVHKLYIEYGIQRITCPN
 VDGYPSSVKPTITWYMGCYKIQNFNNVIPEGMNL SFLIALISNNGNYTCVV TYPENGR
 RTFHLTRTLTVKVVGSPKNAVPPVIHSPNDHV VYEKEPGEELLIPCTVYFSFLMDSRN
 EVWWTIDGKKPDDITIDVTINESISHSRTEDETRTQILSIKKVTSEDLKRSYVCHARSA
 KGEVAKAAKV KQKVPAPRYTVEKCKEREK IILVSSANEIDVRPCPLNPNEHKGTIT

WYKDDSKTPVSTEQASRIHQHKEKLWFVPAKVEDSGHYCVVRNSSYCLRIKISAKF
VENEPNLCYNAQAIFKQKLPVAGDGGLVCPYMEFFKNENNELPKLQWYKDCKPLLL
DNIHFSGVKDRLIVMNVAEKHRGNYTCHASYTYLGKQYPITRVIEFITLEENKPTRPV
IVSPANETMEVDLGSQIQLICNVTGQLSDIAYWKWNGSVIDEDDPVLGEDYYSVENP
ANKRRSTLITVLNISEIESRFYKHPFTCFAKNTHGIDAAYIQLIYPVTNSGDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:
2)

Dominio extracelular de la secuencia de aminoácidos de IL-1RAcP

SERCDDWGLDTMRQIQVFEDEPARIKCPLFEHFLKFNSTAHSAAGTLTI
WYWTRQDRDLEEPINFRLPENRISKEKDVLWFRPTLLNDTGNYTCMLRNTTYCSKV
AFPLEVVQKDSCFNPMKLPVHKLYIEYGIQRITCPNVDGYFPSSVKPTITWYMGCY
KIQNFNNVIPEGMNLNFLIALISNNGNYTCVVTYPENGRTFHLTRTLTVKVVGSPKNA
VPPVIHSPNDHVVEKEPGEELLIPCTVYFSFLMDSRNEVWWTIDGKKPDDITIDVTI
NESISHSRTEDETRTQILSIKKVTSEDLKRSYVCHARSAKGEVAKAAKVKQKVPAPR
YTVE (SEQ ID NO: 3)

Dominio extracelular de la secuencia de aminoácidos de IL-1R1

KCKEREEKIILVSSANEIDVRPCPLNPNEHKGTITWYKDDSKTPVSTEQ
ASRIHQHKEKLWFVPAKVEDSGHYCVVRNSSYCLRIKISAKFVENEPNLCYNAQAI
FKQKLPVAGDGGLVCPYMEFFKNENNELPKLQWYKDCKPLLLDNIHFSGVKDRLIV
MNVAEKHRGNYTCHASYTYLGKQYPITRVIEFITLEENKPTRPVIVSPANETMEVDL
GSQIQLICNVTGQLSDIAYWKWNGSVIDEDDPVLGEDYYSVENPANKRRSTLITVLNI
SEIESRFYKHPFTCFAKNTHGIDAAYIQLIYPVTN (SEQ ID NO: 4)

5

Secuencia de aminoácidos de Fc (IgG1)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHED
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 5)

Ejemplos

10 Si bien ciertas realizaciones de la presente invención se han descrito con especificidad de acuerdo con ciertas realizaciones, los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar la invención y no pretenden limitarla.

Ejemplo 1: Tratamiento de la pericarditis con la proteína de fusión del receptor de IL-1 con Fc

El estudio de este ejemplo fue un ensayo clínico de fase II diseñado para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la PK de rilonacept, una proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc, en sujetos con pericarditis. El estudio también incluyó investigaciones exploratorias del efecto de la proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc en las evaluaciones del efecto clínico en pacientes sintomáticos.

5 Rilonacept es una proteína de fusión recombinante que incluye los dominios extracelulares del receptor de citocina IL-1 humano y la porción Fc de la inmunoglobulina G1 humana (IgG1) (SEQ ID NO: 1). Actúa como un receptor señuelo soluble que se une a IL 1 α /IL 1 β y evita su interacción con el receptor de superficie celular de IL 1.

10 El medicamento en estudio (rilonacept o placebo) se suministra en un vial de vidrio de 20 mL de un solo uso que contiene un polvo liofilizado estéril, de color blanco a blanquecino. Cada vial debe reconstituirse con 2.3 mL de agua estéril para inyección (WFI). Se puede extraer un volumen de hasta 2 mL, que está diseñado para administrar hasta 160 mg de rilonacept o hasta 2 mL de placebo solo para inyección SC. La solución resultante es transparente, incolora a amarillo pálido y esencialmente libre de partículas.

15 Cada vial de rilonacept contiene 220 mg de polvo liofilizado de rilonacept. Después de la reconstitución con 2.3 mL de WFI, el vial de rilonacept contiene 80 mg/mL de rilonacept, 40 mM de histidina, 50 mM de arginina, 3.0 % (p/v) de polietilenglicol 3350, 2.0 % (p/v) de sacarosa y 1.0 % (p/v) de glicina a un pH de 6.5. No contiene conservantes.

Diseño del estudio

20 Los sujetos participantes reciben un total de 6 dosis semanales de la proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc. La dosificación se inicia con una dosis de carga de 320 mg administrada por vía subcutánea en dos dosis de 160 mg, seguida de dosis de mantenimiento de 160 mg administradas por vía subcutánea una vez a la semana. Se recopilan datos sobre la mejoría de la pericarditis y la información de seguridad. Si se considera que los sujetos responden al tratamiento, se puede ofrecer la participación en un período de extensión opcional de 18 semanas. Durante la duración del Período de Tratamiento, los NSAID concomitantes y/o colchicina y/o corticosteroides, si están presentes, deben continuarse en los niveles de dosis previos al estudio hasta después de que haya concluido el Período de Tratamiento de 6 dosis; sin embargo, si se determina que una reducción/disminución gradual de la dosis de NSAID, colchicina y/o corticosteroide está indicada médicamente, la dosis de NSAID, colchicina y/o corticosteroide se puede reducir.

30 Se permiten analgésicos opioides, analgésicos no narcóticos (e.g., tramadol) y acetaminofeno como medicamentos de rescate para el control auxiliar del dolor según sea necesario durante el Período de Tratamiento. Aunque se recomienda que los niveles de dosis de NSAID (si están presentes) permanezcan constantes durante el Período de tratamiento activo, la dosis concomitante de NSAID puede aumentarse temporalmente (o iniciarse un NSAID) para el control auxiliar del dolor si se considera necesario. A discreción del investigador, a los "respondedores al tratamiento" (definidos por el investigador como una reducción clínicamente significativa del dolor pericárdico utilizando la NRS de 11 puntos, niveles de CRP normales o casi normales y/o derrame ecocardiográfico ausente o en disminución en la visita de fin del ensayo), se les ofrecerá participar en un Período de extensión (EP) opcional de 18 semanas, en el que se puede continuar la administración semanal de la proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc en la misma dosis que en el Período de tratamiento durante una duración total del tratamiento de hasta 24 semanas. Durante el PE, el investigador puede optar por retirar gradualmente los NSAID concomitantes, la colchicina y/o los corticosteroides de acuerdo con los paradigmas del estándar de atención.

Tratamientos de estudio

45 La proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc se preparó como una formulación liofilizada. Para la administración subcutánea (SC), la proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc se fabricó en una forma farmacéutica que contenía 160 mg por vial. El polvo liofilizado se reconstituyó con 2.3 mL de agua estéril para inyección (WFI) y el medicamento se administró en 2 mL a una concentración de 80 mg/mL. La dosificación se inició con una dosis de carga de 320 mg administrada por vía subcutánea en dos dosis de 160 mg, seguida de dosis de mantenimiento de 160 mg administradas por vía subcutánea una vez a la semana. Después de tratar a un grupo inicial de sujetos, dependiendo del perfil de seguridad observado, así como de la magnitud y velocidad de la respuesta al tratamiento (e.g., si un número informativo de sujetos responde al tratamiento temprano en el Período de tratamiento), los protocolos permiten que la dosis administrada a un grupo posterior de sujetos se reduzca a una dosis de carga de 160 mg (2 x 80 mg) administrada por vía SC, seguida de una dosis de mantenimiento de 80 mg administrada por vía SC una vez a la semana durante 5 semanas adicionales, con el fin de determinar la eficacia con una dosis más baja.

55 Criterios de inclusión de sujetos

Sujetos que han tenido un episodio índice de pericarditis que, de acuerdo con los datos disponibles, cumplieron los criterios para un evento de pericarditis aguda, utilizando las Pautas de la ESC de 2015 para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pericárdicas (Adler et al., European Heart Journal, Volumen 36, Número 42,

- 7 de noviembre de 2015, páginas 2921-2964) como marco de referencia, es decir, cumplió al menos 2 de los 4 criterios siguientes: dolor torácico pericardítico, roces pericárdicos, nueva elevación generalizada del segmento ST o depresión del segmento PR en el ECG y derrame pericárdico (nuevo o empeoramiento). Otros hallazgos de apoyo incluyeron elevaciones de marcadores de inflamación (es decir, CRP, velocidad de sedimentación globular y recuento de glóbulos blancos) o evidencia de inflamación pericárdica mediante una técnica de diagnóstico por imágenes (por ejemplo, MRI).
- Los sujetos también debían haber tenido al menos un episodio recurrente previo de pericarditis, y los sujetos debían tener un episodio sintomático en curso de pericarditis al momento de inscripción en el estudio, ambos basados en la información de diagnóstico disponible. Además, si un sujeto usó NSAID, y/o colchicina y/o corticosteroides (en cualquier combinación), debe haberlos recibido en niveles de dosis estables durante al menos 7 días antes de la dosificación inicial (aunque dosis estables durante al menos 3 días fueron aceptables si no se anticipó que un período más corto de estabilidad alterara los valores iniciales de CRP) con la proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc y se esperaba que el sujeto continuara con estos medicamentos concomitantes en estos niveles de dosis durante la duración del Período de Tratamiento activo.
- El estudio piloto abierto de fase 2 es un estudio de 24 semanas en un total de 40 sujetos, de entre 6 y 75 años, que incluye las siguientes categorías de sujetos con pericarditis recurrente, denominados como los siguientes Grupos:
- Grupo 1 reclutar sujetos sintomáticos con pericarditis idiopática recurrente (RIP) con un marcador elevado de inflamación sistémica (proteína C reactiva [CRP] ≥ 1 mg/dL);
- Grupo 2 reclutar sujetos sintomáticos con RIP con CRP <1 mg/dL que, en opinión del investigador, podría atribuirse a medicamentos concomitantes (e.g., corticosteroides) y con inflamación pericárdica presente en las imágenes de resonancia magnética (MRI) cardiaca, confirmada por el laboratorio central de obtención de imágenes;
- Grupo 3 reclutar sujetos con RIP dependiente de corticosteroides que no presenten síntomas que cumplirían los criterios diagnósticos de un brote de pericarditis;
- Grupo 4 reclutar sujetos sintomáticos con síndrome posterior a una pericardiotomía (PPS) recurrente con un marcador elevado de inflamación sistémica (CRP ≥ 1 mg/dL); y
- Grupo 5 reclutar sujetos con PPS recurrente dependiente de corticosteroides que no presenten síntomas que cumplirían los criterios diagnósticos de un brote de pericarditis.
- Evaluaciones del estudio
- Se recogieron muestras de sangre y se determinaron los niveles de proteína C reactiva (CRP) antes de la inclusión de un sujeto en el estudio y durante el estudio. Algunos sujetos presentaron valores elevados de CRP ≥ 1 mg/dL en el momento de inscripción al estudio. Se evaluaron los cambios de CRP y el tiempo hasta la disminución y resolución de CRP a valores normales ≤ 0.5 mg/dL.
- Durante el estudio también se realizaron las siguientes evaluaciones de Respuesta Clínica.
- Se realizaron ecocardiogramas (ECHO), incluida la evaluación del derrame pericárdico, en la selección (SCV1); en las visitas al Centro de Estudio/Clinica durante el Período de Tratamiento (visita de evaluación de intervalo, que, si corresponde, se realizó durante aproximadamente las semanas 3-4 del Período de Tratamiento y la Visita 7/Fin del Ensayo); en la Visita de Evaluación del Intervalo durante el Período de Extensión EP [si corresponde]; y en la Visita Final del Estudio/Visita 8 (SCV8). El derrame pericárdico se caracterizaba por la acumulación de exceso de líquido en el espacio pericárdico que rodeaba el corazón y era una de las características comunes de la pericarditis. La ecocardiografía es una herramienta sensible y la técnica de obtención de imágenes más utilizada para la detección de derrame y/o engrosamiento pericárdico. Para el análisis de la respuesta al tratamiento en todos los sujetos al final del estudio, todas las imágenes del ECHO fueron evaluadas por un lector central.
- Se realizaron electrocardiogramas (ECG) de doce derivaciones en la selección (SCV1 y SCV2 opcional), en las visitas al Centro de Estudio/Clinica durante el Período de Tratamiento (Visita de Evaluación del Intervalo [si corresponde] y Visita 7/Fin del Ensayo), en la Visita de Evaluación del Intervalo durante el período de extensión (EP) [si corresponde] y en la Visita Final del Estudio/Visita 8. La pericarditis generalmente implica cambios en la actividad electrofisiológica del corazón, lo que produce hallazgos típicos en el ECG, es decir, elevación generalizada del segmento ST o depresión del PR. Los cambios en los hallazgos del ECG ayudan a determinar el estado de pericarditis de un sujeto. Para el análisis de la respuesta al tratamiento en todos los sujetos al final del estudio, todos los trazos del ECG fueron evaluados por un lector central.
- Los signos comunes de pericarditis incluyen fiebre y roce pericárdico. Estos signos de pericarditis se evaluaron mediante la documentación de los signos vitales y los exámenes físicos. Se realizaron exámenes físicos y

5 evaluaciones de signos vitales para detectar signos de pericarditis en la selección (SCV1 y SCV2 opcional), en las visitas al Sitio de Estudio/Clinica durante el Período de Tratamiento (Visita de Evaluación del Intervalo [si corresponde] y Visita 7/Fin del Ensayo), en la Visita de Evaluación del Intervalo durante el EP [si corresponde] y en la Visita Final del Estudio/Visita 8. Cuando correspondía, también se realizó evaluación de signos de pericarditis en visitas no programadas.

