

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 992 409**

(51) Int. Cl.:

C07K 16/24 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2017 PCT/IB2017/054333**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.01.2018 WO18015880**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2017 E 17754796 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024 EP 3487881**

(54) Título: **Métodos de tratamiento de la psoriasis en placas de nueva aparición usando antagonistas de IL-17**

(30) Prioridad:

19.07.2016 US 201662364007 P

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

12.12.2024

(73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**FASTH, ANDREAS y
OLIVER, JAIME**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 992 409 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

Métodos de tratamiento de la psoriasis en placas de nueva aparición usando antagonistas de IL-17

5 CAMPO TÉCNICO

La presente divulgación se refiere al secukinumab para su uso en métodos de tratamiento de pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición e inhibición de la progresión de la enfermedad psoriásica en estos pacientes.

10 ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria inmunomediada que puede tener un impacto importante en la vida del paciente, especialmente cuando su intensidad es moderada o grave. El tratamiento de la psoriasis durante los primeros años suele ser conservador y a menudo se basa en agentes tópicos que raramente eliminan las lesiones por completo. El tratamiento con agentes sistémicos, incluyendo productos biológicos, se inicia a menudo sólo cuando los agentes tópicos, la fototerapia y el tratamiento sistémico convencional han resultado inadecuados, incluso en pacientes con enfermedad de moderada a grave. (Maza et al (2012) Br J Dermatol; 167(3):643-8.).

Las lesiones psoriásicas de la piel son un "motín" de trastornos, presentando infiltrados densos de células inflamatorias, proliferación masiva, diferenciación alterada de la epidermis, formación de nuevos vasos sanguíneos y alteraciones de las estructuras linfáticas. Con una terapia eficaz de la psoriasis crónica, se produce una resolución del grosor epidérmico, una reducción del número de células inflamatorias, y el retorno de la piel previamente afectada a un estado clínicamente normal. Sin embargo, una vez interrumpido el tratamiento, las lesiones cutáneas psoriásicas tienden a reaparecer, habitualmente en las mismas zonas afectadas con anterioridad, pero a veces también en otras nuevas.

Por lo tanto, hay una necesidad de un enfoque terapéutico centrado en el paciente, emprendido en una fase temprana del tratamiento de la psoriasis (intervención precoz) con el objetivo de su completa eliminación, que pueda mejorar el control de los síntomas cutáneos y modificar el curso de la enfermedad y la carga asociada.

DIAMANT THACI ET AL, JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, US, 2015, vol. 73, Nº 3, páginas 400-409, describe un estudio (NCT02074982) en el que sujetos con psoriasis en placas de moderada a grave recibieron inyección subcutánea de secukinumab 300 mg o ustekinumab. GRIFFITHS CHRISTOPHER E M ET AL, LANCET (NORTH AMERICAN EDITION), 2015, vol. 386, Nº 9993, páginas 541-551 compara el ixekizumab con el etanercept o placebo en psoriasis de moderada a grave. HARTWIG TOM ET AL, EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY NOV 2015, vol. 45, Nº 11, páginas 3022-3033, señala que las células T dérmicas productoras de IL-17 [gamma] [delta] establecen una memoria de larga duración en la piel. WHARTON KEITH JR ET AL, THE FASEB JOURNAL, FEDERATION OF AMERICAN SOCIETIES FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, US, 2015, vol. 29, Nº Supl. 1, describe que el secukinumab revierte la histopatología de la psoriasis. La WO2016103153 está dirigida a productos farmacéuticos y composiciones líquidas estables de anticuerpos de IL-17 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, por ejemplo, secukinumab.

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

Después de un tratamiento eficaz de la psoriasis crónica, en la piel psoriásica puede continuar una inflamación subclínica que puede convertirse en clínica una vez que se ha detenido el tratamiento, por ejemplo, durante o después de unas "vacaciones de fármacos". Una posible explicación de este fenómeno puede encontrarse en la identificación de un subconjunto de células T denominado células T de memoria residentes en el tejido (Trm) que se ha demostrado que contribuyen a una memoria inmunológica localizada en el tejido frente a infecciones víricas de la piel (por ejemplo, infecciones por el virus del herpes simple). Este subtipo de célula T puede ser un actor clave para generar la cronicidad de los trastornos inflamatorios o autorreactivos mediados por el sistema inmunitario. (Clark, R. (2015) Sci Transl Med;7(269):269rv1).

Un estudio publicado recientemente identifica células Trm en la piel lesional de pacientes con psoriasis, que permanecen en la piel tras la resolución de las lesiones durante el tratamiento con terapia biológica (Cheuk et al (2014) J Immunol; 192(7):3111-20). La presencia de estas células en la piel puede explicar la cronicidad de la enfermedad y la reaparición de recaídas en las mismas localizaciones anatómicas. Cheuk et al (2014) también demostraron que las células Trm de las placas psoriásicas producen interleucina (IL)-17A e IL-22 tras su activación, lo que respalda la noción de que las células Trm de la psoriasis son células Th17 con IL-17A como citoquina efectora clave. Además del efecto patógeno directo de la IL-17A de las células T sobre los queratinocitos, la IL-17A también es liberada por granulocitos y mastocitos, y desempeña un papel importante en la atracción temprana de más células inmunitarias al órgano diana. Por lo tanto, la inhibición de IL-17A poco después de la aparición de la enfermedad es un enfoque terapéutico novedoso e importante para interferir con el sistema inmunitario antes de que se establezca una inflamación extensa y crónica. Esto se conseguiría mediante el bloqueo temprano del reclutamiento de células inflamatorias en la piel, incluyendo las Th17, así como mediante el bloqueo de las funciones efectoras clave de las

células Trm.

El secukinumab es el primer inhibidor de IL-17A aprobado para el tratamiento de la psoriasis en pacientes que requieren tratamiento sistémico. Se espera que el tratamiento precoz de los pacientes con psoriasis con antagonistas de la IL-17, como el secukinumab, en la psoriasis de nueva aparición de moderada a grave, bloquee el reclutamiento de células inflamatorias y antagonice el efecto de la IL-17A producida por un subconjunto de células T. El resultado clínico esperado es un cambio en el curso natural de la enfermedad a un estado más leve dificultando la propagación de la psoriasis (células Trm) a nuevas localizaciones anatómicas o, en última instancia, impidiendo totalmente la reaparición de nuevas lesiones, es decir, inducir una actividad mínima, o nula, de la enfermedad.

Por consiguiente, en la presente se divulga el secukinumab para su uso en métodos de tratamiento de la psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave, caracterizado porque se administran 150 mg - 300 mg de secukinumab por vía subcutánea a un paciente que lo necesite en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguido de una dosificación mensual; en donde la primera placa de psoriasis en el paciente apareció en el plazo de 12 meses antes del inicio del tratamiento. La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. El tratamiento con Ab anti-IL-17, dosificado a 100mg/kg i.p. en los días -3, 0, 4, 7 y 11, inhibió la AUC_[0-14 días] de la inflamación cutánea en un 22,94±12,25%.

Figura 2. El tratamiento con Ab anti-IL-17, dosificado a 100mg/kg s.c. sólo en el día -3, inhibió la AUC_[0-10 días] de la inflamación de la oreja en un 25,50±2,28%. *p<0,05, prueba t no pareada.

Figura 3. El tratamiento con Ab anti-IL-17, dosificado a 30 mg/kg i.p. sólo el día -1, inhibió la AUC_[0-8 días] de la inflamación de la oreja en un 38,57±3,98%. ***p<0,001, prueba t pareada.

Figura 4. Diseño del ensayo CAIN457A2322

Figura 5. Muestra los porcentajes de respuesta PASI 75, PASI 90, PASI 100 e IGA mod 2011 0 o 1 (imputación de no respondedores) en la semana 52 según la duración de la enfermedad (conjunto de análisis completo). Ensayos clínicos: CAIN457A2302 y CAIN457A2303; Tratamiento: secukinumab 150 mg.

Figura 6. Muestra los porcentajes de respuesta PASI 75, PASI 90, PASI 100 e IGA mod 2011 0 o 1 (imputación de no respondedores) en la semana 52 según la duración de la enfermedad (conjunto de análisis completo). Ensayos clínicos: CAIN457A2302 y CAIN457A2303; Tratamiento: secukinumab 300 mg.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

Como se usa en la presente, IL-17 se refiere a la interleucina-17A (IL-17A).

El término "que comprende" abarca tanto "que incluye" como "que consiste en", por ejemplo, una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa, por ejemplo, +/-10%. Cuando se usa delante de un intervalo numérico o lista de números, el término "aproximadamente" se aplica a cada número de la serie, por ejemplo, la frase "aproximadamente 1-5" debe interpretarse como "aproximadamente 1 - aproximadamente 5", o, por ejemplo, la frase "aproximadamente 1, 2, 3, 4" debe interpretarse como "aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, etc.".

La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, puede omitirse la palabra "sustancialmente" en la definición de la divulgación.

El término "anticuerpo" como se hace referencia en la presente incluye anticuerpos de origen natural y enteros. Un "anticuerpo" de origen natural es una glicoproteína que comprende por lo menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada se compone de una región variable de cadena pesada (abreviada en la presente como V_H) y una región constante de cadena pesada. La región constante de la cadena pesada se compone de tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera se compone de una región variable de cadena ligera (abreviada en la presente como V_L) y una región constante de cadena ligera. La región constante de la cadena ligera se compone de un dominio, CL. Las regiones V_H y V_L pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones hipervariables o regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada V_H y V_L se compone de tres CDR y cuatro FR dispuestas desde el extremo terminal amino al extremo terminal carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a tejidos o factores del huésped, incluyendo varias células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema clásico del complemento. Los anticuerpos ejemplares incluyen el secukinumab (**Tabla 1**), anticuerpo XAB4 (Patente de Estados Unidos Nº 9.193.788), e ixekizumab (Patente de Estados Unidos Nº 7.838.638).

El término "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo, como se usa en la presente, se refiere a fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, IL-17). Se ha demostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo puede ser realizada por fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Ejemplos de fragmentos de unión abarcados dentro del término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo incluyen un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios V_L , V_H , CL y CH1; un fragmento F(ab)2, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente disulfuro en la región bisagra; un fragmento Fd que consiste en los dominios V_H y CH1; un fragmento Fv que consiste en los dominios V_L y V_H de un solo brazo de un anticuerpo; un fragmento dAb (Ward et al., 1989 *Nature* 341:544-546), que consiste en un dominio V_H ; y un CDR aislado. Los fragmentos de unión a antígeno ejemplares incluyen las CDR de secukinumab como se exponen en las SEQ ID NO: 1-6 y 11-13 (**Tabla 1**), preferiblemente la CDR3 de la cadena pesada. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, V_L y V_H , están codificados por genes separados, pueden unirse, usando métodos recombinantes, mediante un conector sintético que permite elaborarlos como una única cadena proteica en la que las regiones V_L y V_H se emparejan para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena sencilla (scFv); véanse, por ejemplo, Bird et al., 1988 *Science* 242:423-426; y Huston et al., 1988 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883). En el término "anticuerpo" también se incluyen tales anticuerpos de cadena sencilla. Los anticuerpos de cadena sencilla y las porciones de unión a antígeno se obtienen mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Un "anticuerpo aislado", como se usa en la presente, se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigenicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a la IL-17 está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de la IL-17). Los términos "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal", como se usan en la presente, se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular única. El término "anticuerpo humano", como se usa en la presente, se pretende que incluya anticuerpos que tienen regiones variables en las que tanto las regiones marco como las CDR se derivan de secuencias de origen humano. No es necesario que un "anticuerpo humano" sea producido por un humano, un tejido humano o una célula humana. Los anticuerpos humanos de la divulgación pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias humanas (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro*, por adición de nucleótidos N en uniones *in vivo* durante la recombinación de genes de anticuerpos, o por mutación somática *in vivo*).