10 Los síntomas comunes de la pericarditis incluyen malestar en el pecho (dolor de pericarditis). Se utilizó una Escala de Calificación Numérica (NRS) validada de 11 puntos para medir el nivel de intensidad del dolor de pericarditis (pecho) del sujeto (Mannion et al, Nature Clinical Practice Rheumatology 2007; 3 (11): 610-18). La evaluación se realizó en todas las visitas de estudio en el lugar durante las visitas al Sitio de Estudio/Clinica y como parte de llamadas telefónicas/visitas virtuales durante las visitas ambulatorias/semanas de tratamiento (semanalmente durante el Período de Tratamiento y mensualmente durante el EP).

15 Las MRI cardíacas fueron una evaluación opcional y se pudo realizar al ingreso al estudio (SCV1) y en la visita final del estudio (Visita 8) para evaluar cualquier cambio en la inflamación pericárdica. Para analizar la respuesta al tratamiento en todos los sujetos al final del estudio, todas las imágenes de MRI cardíaca debían evaluarse mediante un lector central.

Se utilizó un Cuestionario de Calidad de Vida validado para evaluar los cambios en el bienestar general del sujeto (Hays et al., Qual Life Res (2009) 18:873-880). La evaluación global del paciente se realizó en la selección (SCV1), en la visita 1 (día 0), al final del Período de Tratamiento (Visita 7/Fin del Ensayo), en la Visita de Evaluación del Intervalo durante el EP y en la Visita Final (Visita 8).

20 Un evento adverso (AE) es cualquier suceso médico adverso que ocurra en un sujeto o sujeto de una investigación clínica al que se le administra un producto farmacéutico. Un AE no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un AE puede ser cualquier signo (incluido un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad desfavorable y/o no deseado asociado temporalmente con el uso de un producto medicinal (en investigación), esté o no relacionado con el producto medicinal (en investigación).

25 Los AE también incluyen: cualquier empeoramiento (es decir, cualquier cambio clínicamente significativo en la frecuencia y/o intensidad) de una condición preexistente que esté asociada temporalmente con el uso de la proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc; hallazgos de laboratorio anormales considerados por el investigador informante como clínicamente significativos; y cualquier evento médico adverso.

30 En este estudio, se capturan elementos individuales de la sintomatología de la pericarditis (incluido el dolor) como un parámetro de eficacia. No es necesario informar el dolor de pericarditis como un AE. Sin embargo, si el sujeto experimenta nuevos síntomas que no habían sido informados previamente en la constelación de síntomas registrados al inicio, estos nuevos síntomas deben informarse como un evento adverso.

35 Los criterios de valoración de eficacia primarios incluyen estimaciones de variabilidad en el sujeto y entre sujetos para la CRP y el instrumento de la NRS de 11 puntos en sujetos sintomáticos con RIP tanto al inicio como durante el tratamiento con la proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc. Los criterios de valoración exploratorios incluyen lo siguiente: evolución temporal de la mejoría en las medidas de la sintomatología de la pericarditis, incluyendo dolor de pericarditis, CRP y/o resolución de anomalías ecocardiográficas y del ECG; respuesta diferencial a diferentes dosis de la proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc (e.g., dosis de mantenimiento de 160 mg u 80 mg); tiempo hasta la normalización de la CRP (≤ 0.5 mg/dL); cambio a lo largo del tiempo en los niveles de RIP; número (porcentaje) de sujetos con normalización de la CRP; cambio a lo largo del tiempo en las evaluaciones de los sujetos sobre el dolor de la pericarditis; explorar los Resultados Informados por el Paciente (PRO), bioquímicos (CRP) y los correlatos de imágenes de la mejoría clínica de la sintomatología de la pericarditis con el fin de desarrollar un criterio de valoración primario compuesto adecuado para ensayos clínicos posteriores en PRI; número (porcentaje) de sujetos con mejoría de la pericarditis (basado en la evaluación del investigador); cambio a lo largo del tiempo en las evaluaciones globales de los sujetos sobre el bienestar general (utilizando el instrumento de QoL); cambio en la inflamación pericárdica evaluada mediante MRI cardíaca; número de sujetos que suspendieron gradualmente los NSAID, la colchicina y/o los corticosteroides al final del PE; tiempo hasta el brote pericárdico, número de pacientes que experimentaron recurrencia de pericarditis y número de recurrencias de pericarditis.

50 **Ejemplo 2:** Reducción de los niveles de CRP y del dolor con la proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc

Este ejemplo demuestra que el ensayo clínico de fase II descrito en el Ejemplo 1 resultó en una eficacia clínicamente significativa, particularmente una reducción clínicamente significativa en los niveles de CRP y el dolor.

55 Específicamente, catorce pacientes (sujetos) con pericarditis fueron tratados con una dosis de carga de 320 mg de proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc (riloncept) inyectada por vía subcutánea el día 0, seguida de una dosis de mantenimiento de 160 mg de riloncept inyectado por vía subcutánea una vez a la semana. Los niveles de CRP y las puntuaciones de dolor (utilizando una Escala de Calificación Numérica (NRS)

de 11 puntos) para estos pacientes se muestran en las Figuras 1A - 3C. Nueve pacientes se incluyeron en el Grupo 1 (sujetos con pericarditis recurrente idiopática sintomática y CRP elevada), y seis pacientes mostraron una reducción en los valores de CRP y NRS (dolor) incluso después de una dosis única del tratamiento, como se muestra en las Figuras 1A-C, E y H-I. En el caso del Sujeto D, no se determinó el nivel de CRP una semana después de la dosis inicial de rilonacept; sin embargo, en la segunda semana de tratamiento, el valor de CRP mostró una marcada reducción en comparación con el valor inicial (Figura 1D). Los sujetos F y G mostraron una reducción en los niveles de CRP como se muestra en las Figuras 1F y 1G. Cada paciente recibía tratamiento previo con medicamentos para el dolor y/o la inflamación en las dosis indicadas en las Figuras 1A-I. Todos los pacientes del Grupo 1 mostraron una tendencia a una reducción persistente del dolor y de los valores de CRP durante los períodos de dosificación posteriores, en comparación con el valor inicial, como se muestra en las Figuras 1A-I. Como se muestra en la Figura 1C, tras 6 semanas de tratamiento con rilonacept, el Sujeto C del Grupo 1 suspendió el ibuprofeno y, tras aproximadamente 8 semanas (55 días) de tratamiento con rilonacept, este sujeto inició una reducción gradual de seis semanas de prednisona. La dosis del sujeto se redujo en 2.5 mg cada dos semanas. El sujeto permaneció asintomático en ausencia de ibuprofeno y durante el período de suspensión gradual de esteroides, mientras continuaba la terapia con rilonacept durante el período de extensión. Como se muestra en la Figura 1C, el sujeto continuó durante los siguientes 77 días sin ibuprofeno ni prednisona, sin presentar brotes ni recurrencias, con un nivel de CRP < 0.5 mg/dL y sin dolor.

Dos pacientes fueron incluidos en el Grupo 2 (sujetos con RIP sintomáticos con CRP <1 mg/dL y con inflamación pericárdica presente en las MRI cardíacas) y mostraron una reducción de la CRP y el dolor incluso después de una dosis única del tratamiento, y continuaron mostrando una tendencia hacia una reducción del dolor y los valores de CRP durante el período de dosificación posterior en comparación con el valor inicial, como se muestra en las Figura 2A y 2B. Estos pacientes estaban siendo tratados con medicamentos previos para el dolor y la inflamación en las dosis indicadas que se muestran en las figuras. Tres pacientes fueron inscritos en el Grupo 3 (sujetos con RIP dependiente de corticosteroides que no experimentaban síntomas que cumplirían los criterios de diagnóstico para un brote de pericarditis), pero fueron evaluados por el investigador como dependientes de corticosteroides, es decir, basándose en la historia previa y la experiencia de que los signos y síntomas de pericarditis regresarían si se retiraban los corticosteroides. Estos pacientes estaban siendo tratados con medicamentos previos para el dolor y la inflamación en las dosis indicadas que se muestran en las Figuras 3A, 3B y 3C. Después de recibir rilonacept (320 mg) el día 0 y antes de la suspensión de las terapias concurrentes, el paciente permaneció asintomático como se observó el día 7. Durante el período de extensión del estudio, el protocolo permite que los sujetos inscritos en el Grupo 3 dejen de tomar los medicamentos concomitantes para la pericarditis, incluidos los esteroides, mientras continúan tomando rilonacept a discreción del médico. Por ejemplo, la Figura 3B muestra que el paciente exhibió un nivel reducido de CRP y una puntuación de la NRS incluso cuando se redujo gradualmente la dosis de prednisona hasta completar la suspensión a los 91 días después de la primera dosis de rilonacept. El sujeto B continuó mostrando un nivel de CRP y una puntuación de la NRS reducidos durante los siguientes 28 días de régimen sin prednisona, como se muestra en la Figura 3B. El sujeto A del grupo 3 optó por abandonar el estudio de extensión al finalizar el Período de Tratamiento base. En la Tabla 1 se informan medidas de resultados adicionales, como presencia de derrame, QoL y cambios en el ECG, adquiridos de los sujetos de los Grupos 1 - 3. Los informes de eventos adversos para estos sujetos se muestran en la Tabla 2.

Doce sujetos tratados con rilonacept informaron algunos eventos adversos (AE) leves (Tabla 2). Ninguna fue grave y ninguno condujo a la interrupción del medicamento en estudio. Los AE notificados con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de la inyección, y todos fueron leves y transitorios. Estos resultados demuestran que la proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc es segura y eficaz para el tratamiento humano.

Tabla 1

Grupo/ Sujeto	Parámetro	SCV1	SCV2	Semana													
				1	2	3	4	5	6	7	10	14	18	22	25		
Grupo 1, Sujeto A	Día de Visita Veniente de Visita	NR*	NR*	Día 0	Día 3 (+/-1)	Día 7 (+/-1)	Día 14 (+/-1)	Día 21 (+/-1)	Día 28 (+/-1)	Día 35 (+/-1)	Día 42 (+/-1)	Día 53 (+/-1)	Día 91 (+/-1)	Día 119 (+/-1)	Día 147 (+/-1)	Día 188 (+/-1)	
	Puntaje de la ECN del Dolor	NR*	NR*	6	NR	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PCR (mg/dL)	NR*	NR*	8,88		0,66	0,6	0,25	0,11	0,08	0,1	0,05	0,07	0,09	0,07	0,09	
	Presencia de Derrame	NR*	NR*	Si							No			No		No	
	Cambios del ECG	NR*	NR*	Depresión del PR							Normal			Normal		Normal	
Qual. Total	31	31	31								42			34		36	
Grupo 1, Sujeto C	Puntaje de la ECN del Dolor	6	6	5	NR	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	PCR (mg/dL)	6,71	4,14	4,68		0,22	0,2	0,5	0,14	1,63	0,06	0,05	NA*	0,1	0,11	0,11	
	Presencia de Derrame	Si	NR*	Si				Si			No			No		NA	
	Cambios del ECG	Normal	Normal	Normal				Normal			Normal			Normal		NA	
	Qual. Total	23	25	25				29			32			27		29	
Grupo 1, Sujeto B	Puntaje de la ECN del Dolor	3	NR*	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PCR (mg/dL)	1,03	NR*	1,06		0,8	0,67	0,46	0,57	0,63	0,51	0,56	0,38	0,7	0,82		
	Presencia de Derrame	No	NR*	No							No					Aún no registrado	
	Cambios del ECG	Normal	NR*	Normal							Normal					Aún no registrado	
	Qual. Total	42	41	41							43						
Grupo 1, Sujeto D	Puntaje de la ECN del Dolor	2	NR*	3	6	0	1	1	1	1	1	0	4	0			
	PCR (mg/dL)	2,71	NR*	2,71	NA*	0,15	0,27	0,24	0,28	0,28	0,28	0,26	0,17	0,11			
	Presencia de Derrame	No	NR*	No							NA					Aún no registrado	
	Cambios del ECG	Normal	NR*	Normal							NA					Aún no registrado	
	Qual. Total	27	27	27							29						

Tabla 1 continuación

	Parámetro			Semana 1	Día 3	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 10	Semana 14	Semana 18	Semana 22	Semana 25
Sujeto	Día de Visita Verana de Visita	SCV1	SCV2	Día 0	Día 3 (+/-1)	Día 7 (+/-1)	Día 14 (+/-1)	Día 21 (+/-1)	Día 28 (+/-1)	Día 35 (+/-1)	Día 42 (+/-5)	Día 63 (+/-1)	Día 91 (+/-1)	Día 119 (+/-1)	Día 147 (+/-1)	Día 168 (+/-1)
Grupo I, Sujeto E	Puntaje de la ECN del Dolor	NR*	NR*	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
	PCR (mg/dl.)	NR*	NR*	0,77*		0,12	0,15	0,11	0,13	0,09	0,12	0,09	0,1			
	Presencia de Derrama	NR*	NR*	No							No					
	Cambios del ECG	NR*	NR*	Depresión del PR							Depresión del PR (*normal)					
Grupo I, Sujeto F	Qual. Total	35	35	35							35					
	Puntaje de la ECN del Dolor	6	NR*	5	3	4	6	3	2	5	4	2	2			
	PCR (mg/dl.)	2,66	NR*	1,66		0,19	0,62	0,33	0,21	0,89	0,42	0,28	0,55			
	Presencia de Derrama	SI	NR*	SI							No			Aún no registrado	Aún no registrado	Aún no registrado
Grupo I, Sujeto G	Cambios del ECG	Elevación del ST	NR*	Elevación del ST							Normal					
	Qual. Total	12	12	12							19					
	Puntaje de la ECN del Dolor	2	NR*	6	8	3	3	0	1	0	0	0	0			
	PCR (mg/dl.)	0,97	NR*	1,22		0,44	0,19	0,24	0,33	0,28	0,26	0,25				
Grupo I, Sujeto H	Presencia de Derrama	No	NR*	No				NA		NA	No		Aún no registrado	Aún no registrado	Aún no registrado	Aún no registrado
	Cambios del ECG	Normal	NR*	Normal				Normal		Normal	Normal					
	Qual. Total	29	29	36						42	42					
	Puntaje de la ECN del Dolor	8	8	8	4	3	2	2								
Grupo I, Sujeto I	PCR (mg/dl.)	9,12	NR*	19,84		NA*	0,15	0,27								
	Presencia de Derrama	NA	NR*	NA												
	Cambios del ECG	Normal	NR*	Elevación del ST												
	Qual. Total	21	21	19												
Grupo I, Sujeto J	Puntaje de la ECN del Dolor	4	NR*	5	0											