El término "IL-17" se refiere a la IL-17A, anteriormente conocida como CTLA8, e incluye la IL-17A de tipo salvaje de varias especies (por ejemplo, humano, ratón y mono), variantes polimórficas de IL-17A y equivalentes funcionales de IL-17A. Los equivalentes funcionales de IL-17A de acuerdo con la presente divulgación tienen preferiblemente por lo menos un 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, o incluso un 99% de identidad de secuencia global con una IL-17A de tipo salvaje (por ejemplo, IL-17A humana), y retienen sustancialmente la capacidad de inducir la producción de IL-6 por fibroblastos dérmicos humanos.

Se pretende que el término " K_D " se refiera a la tasa de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular. El término " K_D ", como se usa en la presente, se pretende que se refiera a la constante de disociación, que se obtiene a partir de la relación entre K_d y K_a (es decir, K_d/K_a) y se expresa como una concentración molar (M). Los valores de K_D para los anticuerpos pueden determinarse usando métodos bien establecidos en la técnica. Un método preferido para determinar la K_D de un anticuerpo es mediante resonancia de plasmón superficial, o mediante un sistema biosensor como un sistema Biacore®. El anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab, puede unirse a IL-17 humana con una K_D de aproximadamente 100-250 pM.

El término "afinidad" se refiere a la fuerza de interacción entre el anticuerpo y el antígeno en sitios antigenicos individuales. Dentro de cada sitio antigenico, la región variable del "brazo" del anticuerpo interactúa mediante fuerzas no covalentes débiles con el antígeno en numerosos sitios; cuantas más interacciones, mayor afinidad. Los ensayos estándar para evaluar la afinidad de unión de los anticuerpos hacia la IL-17 de varias especies son conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, ELISA, transferencias western y RIA. La cinética de unión (por ejemplo, la afinidad de unión) de los anticuerpos también puede evaluarse mediante ensayos estándar conocidos en la técnica, como el análisis Biacore.

Se entenderá que un anticuerpo que "inhibe" una o más de estas propiedades funcionales de la IL-17 (por ejemplo, actividades bioquímicas, inmunoquímicas, celulares, fisiológicas u otras actividades biológicas, o similares), según se determine de acuerdo con metodologías conocidas en la técnica y descritas en la presente, se refiere a una disminución estadísticamente significativa de la actividad particular con respecto a la observada en ausencia del anticuerpo (o cuando está presente un anticuerpo de control de especificidad irrelevante). Un anticuerpo que inhibe la actividad de IL-17 afecta a una disminución estadísticamente significativa, por ejemplo, de por lo menos aproximadamente el 10% del parámetro medido, de por lo menos el 50%, 80% o 90%, o de más del 95%, 98% o 99% de la actividad funcional de IL-17.

"Inhibir IL-6", como se usa en la presente, se refiere a la capacidad de un anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, secukinumab) de disminuir la producción de IL-6 a partir de fibroblastos

dérmicos humanos primarios. La producción de IL-6 en fibroblastos dérmicos humanos primarios depende de la IL-17 (Hwang et al., (2004) *Arthritis Res Ther*; 6:R120-128). En resumen, los fibroblastos dérmicos humanos se estimulan con IL-17 recombinante en presencia de varias concentraciones de una molécula de unión a IL-17 o de un receptor de IL-17 humano con parte Fc. Como control negativo puede usarse convenientemente el anticuerpo químico anti-CD25 Simulect® (basiliximab). Se toma el sobrenadante después de 16 h de estimulación y se analiza la IL-6 mediante ELISA. Un anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab, tiene típicamente una IC₅₀ para la inhibición de la producción de IL-6 (en presencia de 1 nM de IL-17 humana) de aproximadamente 50 nM o menos (por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 nM) cuando se ensaya como se ha descrito anteriormente, es decir, dicha actividad inhibitoria midiéndose sobre la producción de IL-6 inducida por hu-IL-17 en fibroblastos dérmicos humanos. Los anticuerpos de IL-17 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, por ejemplo, secukinumab, y derivados funcionales de los mismos pueden tener una IC₅₀ para la inhibición de la producción de IL-6 como se define anteriormente de aproximadamente 20 nM o menos, más preferiblemente de aproximadamente 10 nM o menos, más preferiblemente de aproximadamente 5 nM o menos, más preferiblemente de aproximadamente 2 nM o menos, más preferiblemente de aproximadamente 1 nM o menos.

El término "derivado", a menos que se indique lo contrario, se usa para definir variantes de secuencia de aminoácidos, y modificaciones covalentes (por ejemplo, pegilación, desamidación, hidroxilación, fosforilación, metilación, etc.) de un anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab, de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada (por ejemplo, un dominio variable). Un "derivado funcional" incluye una molécula que tiene una actividad biológica cualitativa en común con los anticuerpos de IL-17 divulgados. Un derivado funcional incluye fragmentos y análogos peptídicos de un anticuerpo contra IL-17 como se divulga en la presente. Los fragmentos comprenden regiones dentro de la secuencia de un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada. Los derivados funcionales de los anticuerpos de IL-17 divulgados en la presente (por ejemplo, derivados funcionales de secukinumab) comprenden preferiblemente dominios V_H y/o V_L que tienen por lo menos aproximadamente un 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, o incluso un 99% de identidad de secuencia total con las secuencias V_H y/o V_L de los anticuerpos de IL-17 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en la presente (por ejemplo, las secuencias V_H y/o V_L de la **Tabla 1**), y conservan sustancialmente la capacidad de unirse a IL-17 humana o, por ejemplo, inhibir la producción de IL-6 de fibroblastos dérmicos humanos inducidos por IL-17.

La frase "sustancialmente idéntica" significa que la secuencia de aminoácidos o nucleótidos relevantes (por ejemplo, el dominio V_H o V_L) será idéntica o tendrá diferencias insustanciales (por ejemplo, mediante sustituciones de aminoácidos conservados) en comparación con una secuencia de referencia particular. Las diferencias insustanciales incluyen cambios menores de aminoácidos, como 1 o 2 sustituciones en una secuencia de 5 aminoácidos de una región específica (por ejemplo, el dominio V_H o V_L). En el caso de los anticuerpos, el segundo anticuerpo tiene la misma especificidad y tiene por lo menos el 50% de la afinidad del mismo. Las secuencias sustancialmente idénticas (por ejemplo, con una identidad de secuencia de por lo menos aproximadamente el 85%) a las secuencias divulgadas en la presente también forman parte de esta solicitud. La identidad de secuencia de un anticuerpo contra IL-17 derivado (por ejemplo, un derivado de secukinumab, por ejemplo, un anticuerpo biosimilar de secukinumab) puede ser de aproximadamente el 90% o más, por ejemplo, del 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más con respecto a las secuencias divulgadas.

"Identidad" con respecto a un polipéptido nativo y su derivado funcional se define en la presente como el porcentaje de residuos de aminoácidos en la secuencia candidata que son idénticos a los residuos de un polipéptido nativo correspondiente, después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para lograr el máximo porcentaje de identidad, y sin considerar ninguna sustitución conservadora como parte de la identidad de secuencia. Ni las extensiones ni las inserciones N- o C-terminales se interpretarán como reductoras de la identidad. Los métodos y programas informáticos para el alineamiento son bien conocidos. El porcentaje de identidad puede determinarse mediante algoritmos de alineación estándar, por ejemplo, el Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) descrito por Altshul et al. ((1990) *J. Mol. Biol.*, 215: 403-410); el algoritmo de Needleman et al. ((1970) *J. Mol. Biol.*, 48: 444-453); o el algoritmo de Meyers et al. ((1988) *Comput. Appl. Biosci.*, 4: 11-17). Un conjunto de parámetros puede ser la matriz de puntuación de Blosum 62 con una penalización de hueco de 12, una penalización de extensión de hueco de 4, y una penalización de hueco de desplazamiento de marco de 5. El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos o nucleótidos también puede determinarse usando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17) que se ha incorporado al programa ALIGN (versión 2.0), usando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalización de extensión de hueco de 12 y una penalización de hueco de 4.

"Aminoácido o aminoácidos" se refiere a todos los L-α-aminoácidos de origen natural, por ejemplo, e incluye los D-aminoácidos. La frase "variante de secuencia de aminoácidos" se refiere a moléculas con algunas diferencias en sus secuencias de aminoácidos en comparación con las secuencias de acuerdo con la presente divulgación. Las variantes de secuencia de aminoácidos de un anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada, siguen teniendo la capacidad de unirse a la IL-17 humana o, por ejemplo, de inhibir la producción de IL-6 de fibroblastos dérmicos humanos inducidos por IL-17. Las variantes de secuencia de aminoácidos incluyen variantes sustitucionales (aquellas que tienen por lo menos un residuo de aminoácido eliminado y un aminoácido diferente insertado en su lugar en la misma posición en un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación), variantes insercionales (aquellas con uno o más aminoácidos insertados inmediatamente adyacentes a un aminoácido

en una posición particular en un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación) y variantes delecionales (aquellas con uno o más aminoácidos eliminados en un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación).

5 El término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del ingrediente o ingredientes activos.

El término "administrar" en relación con un compuesto, por ejemplo, una molécula de unión a IL-17 u otro agente, se usa para referirse a la administración de ese compuesto a un paciente por cualquier vía.

10 Como se usa en la presente, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple a un paciente (como un humano) para tratar, prevenir, evitar la aparición, curar, retrasar, reducir la gravedad, mejorar por lo menos un síntoma de un trastorno o trastorno recurrente, o prolongar la supervivencia del paciente más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento. Cuando se aplica a un principio activo individual (por ejemplo, un antagonista de IL-17, por ejemplo, secukinumab) administrado solo, el término se refiere a ese principio solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a las cantidades combinadas de los principios activos que producen el efecto terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o simultáneamente.