Tabla 1 continuación

Sujeto	Parámetro	Día de Visita	Día de Visita	Día de Visita	Semana 1	Día 3	Semana 2	Día 7	Semana 3	Día 14	Semana 4	Día 21	Semana 5	Día 28	Semana 6	Día 35	Semana 7	Día 42	Semana 10	Día 63	Semana 14	Día 91	Semana 18	Día 119	Semana 22	Día 147	Semana 25	Día 168	
																													Verónica de Visita
Grupo 2, Sujeto A	Puntaje de la ECG	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*
	Puntaje de la ECG del Dolor	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*	4	NR*
	PCR (mg/dL)	0.34	NR*	0.33 [†]	NR*	0.14	NR*	0.26	NR*	0.25	NR*	0.31	NR*	0.58	NR*	0.58	NR*	0.58	NR*	0.58	NR*	0.5	NR*	Aún no registrado	Aún no registrado	Aún no registrado	Aún no registrado	Aún no registrado	
	Presencia de Derrame	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	Aún no registrado	Aún no registrado	Aún no registrado	Aún no registrado	Aún no registrado	
Grupo 2, Sujeto B	Cambios del ECG	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*
	Dol. Total	26	NR*	26	NR*	26	NR*	26	NR*	26	NR*	26	NR*	26	NR*	26	NR*	26	NR*	26	NR*	26	NR*	26	NR*	26	NR*	26	NR*
	Puntaje de la ECG del Dolor	NR*	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*
	PCR (mg/dL)	NR*	NR*	0.09	NR*	0.02	NR*	0.04	NR*	0.03	NR*	0.06	NR*	0.03	NR*	0.05	NR*	0.05	NR*	0.05	NR*	0.05	NR*	0.05	NR*	0.05	NR*	0.05	
Grupo 3, Sujeto A	Presencia de Derrame	NR*	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*	No	NR*
	Cambios del ECG	NR*	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	
	Dol. Total	NR*	NR*	33	NR*	33	NR*	33	NR*	33	NR*	33	NR*	33	NR*	33	NR*	33	NR*	33	NR*	33	NR*	33	NR*	33	NR*	33	NR*
	Puntaje de la ECG del Dolor	NR*	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*	2	NR*
Grupo 3, Sujeto B	PCR (mg/dL)	NR*	NR*	0.17	NR*	0.09	NR*	0.16	NR*	0.07	NR*	0.06	NR*	0.06	NR*	0.06	NR*	0.06	NR*	0.06	NR*	0.06	NR*	0.06	NR*	0.06	NR*	0.06	
	Presencia de Derrame	NR*	NR*	SI	NR*	SI	NR*	SI	NR*	SI	NR*	SI	NR*	SI	NR*	SI	NR*	SI	NR*	SI	NR*	SI	NR*	SI	NR*	SI	NR*	SI	
	Cambios del ECG	NR*	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	NR*	Normal	
	Dol. Total	21	NR*	21	NR*	21	NR*	21	NR*	21	NR*	21	NR*	21	NR*	21	NR*	21	NR*	21	NR*	21	NR*	21	NR*	21	NR*	21	NR*
Grupo 3, Sujeto B	Puntaje de la ECG del Dolor	NR*	NR*	1	NR*	1	NR*	1	NR*	1	NR*	1	NR*	1	NR*	1	NR*	1	NR*	1	NR*	1	NR*	1	NR*	1	NR*	1	NR*
	PCR (mg/dL)	NR*	NR*	0.34	NR*	0.18	NR*	0.11	NR*	0.31	NR*	0.13	NR*	0.08	NR*	0.08	NR*	0.10	NR*	0.03	NR*	0.12	NR*	0.06	NR*	0.06	NR*	0.06	

Tabla 1 continuación

Parámetro	Semana 1	Día 3	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 10	Semana 14	Semana 18	Semana 22	Semana 25	
Día de visita Veriana de Vilho	SCV1	SCV2	Día 0 (+/-1)	Día 7 (+/-1)	Día 14 (+/-1)	Día 21 (+/-1)	Día 28 (+/-1)	Día 35 (+/-1)	Día 42 (+/-5)	Día 63 (+/-1)	Día 91 (+/-1)	Día 119 (+/-1)	Día 147 (+/-1)	Día 168 (+/-1)
Presencia de Derrama Cambios del ECG	NR*	NR*	No					No	NCS anormal					
Dol. Total	23	19							27					
Puntaje de la ECN del Dolor	NR*	NR*	0	0	0	0	0	0	0	NA				
PCSR (mg/dl)	NR*	NR*	0.16	0.08	0.07	0.1	0.07	0.27	0.32	0.08				
Presencia de Derrama	NR*	NR*	No			No		No						
Cambios del ECG	NR*	NR*	NCS anormal			Normal		Normal						
Dol. Total	39	38				40			37					

■■■■■ = No requerido por protocolo
 ■■■■■ = No participa en la extensión
 NA* = Recogido, no disponible en el momento del corte de datos (19 de septiembre de 2018)
 NR* = La muestra del laboratorio del sujeto no se procesó debido a circunstancias inesperadas
 NR* = No requerido según el protocolo antes de la corrección 2.0 del protocolo
 NR* = No es necesario ya que las visitas supervisadas se combinaron con el Día 0 según lo permitido por protocolo
 † = El valor del laboratorio local retirado durante la visita supervisada para la cuantificación del sujeto fue de 1.5 mg/dl. Este valor se retiró el mismo día que el valor del laboratorio central referenciado en la tabla
 †† = Este es el valor del laboratorio local. El valor del laboratorio central retirado durante la visita supervisada fue de 7.36 mg/dl. Este valor se retiró el mismo día que el valor del laboratorio local referenciado en la tabla

ES 3 023 044 T3

Tabla 2

ID del sujeto	Término informado para evento adverso	Gravedad	Severidad	Relación con el fármaco en estudio	Medidas adoptadas sobre el fármaco en estudio	Resultado del evento adverso
Grupo 1 Sujeto B	Enrojecimiento del ISR	Leve	No	Posiblemente relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto B	Calidez del ISR	Leve	No	Posiblemente relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto E	Dolor de cabeza	Leve	No	No relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto E	Vértigo	Leve	No	Posiblemente relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto E	Dolor de muela	Leve	No	No relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto F	RT Ojo seco	Leve	No	No relacionado	Ninguna	No recuperado/ No resuelto
Grupo 1 Sujeto D	Enrojecimiento del lugar de aplicación	Leve	No	No relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto D	Hematomas en el lugar de aplicación	Leve	No	No relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto A	Acidez	Leve	No	Probablemente no relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto A	Resfriado común	Leve	No	Probablemente no relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto A	Reacción en el lugar de la inyección	Leve	No	Relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto A	Empeoramiento de las pruebas de función hepática elevadas**	Leve	No	Posiblemente relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto A	HDL elevado	Leve	No	Relacionado	Ninguna	No recuperado/ No resuelto
Grupo 1 Sujeto A	CK elevada	Leve	No	Probablemente no relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto

ES 3 023 044 T3

Grupo 1 Sujeto A	Malestar intermitente en el pecho	Leve	No	Posiblemente relacionado	Ninguna	No recuperado/ Resuelto
Grupo 3 Sujeto A	Dolor en el lugar de la inyección	Leve	No	Relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 3 Sujeto A	Dolor con inspiración	Leve	No	No relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 3 Sujeto A	Tos seca	Leve	No	Probablemente no relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 3 Sujeto A	Dolor muscular en la mano	Leve	No	Probablemente no relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 3 Sujeto A	Dificultad para respirar que empeora al estar acostado	Leve	No	Posiblemente relacionado	Ninguna	No recuperado/ No resuelto
Grupo 3 Sujeto A	Empeoramiento de las enzimas hepáticas elevadas*	Leve	No	No relacionado	Ninguna	No recuperado/ No resuelto
Grupo 3 Sujeto B	Dificultad para respirar	Leve	No	Posiblemente relacionado	Ninguna	No recuperado/ No resuelto
Grupo 3 Sujeto B	Fatiga	Leve	No	Probablemente no relacionado	Ninguna	No recuperado/ No resuelto
Grupo 3 Sujeto B	Empeoramiento de los síntomas de pericarditis	Leve	No	Posiblemente relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 3 Sujeto B	Reacción en el lugar de la inyección	Leve	No	Relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 3 Sujeto B	Colesterol elevado	Leve	No	Relacionado	Ninguna	No recuperado/ No resuelto
Grupo 3 Sujeto B	Dolor bilateral en el hombro	Leve	No	Probablemente no relacionado	Ninguna	No recuperado/ No resuelto
Grupo 3 Sujeto C	Reacción en el lugar de la inyección	Leve	No	Relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto C	Dolor en el lugar de la inyección	Leve	No	Relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto

Grupo 1 Sujeto C	Espasmos musculares intermitentes en ambos muslos	Leve	No	Posiblemente relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto C	Hemorroides	Leve	No	No relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto C	Náuseas	Leve	No	No relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto C	Frío	Leve	No	Posiblemente relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 2 Sujeto A	Enrojecimiento en el lugar de la inyección	Leve	No	Relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto G	Dolor torácico atípico	Moderado	Sí	Probablemente no relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto G	Moretones en el lugar de la inyección	Leve	No	Relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto G	Celulitis de la extremidad inferior derecha	Leve	No	Probablemente no relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto G	Dolor en el pecho	Leve	No	No relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto
Grupo 1 Sujeto H	Diarrea	Leve	No	Probablemente no relacionado	Ninguna	Recuperado/ Resuelto

Ejemplo 3. Eficacia a largo plazo de la proteína de fusión del receptor de interleucina-1 con Fc en sujetos con pericarditis recurrente

5 Se ha diseñado un estudio de fase III, doble ciego, controlado con placebo, en forma aleatoria y con extensión abierta, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con rilonacept en sujetos con pericarditis recurrente. El criterio de valoración principal es el tiempo transcurrido hasta la recurrencia de la pericarditis, definido como el tiempo transcurrido desde la asignación aleatoria hasta la fecha de la primera recurrencia de la pericarditis en cada sujeto. Sólo la recurrencia de pericarditis confirmada por CEC se considerará como un evento para el análisis primario. El análisis primario de este estudio se encuentra en la última (22°) recurrencia de pericarditis que fue confirmada por el CEC y todos los sujetos en el período de RW fueron tratados durante 24 semanas. 10 Los sujetos que no hayan tenido una recurrencia de pericarditis adjudicada serán censurados el día de la última evaluación disponible antes del corte de datos.

15 Todos los eventos sospechosos de recurrencia de pericarditis son evaluados formalmente por el Comité de Criterios de Evaluación Clínica (CEC), y solo los eventos que el CEC confirma como recurrencias de pericarditis se utilizan en el análisis del Criterio de Evaluación Primario. Se analizan muchos otros puntos finales en varias etapas del estudio, como se describe en las siguientes secciones. La descripción general del estudio se muestra en la Figura 4.

20 Los sujetos elegibles para el estudio son sujetos con pericarditis recurrente que no tienen pericarditis secundaria a condiciones prohibidas. La población del estudio incluye tanto sujetos adultos ≥ 18 años como sujetos pediátricos ≥ 12 y < 18 años con antecedentes de al menos 2 episodios previos de pericarditis (incluido el primer episodio y 1 recurrencia). La inscripción de sujetos pediátricos está limitada hasta el 20 % de la población del estudio. Para ser elegibles para el estudio, los sujetos deben presentarse en la selección con al menos un tercer episodio de pericarditis, definido como al menos 1 día con una medición del dolor de

pericarditis ≥ 4 en la Escala de Calificación Numérica (NRS) de 11 puntos y un nivel de proteína C reactiva (CRP) ≥ 1 mg/dL dentro de los 7 días previos a la primera administración del fármaco del estudio. No es necesario que el dolor de pericarditis ≥ 4 y la CRP ≥ 1 mg/dL estén presentes el mismo día.

5 Los sujetos incluidos en el estudio pueden estar recibiendo tratamiento concomitante con NSAID y/o colchicina y/o CS oral en cualquier combinación, siempre que las dosis de estos medicamentos hayan sido estables (o no hayan aumentado) durante al menos 3 días antes de la primera administración del fármaco del estudio, y que el investigador no anticipe que los cambios en los medicamentos realizados dentro de este período de tiempo (por ejemplo, uso de NSAID una sola vez) alteren significativamente las evaluaciones de la actividad inicial de la enfermedad.

10 El estudio tiene 5 periodos:

(1) Período de selección, durante el cual se completa la evaluación de las características de la enfermedad, la terapia de base y la evaluación previa al tratamiento (hasta 4 semanas)

15 (2) Período de administración (RI) simple a ciegas (12 semanas), durante las cuales se administra riloncept a ciegas (proteína de fusión del receptor de IL-1 con Fc, IL1RFcFP) SC una vez por semana a todos los sujetos. El período de RI incluye lo siguiente:

- Período de estabilización de 1 semana, durante el cual se administra riloncept a ciegas además de la terapia estándar de atención (SOC) para la pericarditis y se trata el episodio de pericarditis en curso.
- Período de suspensión de 9 semanas, durante el cual se retira gradualmente a los sujetos del tratamiento de base del SOC para la pericarditis, según corresponda, mientras continúa el tratamiento con riloncept a ciegas. Las dosis de corticosteroides (CS), NSAID y colchicina se reducen gradualmente de acuerdo con el protocolo de suspensión gradual del Manual de Farmacia (a los efectos del protocolo, la aspirina se considera un NSAID). En general, las dosis de CS se reducen gradualmente a partir de la semana 1 de RI y se retiran en la semana 10 de RI (durante un total de 9 semanas). Las dosis de NSAID y colchicina se reducen gradualmente a partir de la semana 4 de RI y se retiran en la semana 10 de RI (durante un total de 6 semanas).
- Período de monoterapia de 2 semanas durante el cual los sujetos que han suspendido con éxito el tratamiento de base del SOC para la pericarditis continúan recibiendo riloncept a ciegas.