20 25 30 El término "tratamiento" o "tratar" se define en la presente como la aplicación o administración de un anticuerpo contra IL-17 de acuerdo con la divulgación, por ejemplo, secukinumab o ixekizumab, o una composición farmacéutica que comprende dicho anticuerpo anti-IL-17, a un sujeto o a un tejido aislado o línea celular de un sujeto, donde el sujeto tiene una enfermedad particular (por ejemplo, psoriasis), un síntoma asociado con la enfermedad (por ejemplo, psoriasis), o una predisposición al desarrollo de la enfermedad (por ejemplo, psoriasis), cuando el propósito es curar (si procede), retrasar la aparición de, reducir la gravedad de, aliviar, mejorar uno o más síntomas de la enfermedad, mejorar la enfermedad, reducir o mejorar cualquier síntoma asociado de la enfermedad o la predisposición al desarrollo de la enfermedad. El término "tratamiento" o "tratar" incluye el tratamiento de un paciente que se sospecha que padece la enfermedad, así como de pacientes enfermos o a los que se les ha diagnosticado la enfermedad o afección médica, e incluye la supresión de la recaída clínica.

35 Como se usa en la presente, la frase "psoriasis en placas de nueva aparición" se usa para referirse a la psoriasis en placas en la que la primera placa de psoriasis apareció (debutó) en el plazo de 12 meses (\leq 12 meses) anteriores al inicio del tratamiento con el antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab).

40 45 Como se usan en la presente, las frases "no ha sido tratado con anterioridad con un tratamiento sistémico para la psoriasis" e "sin tratamiento previo" se refieren a un paciente con psoriasis que no ha sido tratado previamente con un agente sistémico, por ejemplo, metotrexato, ciclosporina, un agente biológico (por ejemplo, ustekinumab, infliximab, inhibidores del TNF alfa, etc.), etc., para la psoriasis. Los agentes sistémicos (es decir, agentes administrados por vía oral, por inyección, etc.) difieren de los agentes locales (por ejemplo, tópicos y fototerapia) en que los agentes sistémicos tienen un efecto sistémico cuando se administran a un paciente. Como se usa en la presente, la frase "no ha sido tratado previamente con fototerapia para la psoriasis" se refiere a un paciente con psoriasis que no ha sido tratado previamente con UVB de banda estrecha (UVB-nb) para la psoriasis. En algunas realizaciones, el paciente no ha sido tratado previamente con un tratamiento sistémico para la psoriasis. En algunas realizaciones, el paciente no ha sido tratado previamente con fototerapia para la psoriasis.

50 Como se usa en la presente, la frase "ha sido tratado previamente con un agente sistémico para la psoriasis" se usa para referirse a un paciente que ha recibido con anterioridad tratamiento para la psoriasis con un agente sistémico. Tales pacientes incluyen los tratados previamente con agentes biológicos, como ustekinumab, y los tratados previamente con agentes no biológicos, como ciclosporina. En algunas realizaciones de la divulgación, el paciente ha sido tratado previamente con un agente sistémico para la psoriasis.

55 60 En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con un agente sistémico para la psoriasis (por ejemplo, metotrexato, ciclosporina), pero **no** ha sido tratado previamente con un fármaco biológico sistémico (es decir, un fármaco producido por un organismo vivo, por ejemplo, anticuerpos, señuelos receptores, etc.) para la psoriasis (por ejemplo, ustekinumab, ixekizumab, broadalumab, inhibidores del TNF alfa (etanercept, adalimumab, remicade, etc.), secukinumab, etc.). En este caso, el paciente se denomina "sin tratamiento biológico". En las realizaciones preferidas, el paciente no ha tenido tratamiento biológico.

65 Como se usa en la presente, el término "fallo del TNF" se refiere a un paciente que tuvo una respuesta inadecuada o fue intolerante a un tratamiento previo con un antagonista del TNF alfa (por ejemplo, etanercept, adalimumab, etc.). A un paciente que ha respondido adecuadamente a un tratamiento previo con un antagonista de TNF alfa (por ejemplo, etanercept, adalimumab, etc.) pero que lo ha interrumpido debido a un efecto secundario se le denomina "intolerante". Los pacientes que no responden al TNF también se denominan a veces pacientes "TNF-IR". En algunas realizaciones, antes de administrar el antagonista de IL-17, el paciente presenta un fallo del TNF.

Como se usa en la presente, "seleccionar" y "seleccionado" en referencia a un paciente se usa para que signifique que un paciente en particular es elegido específicamente de un grupo más amplio de pacientes sobre la base de (debido a) que el paciente particular tiene un criterio predeterminado. De manera similar, "tratar selectivamente" se refiere a proporcionar tratamiento a un paciente que tiene una enfermedad particular, donde ese paciente es elegido específicamente entre un grupo más grande de pacientes sobre la base de que el paciente particular tiene un criterio predeterminado. De manera similar, "administrar selectivamente" se refiere a administrar un fármaco a un paciente que se elige específicamente entre un grupo más amplio de pacientes sobre la base de (debido a) que el paciente en particular tiene un criterio predeterminado. Por seleccionar, tratar selectivamente y administrar selectivamente, se entiende que se administra a un paciente una terapia personalizada basada en su historial personal (por ejemplo, intervenciones terapéuticas previas, por ejemplo, tratamiento previo con agentes biológicos), biología (por ejemplo, marcadores genéticos particulares), y/o manifestación (por ejemplo, no cumplir criterios diagnósticos particulares), en lugar de administrarle un régimen de tratamiento estándar basado únicamente en la pertenencia del paciente a un grupo mayor. La selección, en referencia al secukinumab para su uso en un método de tratamiento como se usa en la presente, no se refiere al tratamiento fortuito de un paciente que tiene un criterio particular, sino que se refiere a la elección deliberada de administrar el tratamiento a un paciente basándose en que el paciente tiene un criterio particular. Por tanto, el tratamiento/administración selectivo difiere del tratamiento/administración estándar, que administra un fármaco concreto a todos los pacientes que padecen una enfermedad particular, independientemente de su historial personal, manifestaciones de la enfermedad y/o biología. El paciente se selecciona para el tratamiento sobre la base de su psoriasis en placas de nueva aparición.

Como se usa en la presente, la frase "células T de memoria residentes en el tejido en la piel" se refiere a células T de memoria no recirculantes que persisten en la epidermis. (Véase, por ejemplo, Clark (2015), más arriba). En algunas realizaciones de la divulgación, el tratamiento con el antagonista de IL-17 (secukinumab) reduce las células T de memoria residentes en el tejido en la piel.

Como se usa en la presente, la frase "subconjunto de células T efectoras productoras de interleucina -17 (IL-17) y/o interleucina -22 (IL-22) en la piel" hace referencia a las células T CD4 y CD8 epidérmicas que producen IL-17 e IL-22. (Véase, por ejemplo, Clark (2015), más arriba). En algunas realizaciones de la divulgación, el tratamiento con el antagonista de IL-17 (secukinumab) reduce el subconjunto de células T efectoras productoras de interleucina - 17 (IL-17) y/o interleucina -22 (IL-22) en la piel.

Como se usa en la presente, la frase "células T reguladoras de la piel" se refiere a una población de células T, caracterizada por la expresión del factor de transcripción Foxp3, que se encuentra en la piel. (Véase, por ejemplo, Sanchez Rodriguez et al. (2014) J. Clin. Invest. 124(3): 1027-1036). En algunas realizaciones de la divulgación, el tratamiento con el antagonista de IL-17 (secukinumab) reduce y normaliza el número de células T reguladoras en la piel.

Como se usa en la presente, la expresión "agregados dérmicos de células dendríticas y células T en la piel" se refiere a agrupaciones dérmicas compuestas por células dendríticas y células T infiltrantes. (Véase, por ejemplo, Kim et al. (2014) J. Invest. Derm. 134(5): 1462-65). En algunas realizaciones de la divulgación, el tratamiento con el antagonista de IL-17 (secukinumab) reduce los agregados dérmicos de células dendríticas y células T en la piel.

En conjunto, los actos de reducir las células T de memoria residentes en el tejido en la piel, reducir el subconjunto de células T efectoras productoras de interleucina-17 (IL-17) y/o interleucina-22 (IL-22) en la piel, reducir las células T reguladoras en la piel y reducir los agregados dérmicos de células dendríticas y células T en la piel (por ejemplo, reducir la inmunidad mediada por células en la piel, reducir la respuesta inmunitaria mediada por células T en la piel) se denomina en la presente "modulación de los mecanismos inmunitarios causantes de la cronicidad de la enfermedad psoriásica". En algunas realizaciones de la divulgación, el tratamiento con el antagonista de IL-17 (secukinumab) modula los mecanismos inmunitarios causantes de la cronicidad de la enfermedad psoriásica.

La enfermedad psoriásica en placas comienza con pequeñas placas cutáneas de ~1/8 de pulgada de ancho, típicamente en las mismas zonas de lados opuestos del cuerpo. Crecen lentamente y se convierten en placas gruesas y secas. Si se rasca o araña la placa, aparecen manchas sangrantes del tamaño de la cabeza de un alfiler. Es el llamado signo de Auspitz. Algunas placas se vuelven anulares, con un centro claro y bordes escamosos elevados. Con el tiempo, las manchas separadas se unen para formar áreas más grandes. En algunos casos, las manchas cubren amplias zonas de la espalda o el pecho, denominadas placas geográficas. Como se usa en la presente, la expresión "ralentizar la progresión de la enfermedad psoriásica" significa ralentizar la velocidad de avance del curso de la enfermedad de psoriasis en placas. En algunas realizaciones de la divulgación, el tratamiento con el antagonista de IL-17 (secukinumab) ralentiza la progresión de la enfermedad psoriásica.

Como se usa en la presente, la expresión "brote de psoriasis" comprende la manifestación de la psoriasis en placas, incluyendo las placas, los parches irritados de la piel, el enrojecimiento (por ejemplo, especialmente en codos, rodillas, tronco y cuero cabelludo), los cambios y/o desfiguración de las uñas, la caspa y cualquier combinación de los mismos. Típicamente, un brote de psoriasis incluye la formación de placas de psoriasis. En algunas realizaciones de

la divulgación, el tratamiento con el antagonista de IL-17 (secukinumab) previene los brotes de psoriasis, disminuye la gravedad de los brotes de psoriasis y/o disminuye la frecuencia de los brotes de psoriasis.

Como se usa en la presente, la frase "disminuir la gravedad de los brotes de psoriasis" y similares significa reducir la intensidad de un brote de psoriasis, por ejemplo, reducir el porcentaje de piel afectada por la psoriasis, reducir la intensidad de un componente particular del brote (por ejemplo, reducir el número, tamaño, grosor, etc. de las placas, reducir el grado de irritación de la piel, reducir la descamación, reducir el eritema, reducir los cambios y/o desfiguraciones en las uñas, reducir la caspa, etc.), y/o reducir el tiempo que persiste un brote (o un componente del mismo). La gravedad de un brote puede medirse usando varias herramientas, por ejemplo, la prueba del área de superficie corporal (BSA), la evaluación global del investigador (IGA, IGA mod 2011), la evaluación global del médico (PGA), el índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI) y los resultados notificados por el paciente, por ejemplo, el índice dermatológico de calidad de vida (DLQI) y el cuestionario de deterioro de la productividad laboral y de la actividad: psoriasis (WPAI:PSO). En algunas realizaciones, el paciente consigue por lo menos una reducción del 50% de la puntuación del Índice de Gravedad y Área de Psoriasis (PASI 50) en la semana 12 de tratamiento. En algunas realizaciones y usos, el paciente logra por lo menos una reducción del 75% de la puntuación del índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI 75) en la semana 12 de tratamiento. En algunas realizaciones y usos, el paciente alcanza por lo menos una reducción del 90% de la puntuación del índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI 90) en la semana 12 de tratamiento. En algunas realizaciones y usos, el paciente logra una reducción del 100% de la puntuación del índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI 100) en la semana 12 de tratamiento.