20 En el período de RI simple a ciegas (los sujetos no conocen el momento de transición del período simple ciego al período doble ciego), los sujetos adultos ≥ 18 años recibirán riloncept como una dosis de carga inicial de 320 mg (2 inyecciones SC de 160 mg cada una) en la visita inicial de RI (2 \times 2 mL), seguida de una dosis SC de 160 mg (2 mL) una vez por semana durante todo el período de RI. Los sujetos pediátricos (≥ 12 y < 18 años) reciben una dosis de carga inicial de riloncept de 4.4 mg/kg (2 inyecciones SC de 2.2 mg/kg cada una) en la visita inicial de RI (máximo 2 \times 2 mL) y luego 2.2 mg/kg (máximo 2 mL) SC una vez por semana durante el período de RI. Los sujetos que suspendieron la medicación de base para la pericarditis y que alcanzan una Respuesta Clínica en la semana 12 de RI, definida como el promedio semanal de la puntuación diaria de dolor por pericarditis ≤ 2.0 en la NRS de 11 puntos dentro de los 7 días anteriores e incluyendo el día de la asignación aleatoria en la semana 12 de RI, y un nivel de CRP ≤ 0.5 mg/dL en la visita inicial de la semana 12 de RI/RW, pasan al período de Retiro Aleatorio (RW) doble ciego controlado con placebo. Los sujetos que no alcanzan una Respuesta Clínica en la semana 12 de RI con monoterapia con riloncept suspenden el fármaco del estudio, pasan a una terapia de pericarditis SOC a discreción del investigador y son monitoreados hasta el final del período de RW.

40 En este período se evalúan los siguientes criterios de valoración secundarios:

- Proporción de sujetos que alcanzaron Respuesta Clínica. La Respuesta Clínica se define como un promedio semanal de dolor diario por pericarditis de ≤ 2.0 en la escala NRS de 11 puntos durante la semana anterior a la asignación aleatoria, Y un nivel de CRP ≤ 0.5 mg/dL en la visita inicial de la semana 12 de RI/RW.
- Tiempo hasta la normalización de la CRP (≤ 0.5 mg/dL)
- Número (porcentaje) de sujetos con normalización de la CRP en la semana 12 de RI
- Cambio respecto del valor inicial en el dolor de pericarditis en la semana 12 de RI
- Cambio desde el valor inicial en el nivel de CRP en la semana 12 de RI
- Resolución de anomalías por ECHO y ECG (sí/no) en la semana 12 de RI
- Porcentaje de días sin dolor o con dolor mínimo

ES 3 023 044 T3

- Número (porcentaje) de sujetos con síntomas de pericarditis ausentes o mínimos de acuerdo con PGIPS
 - Número (porcentaje) de sujetos con actividad de pericarditis ausente o mínima de acuerdo con la PGA-PA
 - Cambio a lo largo del tiempo en la Puntuación del Componente Físico del SF-36
 - Cambio a lo largo del tiempo en la Puntuación del Componente Mental del SF-36
- 5
- Cambio en el EQ-5D-5L
 - Cambio a lo largo del tiempo en la calidad del sueño del sujeto evaluada con el ISI
 - Cambios a lo largo del tiempo en las categorías del ISI
 - Número (porcentaje) de sujetos que dejaron de tomar la medicación de base para la pericarditis en la semana 12 de RI.
- 10
- (3) Período de RW doble ciego controlado con placebo (duración determinada por el evento de recurrencia de pericarditis, con un mínimo de 24 semanas).
- En esta etapa se determina el criterio principal de valoración de eficacia, es decir el tiempo de recurrencia de la pericarditis en cada sujeto. Sólo la recurrencia de pericarditis confirmada mediante CEC se considera un evento para el análisis primario.
- 15
- Los principales criterios de valoración secundarios de eficacia para el período de RW incluyen:
- Proporción de sujetos que mantuvieron la Respuesta Clínica en la semana 24 del período de RW
 - Porcentaje de días sin dolor o con dolor mínimo (dolor ≤ 1 en la escala NRS de 11 puntos) en las primeras 24 semanas del período de RW
- 20
- Proporción de sujetos con síntomas de pericarditis ausentes o mínimos (de acuerdo con la escala de calificación de 7 puntos de PGIPS) en la semana 24 del período de RW.
- Otros criterios de valoración secundarios para el período de RW incluyen:
- Proporción de sujetos sin recurrencia de pericarditis en las primeras 24 semanas del período de RW
 - Tiempo hasta NRS ≥ 4
 - Tiempo hasta alcanzar un nivel de CRP ≥ 1 mg/dL
- 25
- Tiempo hasta el frotamiento pericárdico
 - Tiempo hasta la elevación generalizada del segmento ST o la depresión del segmento PR en el ECG
 - Tiempo hasta la aparición o empeoramiento del derrame pericárdico en la ECHO
 - Cambio a lo largo del tiempo en los niveles de CRP
- 30
- Cambio a lo largo del tiempo en las evaluaciones del dolor de pericarditis por parte de los sujetos (promedio semanal)
 - Número (porcentaje) de sujetos con actividad de pericarditis ausente o mínima de acuerdo con la PGA-PA
 - Cambio a lo largo del tiempo en la Puntuación del Componente Físico del SF-36
 - Cambio a lo largo del tiempo en la Puntuación del Componente Mental del SF-36
 - Cambio en el EQ-5D-5L
- 35
- Cambio a lo largo del tiempo en la calidad del sueño del sujeto evaluada con el ISI
 - Cambios a lo largo del tiempo en las categorías del ISI
 - Número (porcentaje) de sujetos que reciben terapia ORT para la recurrencia de pericarditis (analgésicos, NSAID y/o colchicina) en el período de RW

ES 3 023 044 T3

Durante esta etapa, los sujetos que lograron suspender la medicación de base para la pericarditis y que lograron una Respuesta Clínica en la semana 12 de RI se asignan aleatoriamente de manera doble ciego en una proporción de 1:1 a los siguientes:

- Inyecciones SC de 160 mg de rilonacept (2.2 mg/kg en pacientes pediátricos) una vez por semana

- 5 • Inyecciones SC coincidentes de placebo una vez por semana

Los sujetos informan diariamente el dolor asociado con la pericarditis de acuerdo con una puntuación de la NRS de 11 puntos para el dolor de pericarditis. Se realiza un análisis de sensibilidad basado en la evaluación del evento por parte del investigador.

- 10 Todas las pruebas estadísticas para la comparación del tratamiento de los puntos finales de eficacia en el período de RW se basan en el análisis con Intención de tratamiento (ITT) establecido con α unilateral = 0.025.

Recurrencia de pericarditis en el período de RW

- 15 La recurrencia de la pericarditis se define como la recurrencia del dolor típico de la pericarditis asociado con evidencia objetiva de apoyo de pericarditis. En caso de recurrencia de pericarditis, los sujetos que informan al menos 1 día con medición de dolor de pericarditis ≥ 4 en la NRS de 11 puntos y tienen 1 valor de CRP ≥ 1 mg/dL (ya sea el mismo día o separado por no más de 7 días) reciben rilonacept de rescate (2 inyecciones de etiqueta abierta de 160 mg de rilonacept [o 4.4 mg/kg para sujetos pediátricos] seguidas de inyecciones SC de etiqueta abierta de 160 mg de rilonacept una vez por semana de 160 mg [o 2.2 mg/kg para sujetos pediátricos]), independientemente de la asignación aleatoria del tratamiento y tan pronto como hayan pasado al menos 5 días desde la última inyección del fármaco del estudio. Se puede agregar terapia de rescate oral secuencial (ORT), es decir, primero analgésicos, luego NSAID y luego colchicina, si es necesario, a discreción del investigador, como se describe en el protocolo y el Manual de Farmacia.

- 25 Los sujetos con recurrencia de pericarditis que no cumplen los criterios del protocolo para rilonacept de rescate continúan con el fármaco del estudio ciego hasta que se cumplan los criterios del protocolo para rilonacept de rescate o hasta el final del período de RW. Para esos sujetos, se puede agregar ORT secuencial al fármaco del estudio ciego a discreción del investigador, tal como se describe en el protocolo y el Manual de Farmacia.

Todos los eventos sospechosos de recurrencia de pericarditis en el período de RW son evaluados formalmente por el Comité de Criterios de Evaluación Clínicos (CEC), y solo los eventos que el CEC confirma como recurrencias de pericarditis se utilizan en el análisis del Criterio de Evaluación Primario.

- 30 Un sujeto que experimente una sospecha de recurrencia de pericarditis debe comunicarse con el investigador del estudio de inmediato para una evaluación. Las evaluaciones requeridas incluyen:

- Evaluación del dolor de la pericarditis en la escala NRS de 11 puntos.
- Evaluación de medicación concomitante, así como de medicación concomitante en pericarditis.
- Obtener muestras de laboratorio para CRP (local y central) (el dispositivo POC proporcionado por Kiniksa Pharmaceuticals es el método preferido para la evaluación de CRP en el laboratorio local).

- 35 • Adquisición de un ECG de 12 derivaciones.

- Adquisición de un ECHO cardíaco de acuerdo con los parámetros de imágenes del laboratorio central; este ECHO se puede leer localmente con el fin de evaluar la recurrencia de la pericarditis y luego debe enviarse al laboratorio central de ECHO para su revisión central.

- Realizar un examen físico abreviado, talla y peso corporal.

- 40 • Hacer que los sujetos ≥ 18 años completen el SF-36, EQ-5D-5L, ISI

- Hacer que los sujetos completen la puntuación PGIPS.

- El investigador completa el PGA-PA.

- Obtención de muestras de laboratorio central para PK, ADA y biomarcadores.

- Otros procedimientos que el investigador o el personal del sitio delegado consideren necesarios.

- 45 Luego de la evaluación completa, si el investigador considera que el sujeto está teniendo un evento de recurrencia de pericarditis, debe comunicarse con el monitor médico del PPD para confirmar que se hayan realizado y recopilado todas las evaluaciones.

- 5 (4) Período de tratamiento de extensión a largo plazo (LTE-TP) (24 semanas), durante las cuales todos los sujetos que completan el período de RW (incluidos los sujetos que pasaron a rilonacept de etiqueta abierta tras la recurrencia de la pericarditis) tienen la opción de recibir hasta 24 semanas de inyecciones SC de rilonacept de etiqueta abierta de 160 mg (o 2.2 mg/kg para sujetos pediátricos) una vez por semana de acuerdo con su estado clínico y a discreción del investigador, después de firmar el consentimiento informado de LTE. A cualquier sujeto que, en opinión del investigador, no deba continuar con rilonacept de etiqueta abierta se le ofrece participar en el estudio LTE fuera del fármaco y después de firmar el consentimiento informado para LTE.
- 10 Los puntos finales evaluados en esta fase se enumeran a continuación. Cada punto final se resume hasta la semana 24, por sujetos que tienen y no tienen una recurrencia de pericarditis adjudicada en el período de RW, respectivamente, y en general:
- Número (porcentaje) de sujetos con recurrencias de pericarditis
 - Proporción de sujetos con Respuesta Clínica
 - Cambio a lo largo del tiempo en los niveles de CRP
- 15
- Cambio a lo largo del tiempo en las evaluaciones del dolor de la pericarditis por parte de los sujetos
 - Porcentaje de días sin dolor o con dolor mínimo
 - PGIPS
 - PGA-PA
 - Cambio a lo largo del tiempo en la Puntuación del Componente Físico del SF-36
- 20
- Cambio a lo largo del tiempo en la Puntuación del Componente Mental del SF-36
 - Cambio en el EQ-5D-5L
 - Cambio a lo largo del tiempo en la calidad del sueño del sujeto evaluada con el ISI
 - Cambios a lo largo del tiempo en las categorías del ISI
 - Número (porcentaje) de sujetos que requirieron adición de terapia SOC para pericarditis.
- 25 (5) Período de seguimiento de extensión a largo plazo (LTE-FUP) (24 semanas), durante las cuales todos los sujetos del LTE-TP son seguidos en el LTE-FUP por seguridad y posibles recurrencias de pericarditis.
- Evaluaciones de eficacia y seguridad
- 30 Las evaluaciones de eficacia incluyen lo siguiente: dolor diario de pericarditis en el NRS de 11 puntos en el diario electrónico del sujeto, nivel de CRP, electrocardiograma (ECG), ecocardiografía (ECHO), Impresión Global del paciente sobre la Gravedad de la Pericarditis (PGIPS), Evaluación Global del médico sobre la Actividad de la Pericarditis (PGA-PA), Encuesta de Salud de Formato Corto de 36 Ítems (SF 36), EuroQoL-5D de 5 niveles (EQ 5D 5L), Índice de Gravedad del Insomnio (ISI), imágenes de resonancia magnética cardíaca (en un subestudio en aproximadamente 10 sujetos).
- 35 Las evaluaciones farmacocinéticas o farmacodinámicas incluyen: análisis PK, anticuerpos anti-rilonacept, biomarcadores y/o aislamiento de células mononucleares de sangre periférica (para sujetos que firman el consentimiento informado por separado para evaluaciones farmacogenómicas).
- Las evaluaciones de seguridad durante el estudio incluirán: examen físico, medición de signos vitales, monitoreo de eventos adversos (AE), radiografía de tórax, detección de tuberculosis.
- 40 Para controlar la tasa general de error tipo I unilateral en el nivel de 0.025, se aplicará un procedimiento de control de acceso en combinación con el procedimiento de Hochberg para probar los puntos finales de eficacia primarios y secundarios principales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Rilonacept para uso en un método de tratamiento de pericarditis idiopática recurrente en un sujeto de 18 años de edad o mayor, que comprende administrar al sujeto una dosis de carga inicial de rilonacept que se administra como dos inyecciones de 160 mg cada una y una o más dosis de mantenimiento de 160 mg de rilonacept por semana para mejorar, estabilizar o reducir uno o más síntomas de pericarditis idiopática recurrente en relación con un control, en donde el control es indicativo de uno o más síntomas de pericarditis idiopática recurrente en el sujeto antes del tratamiento.
2. Rilonacept para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto no está recibiendo terapia concurrente para pericarditis recurrente.
- 10 3. Rilonacept para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la etapa de administración comprende la administración subcutánea.
4. Rilonacept para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno o más síntomas de pericarditis en el sujeto antes del tratamiento comprenden un valor de proteína C reactiva (CRP) mayor a 1 mg/dL.
- 15 5. Rilonacept para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el nivel de CRP se reduce a menos de 1 mg/dL en el plazo de 2 semanas, en el plazo de 1 semana, en el plazo de 6 días, en el plazo de 5 días, en el plazo de 4 días, en el plazo de 3 días, en el plazo de 2 días o en el plazo de 1 día desde la primera administración de rilonacept.
- 20 6. Rilonacept para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno o más síntomas de pericarditis se evalúan mediante una Escala de Calificación Numérica (NRS) para la evaluación del dolor de la pericarditis.
7. Rilonacept para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la puntuación de la NRS se reduce a 2 o menos en el plazo de 3 semanas, en el plazo de 2 semanas o en el plazo de 1 semana desde la primera administración de rilonacept.
- 25 8. Rilonacept para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sujeto antes del tratamiento tiene al menos un episodio recurrente de pericarditis con al menos 1 día con dolor de pericarditis con una medición de dolor de pericarditis ≥ 4 en la Escala de Calificación Numérica (NRS) de 11 puntos y/o un nivel de proteína C reactiva (CRP) ≥ 1 mg/dL.