Como se usa en la presente, la frase "disminuir la frecuencia de los brotes de psoriasis" y similares significa reducir la incidencia de los brotes de psoriasis, por ejemplo, reducir la incidencia de placas y/u otros componentes de los brotes de psoriasis (por ejemplo, placas, irritación cutánea, descamación, eritema, cambios en las uñas, caspa, etc.). Al disminuir la frecuencia de los brotes de psoriasis, el paciente experimentará menos recaídas de la psoriasis. La incidencia de los brotes puede evaluarse monitorizando al paciente a lo largo del tiempo para determinar si la prevalencia de los brotes disminuye.

Como se usa en la presente, la frase "prevenir los brotes de psoriasis" significa eliminar futuros brotes de psoriasis y/o componentes de los brotes.

Numerosos pacientes con psoriasis acaban desarrollando artritis psoriásica (PsA). Se espera que el tratamiento de los pacientes con psoriasis de nueva aparición con un antagonista de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra IL-17, como secukinumab) disminuya la probabilidad de que estos pacientes acaben desarrollando PsA, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico (diabetes mellitus, obesidad) y otras afecciones. Como se usa en la presente, la expresión "disminución de la probabilidad de que un paciente con psoriasis desarrolle artritis psoriásica" se refiere a la reducción de la probabilidad de que un paciente con psoriasis desarrolle artritis psoriásica. Como se usa en la presente, la frase "retrasar la aparición de artritis psoriásica en un paciente con psoriasis" se refiere a posponer el desarrollo de los signos y síntomas, y/o el daño estructural asociado a la PsA en un paciente con psoriasis. Como se usa en la presente, la frase "prevenir la progresión de psoriasis a artritis psoriásica en un paciente con psoriasis" se refiere a inhibir el desarrollo de PsA en un paciente con psoriasis.

Como se usa en la presente, la "psoriasis leve" se define como la enfermedad psoriásica en la que el área de superficie corporal (ASC) es ≤10 y el índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI) es <10 y el índice de calidad de vida dermatológica es (DLQI) ≤10. Como se usa en la presente, "psoriasis de moderada a grave" se define como enfermedad psoriásica en la que (BSA es > 10 o PASI es > 10) y DLQI es > 10. Véase Mrowietz et al. (2011) Arch Dermatol Res. 303(1):1-10. En la invención, el paciente tiene psoriasis de moderada a grave. En algunas realizaciones, el tratamiento a largo plazo con el antagonista de IL-17 (secukinumab) hace que un paciente pase de tener psoriasis moderada a grave a tener psoriasis leve debido a una modificación del curso de la enfermedad psoriásica.

50 Antagonistas de IL-17

La invención utiliza el antagonista de IL-17 secukinumab.

El secukinumab comprende: un dominio V_H de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como la SEQ ID NO: 8 y un dominio V_L de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como la SEQ ID NO: 10. Para facilitar la referencia, las secuencias de aminoácidos de las regiones hipervariables del anticuerpo monoclonal secukinumab, basadas en la definición de Kabat y determinadas por el análisis de rayos X y usando el enfoque de Chothia y colaboradores, se proporcionan en la **Tabla 1**, a continuación.

60

65

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos de las regiones hipervariables de secukinumab.

Cadena ligera		
5	CDR1'	Kabat R-A-S-Q-S-V-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
		Chothia R-A-S-Q-S-V-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
10	CDR2'	Kabat G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
		Chothia G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
15	CDR2'	Kabat Q-Q-Y-G-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
		Chothia Q-Q-Y-G-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
Cadena pesada		
20	CDR1	Kabat N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:1)
	CDR1-x	Chothia G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:11)
25	CDR2	Kabat A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-V-G-S-V-K-G (SEQ ID NO:2)
	CDR2-x	Chothia A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (SEQ ID NO:12)
30	CDR3	Kabat D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L (SEQ ID NO:3)
	CDR3-x	Chothia C-V-R-D-Y-D-I-L-T-D-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G (SEQ ID NO:13)

El ADN que codifica la VL de secukinumab se expone en la SEQID NO:9. El ADN que codifica la V_H del secukinumab se expone en la SEQ ID NO:7.

El secukinumab comprende las tres CDR de la SEQ ID NO:10 y las tres CDR de la SEQ ID NO:8. Las CDR de la SEQ ID NO:8 y SEQ ID NO:10 pueden consultarse en la **Tabla 1**. La cisteína libre en la cadena ligera (CysL97) puede verse en la SEQ ID NO:6.