Grupo 1 Sujeto A

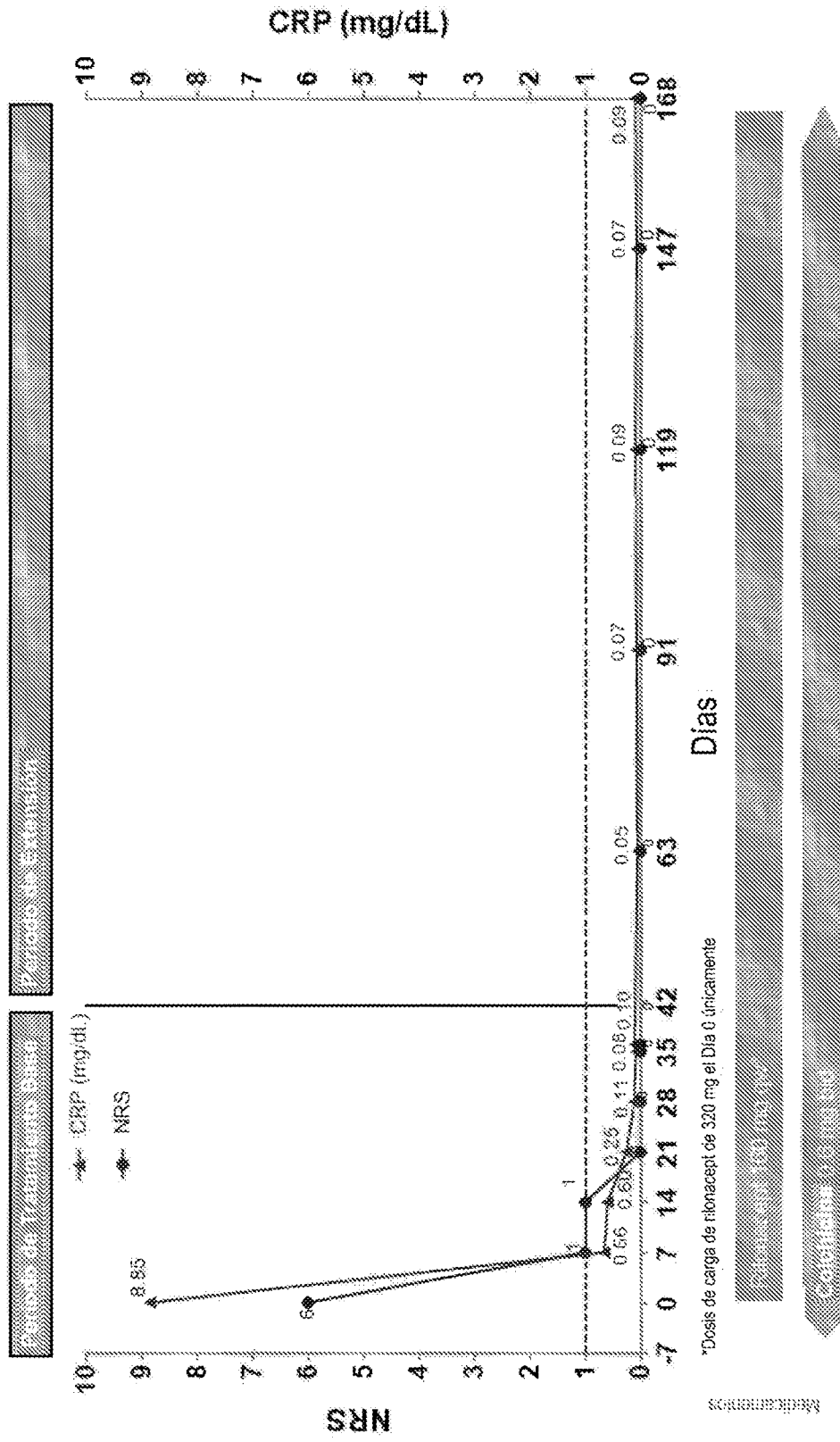


FIGURA 1A

Grupo 1 Sujeto B

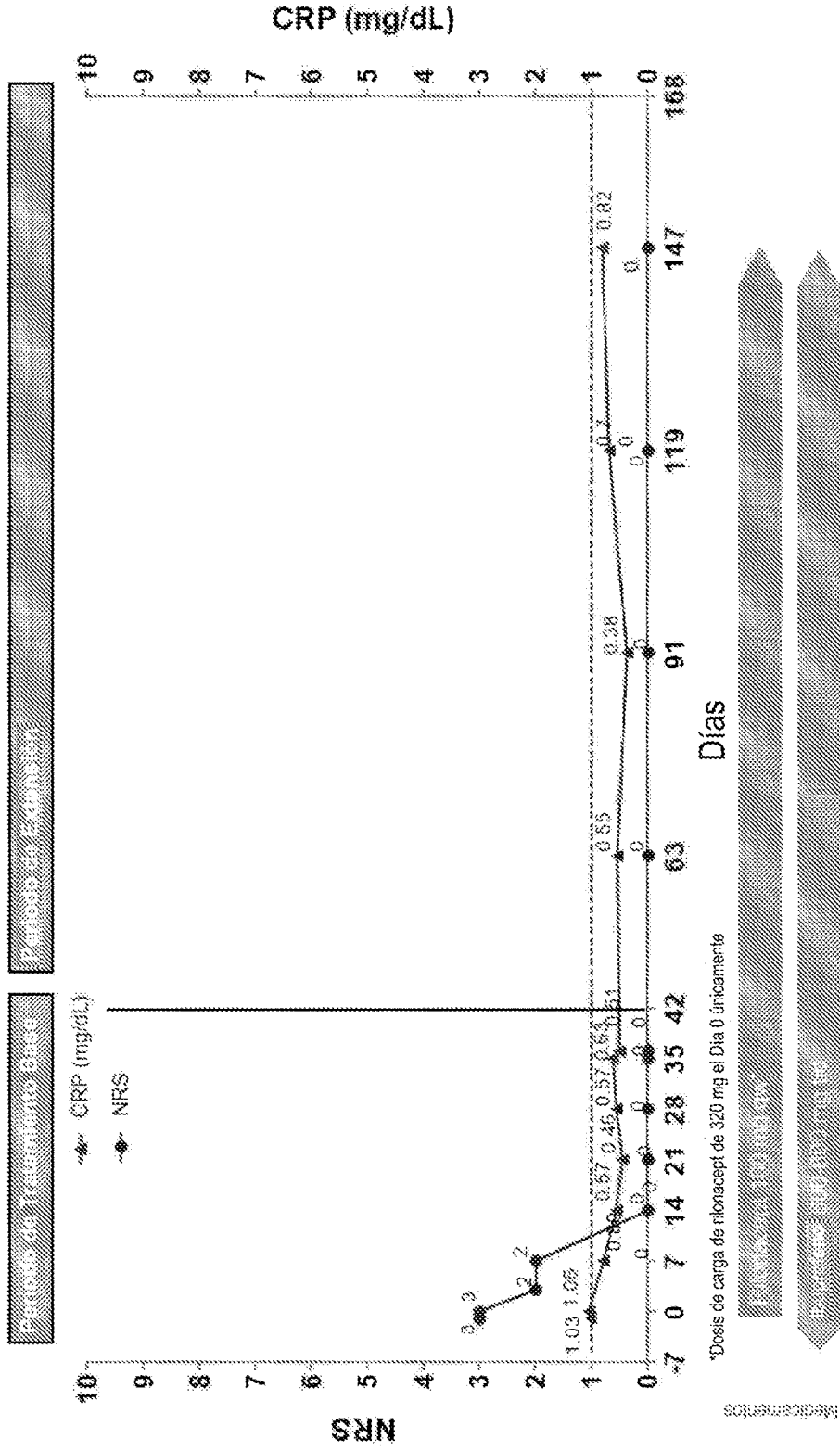


FIGURA 1B

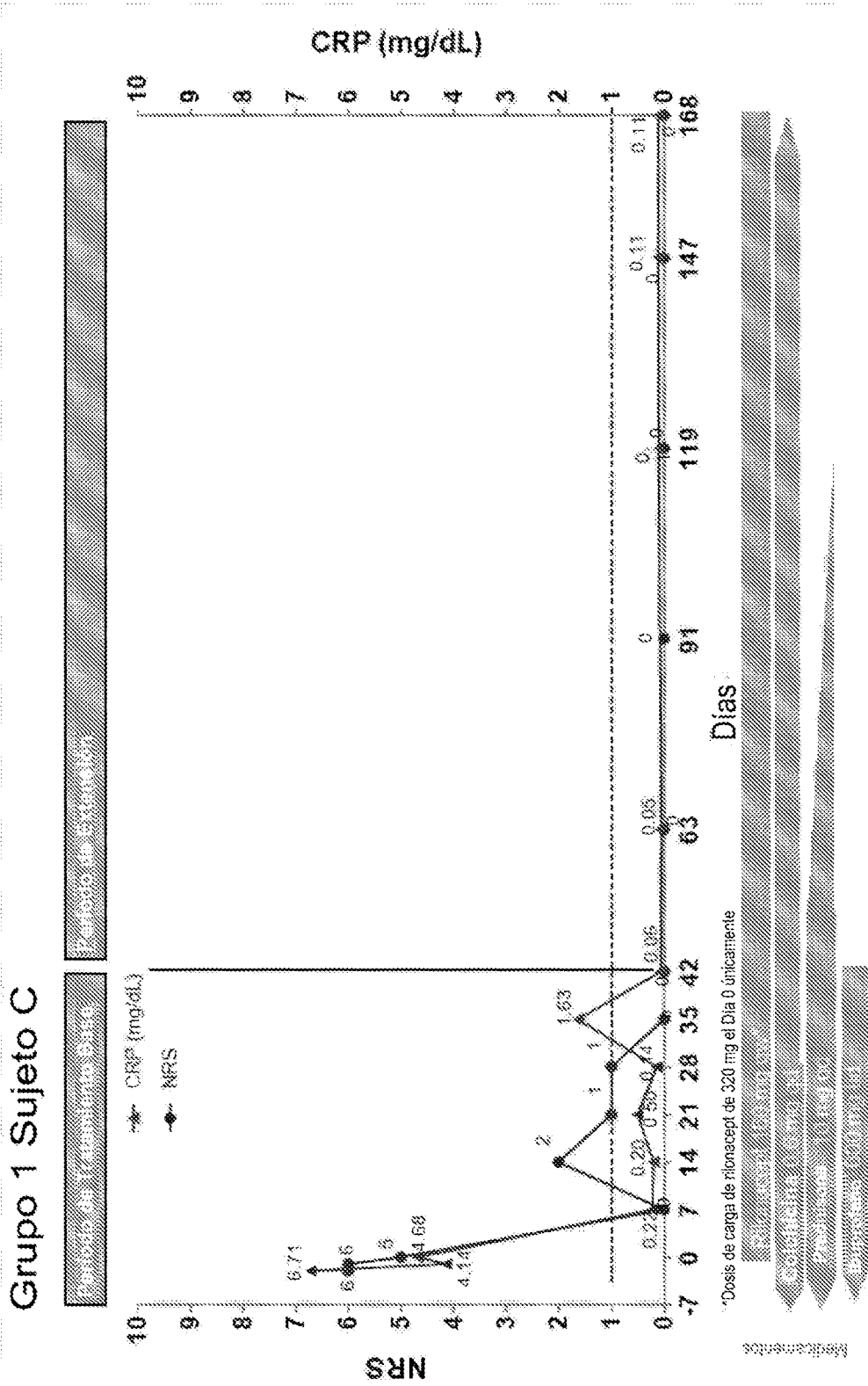


FIGURA 1C

Grupo 1 Sujeto D

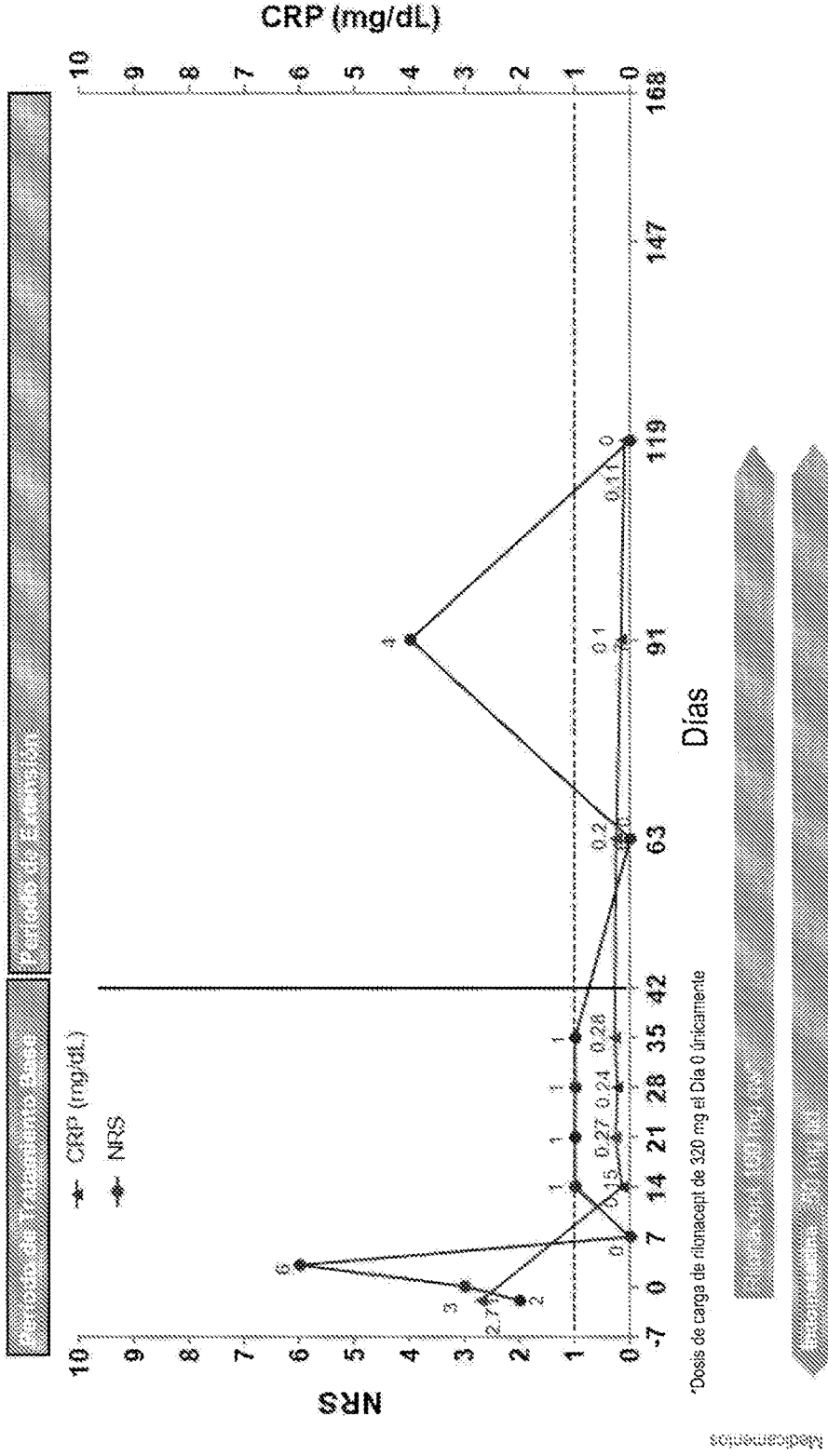


FIGURA 1D

Grupo 1 Sujeto E

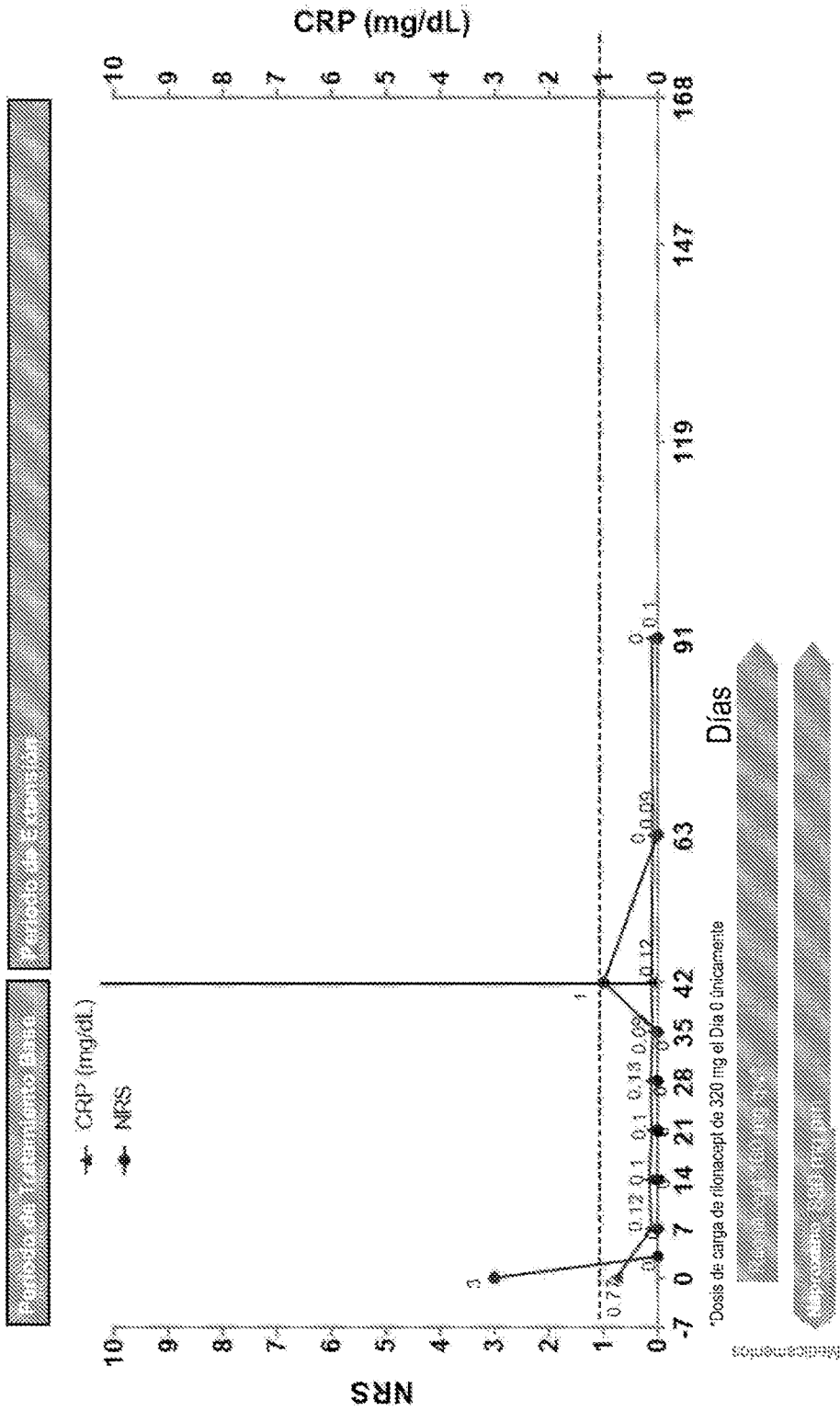


FIGURA 1E

Grupo 1 Sujeto F

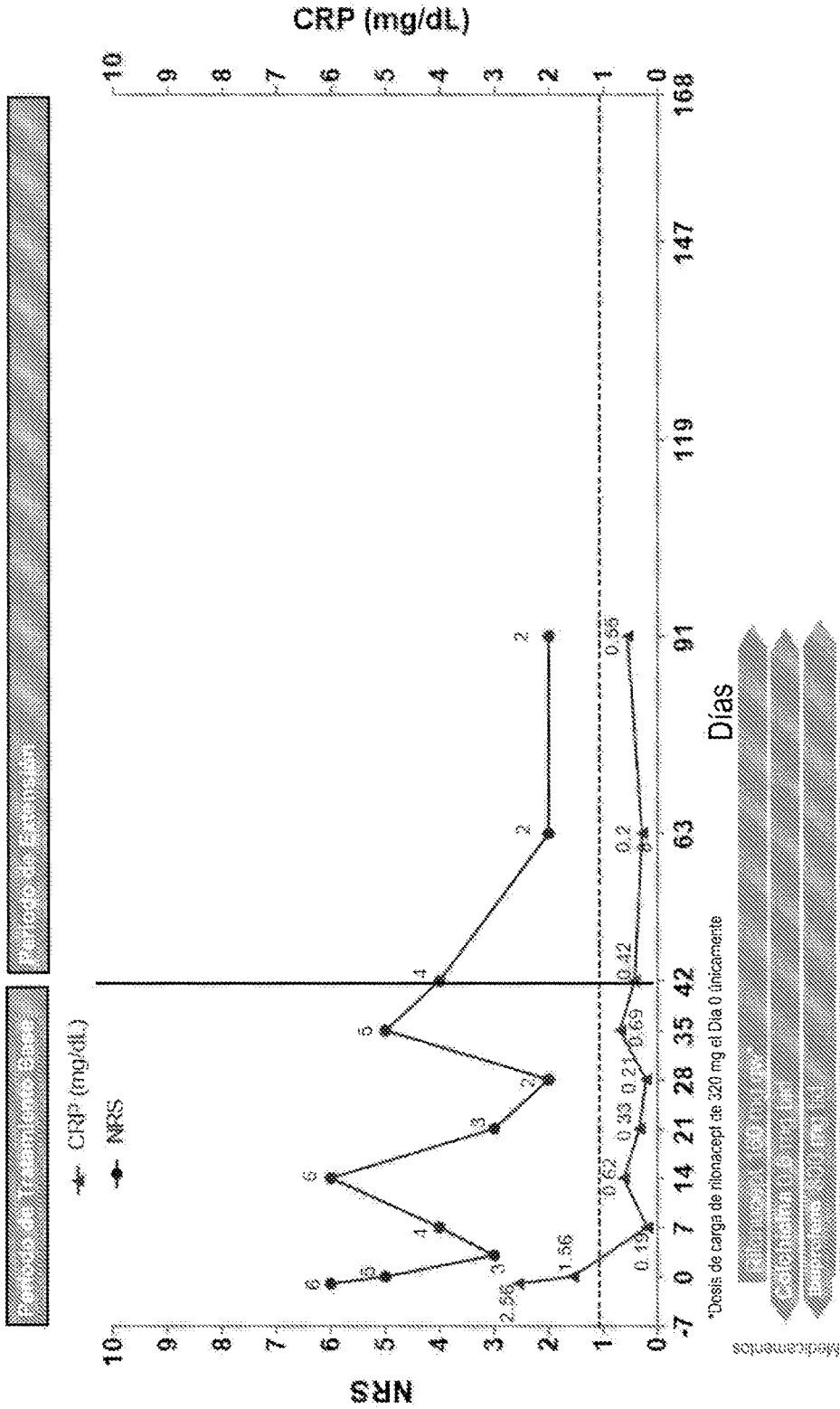


FIGURA 1F

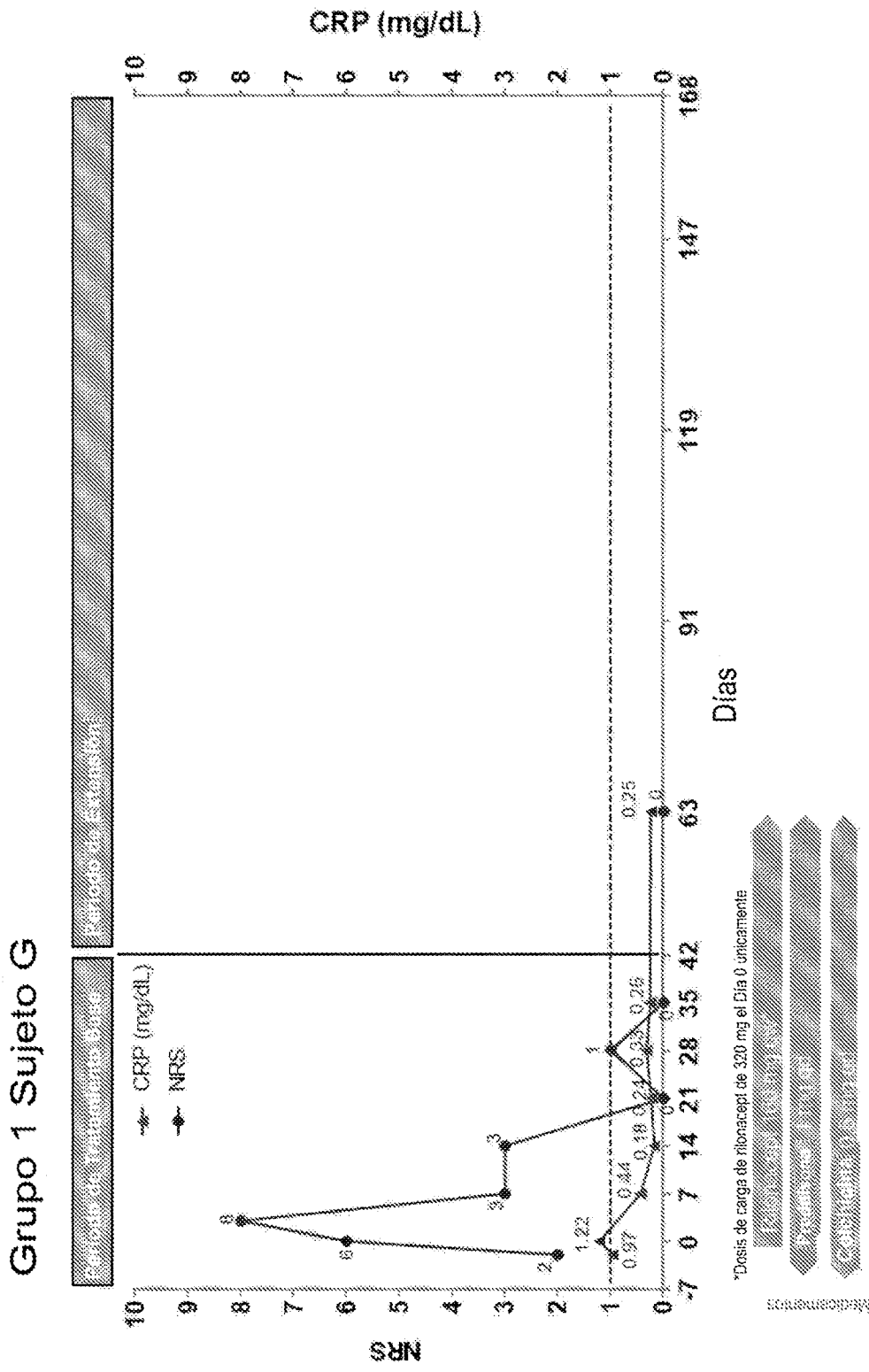


FIGURA 1G

Grupo 1 Sujeto H

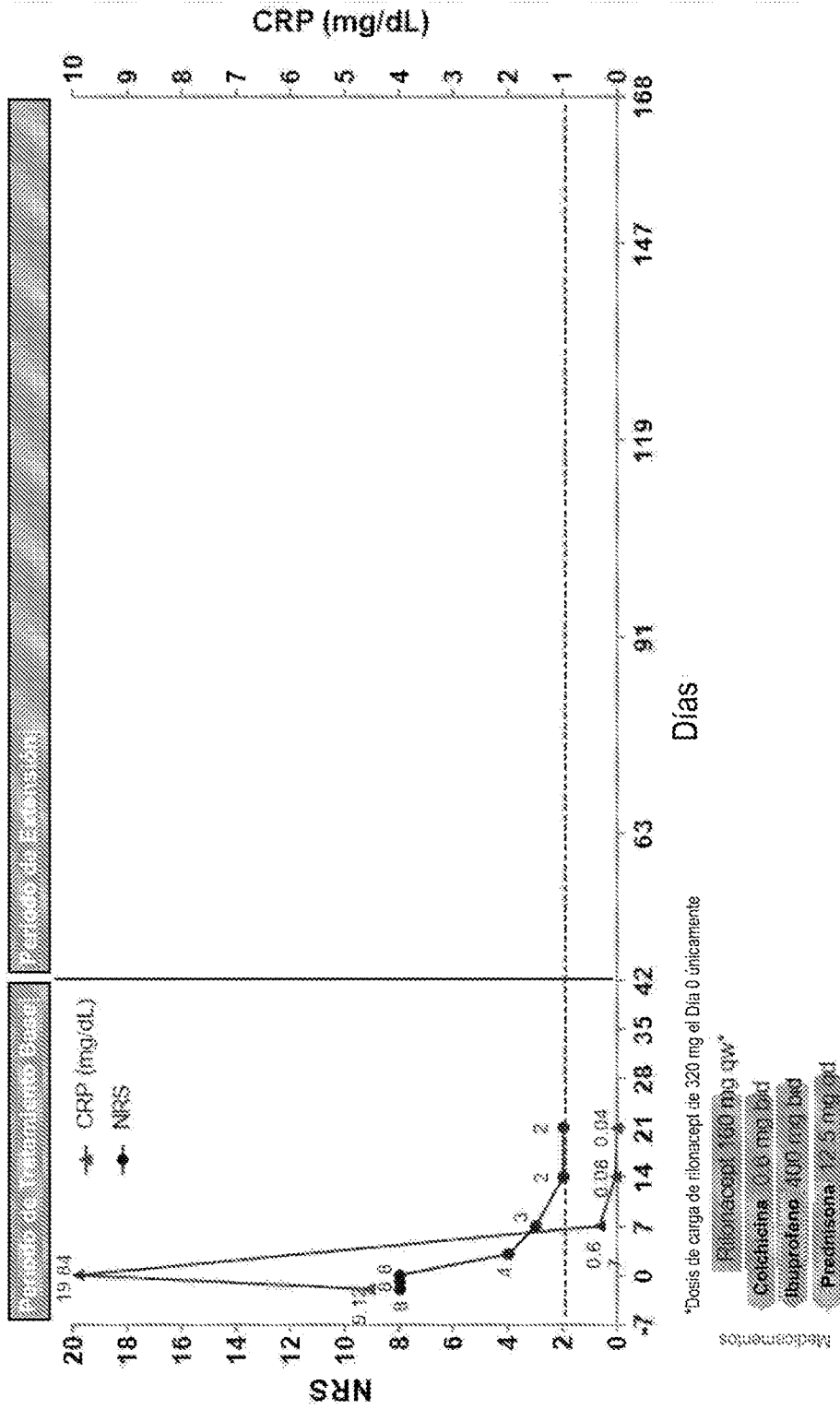


FIGURA 1H

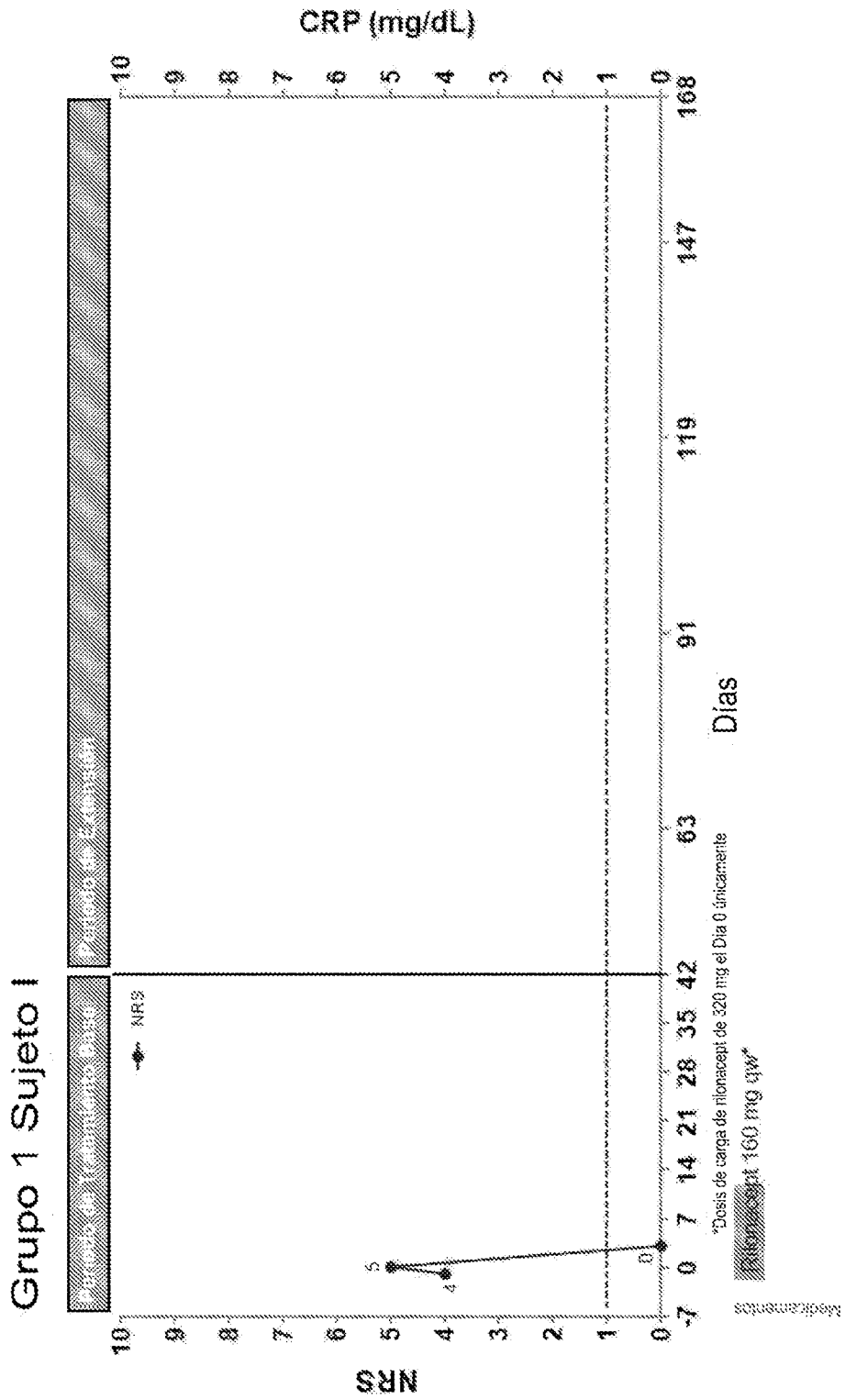


FIGURA II

Grupo 2 Sujeto A

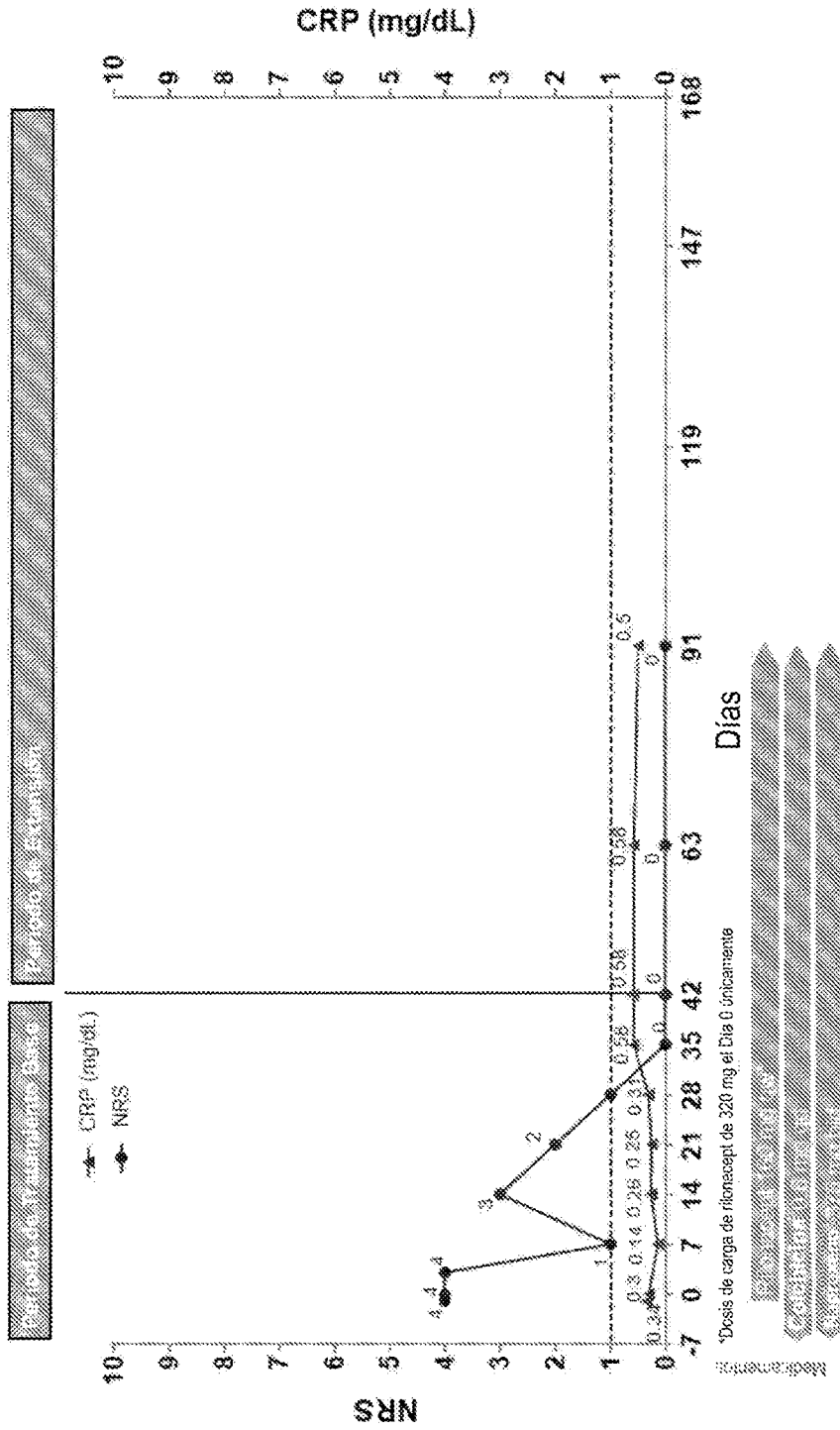


FIGURA 2A

Grupo 2 Sujeto B

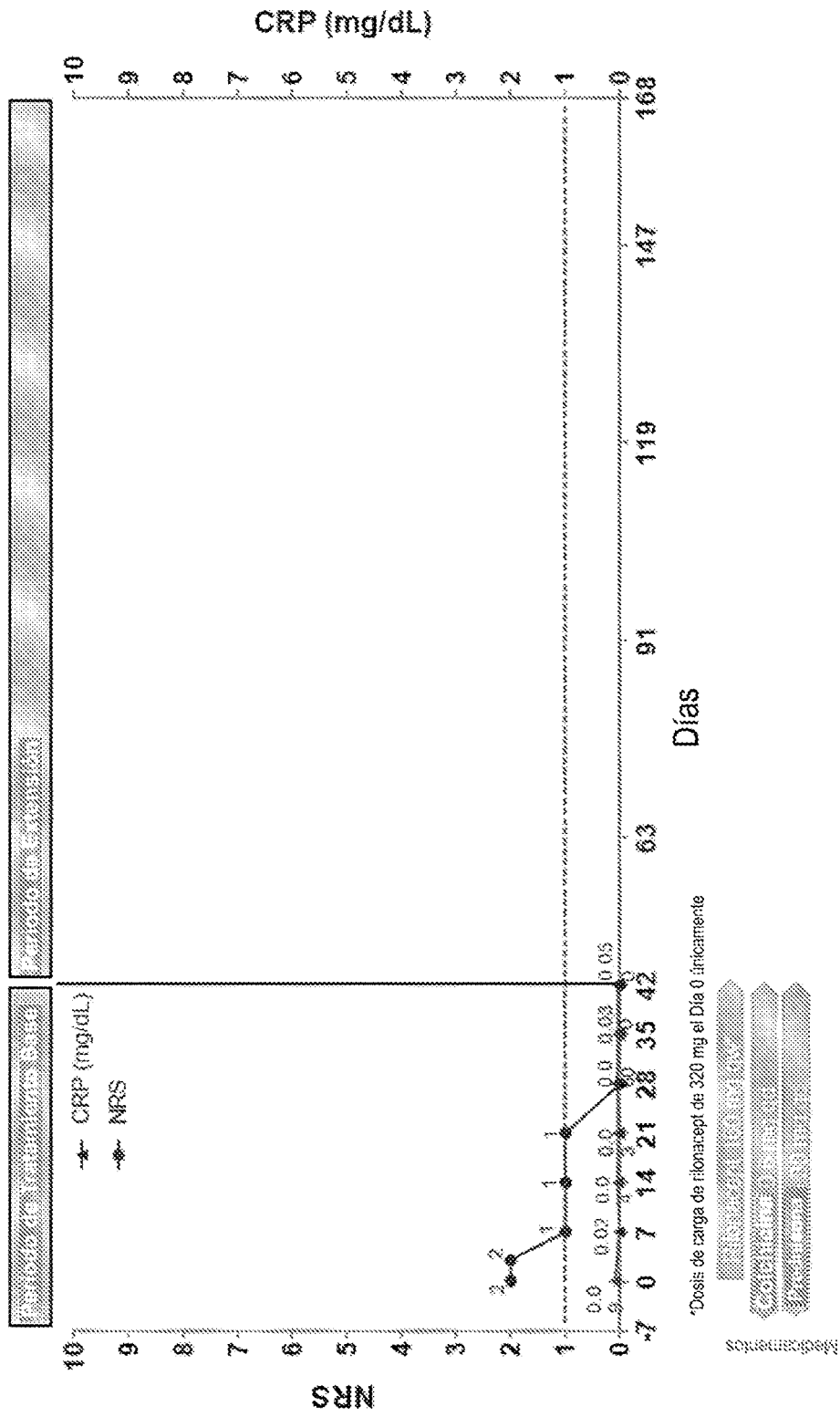


FIGURA 2B

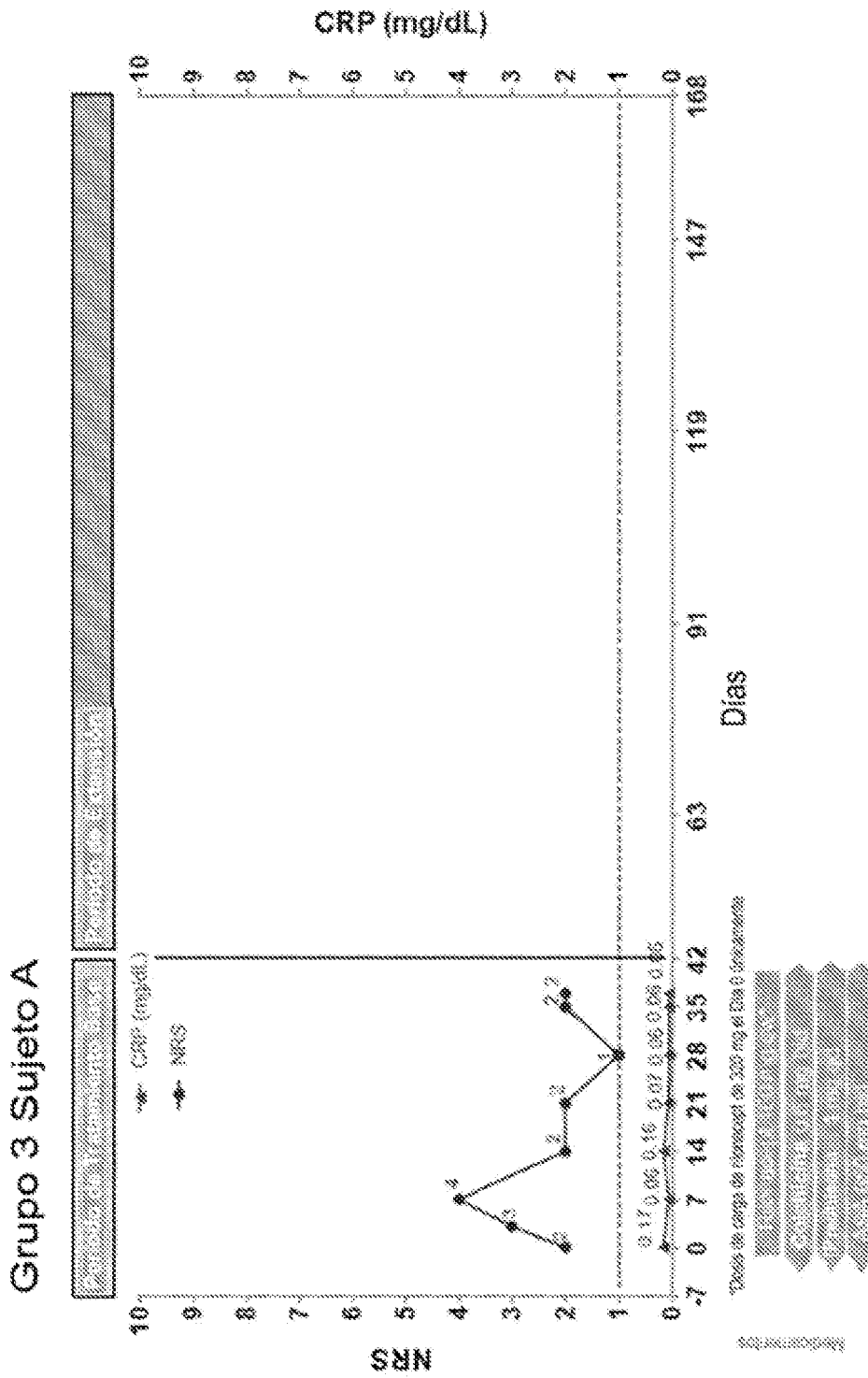


FIGURA 3A

Grupo 3 Sujeto B

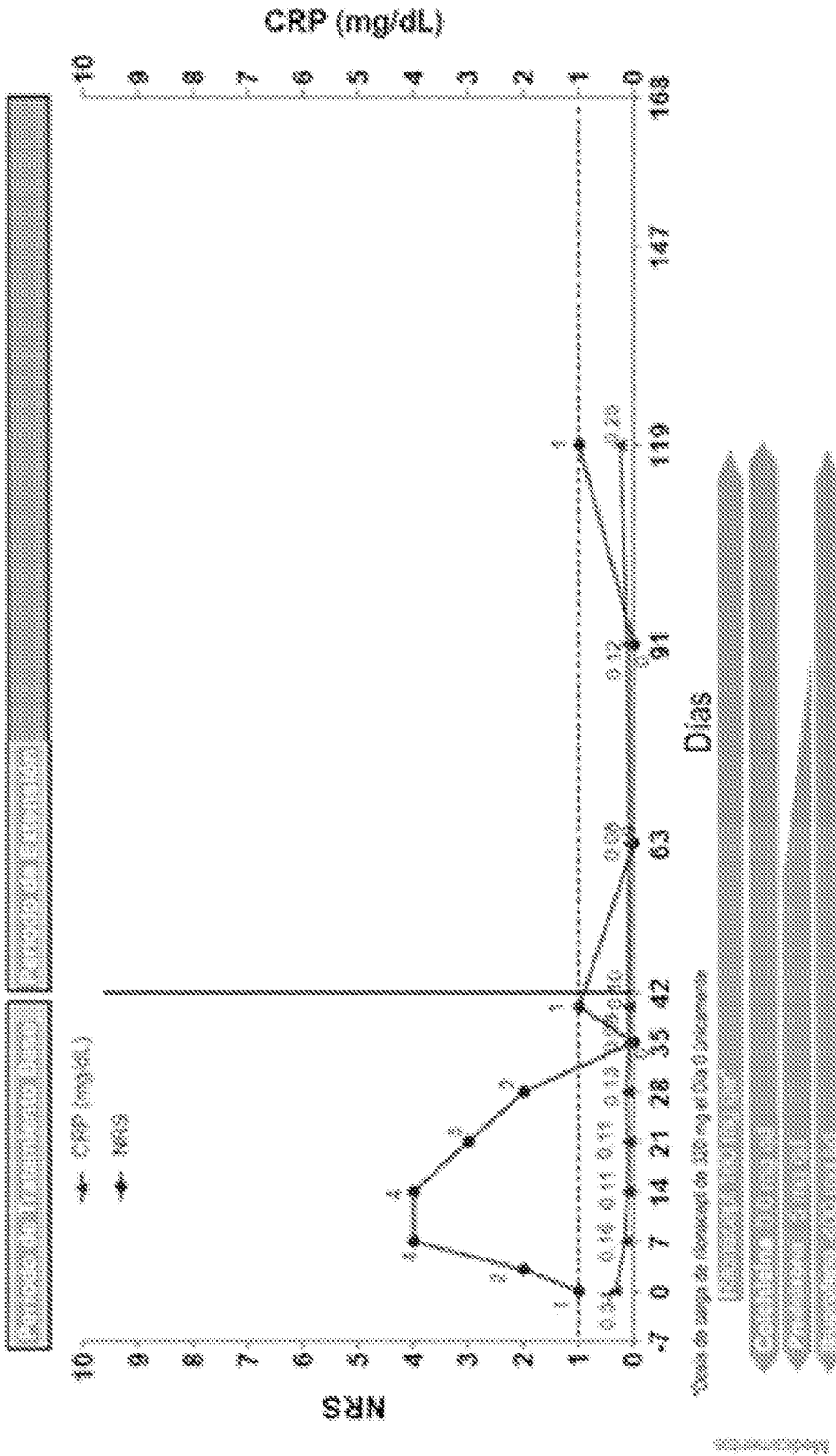


FIGURA 3B

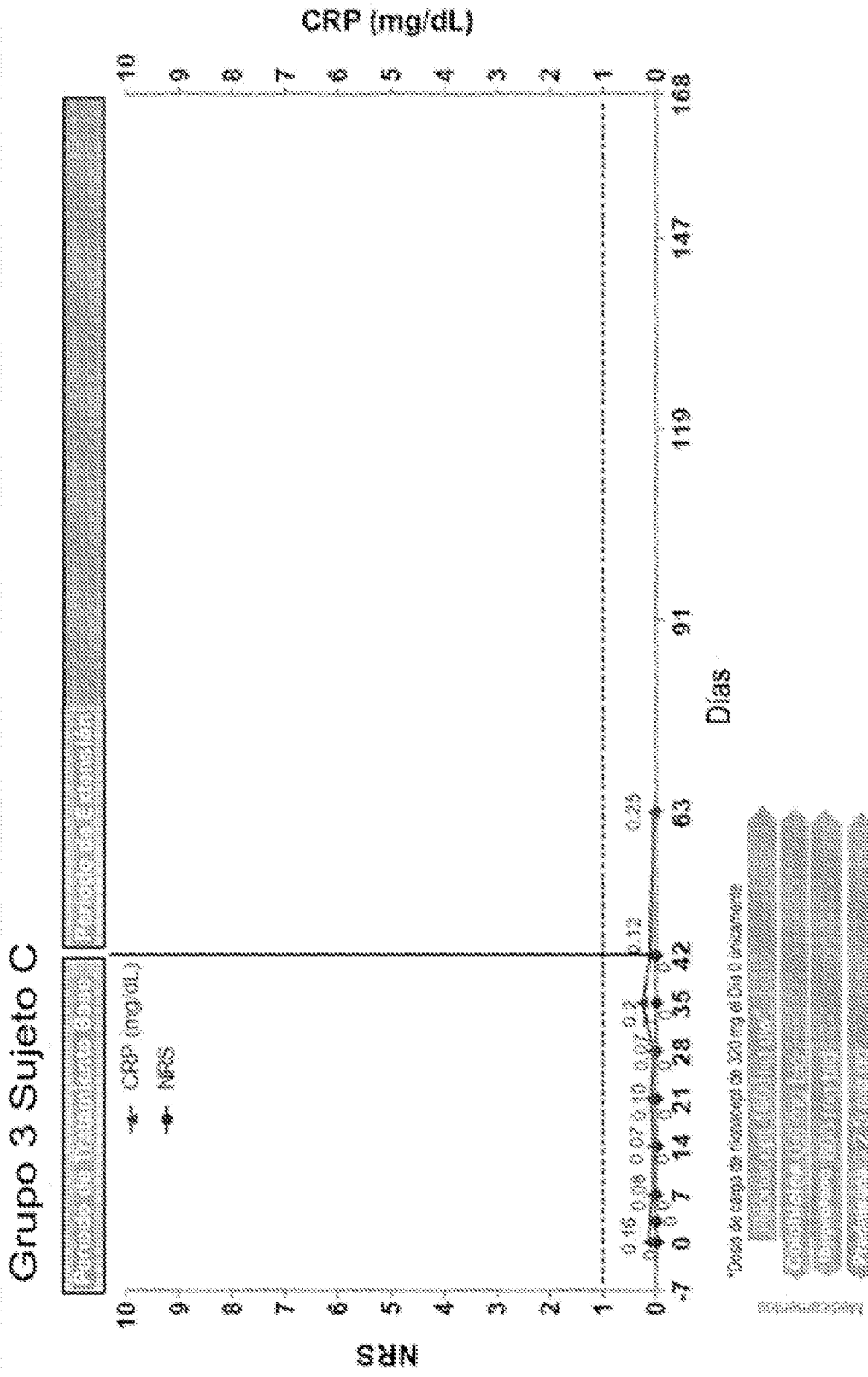


FIGURA 3C

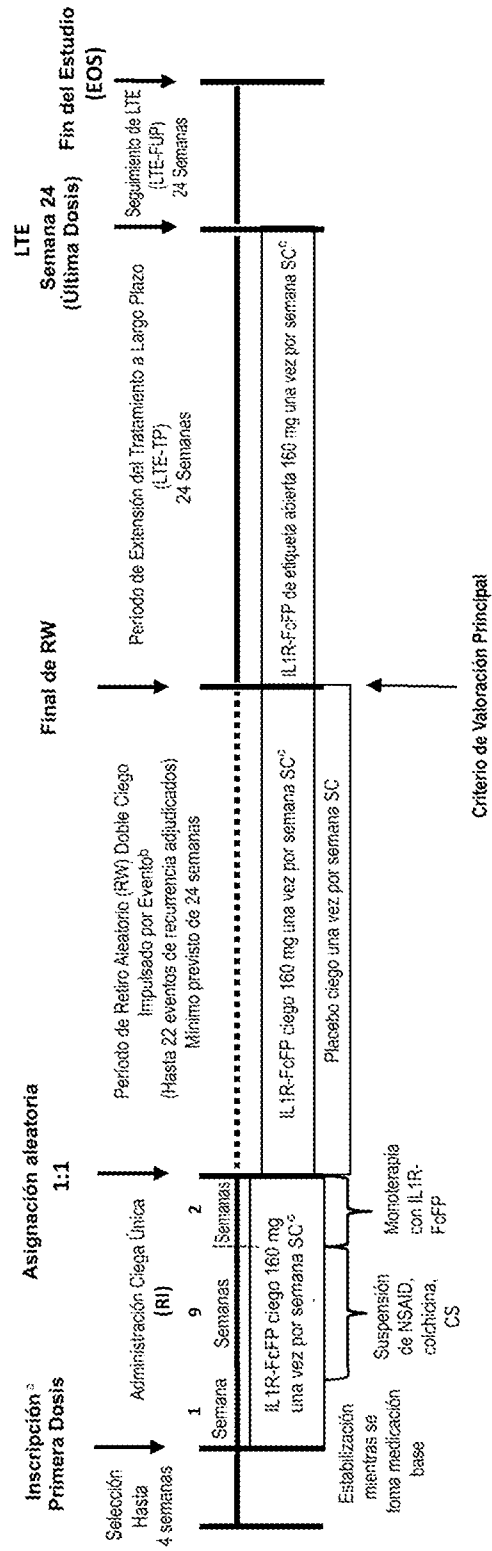


FIGURA 4