El secukinumab comprende la cadena ligera de la SEQ ID NO:14 y el dominio pesado de la SEQ ID NO:15. El secukinumab comprende las tres CDR de la SEQ ID NO:14 y las tres CDR de la SEQ ID NO:15. Las CDR de la SEQ ID NO:14 y SEQ ID NO:15 pueden encontrarse en la **Tabla 1**. La estructura de la cadena pesada del anticuerpo secukinumab consiste en la secuencia de las regiones FR1 (aminoácido 1 a 30 de la SEQ ID NO:8), FR2 (aminoácido 36 a 49 de la SEQ ID NO:8), FR3 (aminoácido 67 a 98 de la SEQ ID NO:8) y FR4 (aminoácido 117 a 127 de la SEQ ID NO:8). Teniendo en cuenta las regiones hipervariables determinadas del secukinumab mediante análisis de rayos X, la estructura de la cadena pesada consiste en la secuencia de las regiones FR1-x (aminoácido 1 a 25 de la SEQ ID NO:8), FR2-x (aminoácido 36 a 49 de la SEQ ID NO:8), FR3-x (aminoácido 61 a 95 de la SEQ ID NO:8) y FR4 (aminoácido 119 a 127 de la SEQ ID NO:8). De manera similar, la estructura de la cadena ligera consiste, en secuencia, en las regiones FR1' (aminoácido 1 a 23 de la SEQ ID NO:10), FR2' (aminoácido 36 a 50 de la SEQ ID NO:10), FR3' (aminoácido 58 a 89 de la SEQ ID NO:10) y FR4' (aminoácido 99 a 109 de la SEQ ID NO:10).

El secukinumab es un anticuerpo de alta afinidad recombinante, monoclonal completamente humano, anti-interleucina-17A humana (IL-17A, IL-17) del isotipo IgG1/kappa. El secukinumab (véanse, por ejemplo, los documentos WO2006/013107 y WO2007/117749) tiene una afinidad muy alta por la IL-17, es decir, una K_D de aproximadamente 100-200 pM y una IC₅₀ para la neutralización *in vitro* de la actividad biológica de la IL-17A humana de aproximadamente 0,67 nM de aproximadamente 0,4 nM. Por tanto, el secukinumab inhibe el antígeno en una relación molar de aproximadamente 1:1. Esta elevada afinidad de unión hace que el anticuerpo secukinumab sea especialmente adecuado para aplicaciones terapéuticas. Además, se ha determinado que el secukinumab tiene una semivida muy larga, es decir, de aproximadamente 4 semanas, lo que permite períodos prolongados entre administraciones, una propiedad excepcional cuando se tratan trastornos crónicos de por vida, como la psoriasis.

El secukinumab para su uso en métodos de tratamiento de la psoriasis en placas de nueva aparición

El secukinumab puede incorporarse a composiciones farmacéuticas y administrarse *in vivo* para tratar a pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición (por ejemplo, pacientes humanos).

Al paciente se le administran 150 mg -300 mg (por ejemplo, preferiblemente 150 mg o 300 mg) de secukinumab mediante inyección subcutánea (SC) en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguido de una dosificación mensual.

El secukinumab puede usarse como composición farmacéutica cuando se combina con un portador farmacéuticamente aceptable. Dicha composición puede contener, además de un antagonista de IL-17, portadores, diversos diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizadores, solubilizantes y otros materiales bien conocidos en la técnica. Las características del portador dependerán de la vía de administración. Las composiciones farmacéuticas para su uso en los métodos divulgados también pueden contener agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento del trastorno objetivo particular. Por ejemplo, una composición farmacéutica también puede incluir agentes antiinflamatorios. Tales factores y/o agentes adicionales pueden incluirse en la composición farmacéutica para producir un efecto sinérgico con las moléculas de unión a IL-17, o para minimizar los efectos secundarios provocados por los antagonistas de IL-17 (secukinumab). En realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas para el uso en los

métodos divulgados comprenden secukinumab a 150 mg/ml.

Las composiciones farmacéuticas para su uso en los métodos divulgados pueden fabricarse de manera convencional. En una realización, la composición farmacéutica se proporciona en forma liofilizada. Para su administración inmediata se disuelve en un portador acuoso adecuado, por ejemplo agua estéril para inyección o solución salina fisiológica estéril tamponada. Si se considera conveniente preparar una solución de mayor volumen para su administración por infusión en lugar de una inyección en bolo, puede ser ventajoso incorporar albúmina de suero humano o la propia sangre heparinizada del paciente a la solución salina en el momento de la formulación. La presencia de un exceso de dicha proteína fisiológicamente inerte evita la pérdida de anticuerpo por adsorción en las paredes del recipiente y el tubo usados con la solución de infusión. Si se usa albúmina, una concentración adecuada es del 0,5 al 4,5% en peso de la solución salina. Otras formulaciones comprenden la formulación líquida o liofilizada.

Los anticuerpos, por ejemplo, los anticuerpos contra IL-17, se formulan típicamente en forma acuosa lista para administración parenteral o como liofilizados para reconstitución con un diluyente adecuado antes de la administración. En algunas realizaciones de los métodos y usos divulgados, el secukinumab se formula como liofilizado. Las formulaciones liofilizadas adecuadas pueden reconstituirse en un pequeño volumen de líquido (por ejemplo, 2 ml o menos) para permitir la administración subcutánea y pueden proporcionar soluciones con niveles bajos de agregación de anticuerpos. El uso de anticuerpos como principio activo de productos farmacéuticos está ahora muy extendido, incluyendo los productos HERCEPTINTM (trastuzumab), RITUXANTM (rituximab), SYNAGISTM (palivizumab), etc. En la técnica se conocen bien las técnicas para la purificación de anticuerpos hasta un grado farmacéutico. Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de IL-17 secukinumab mediante inyección subcutánea, el antagonista de IL-17 estará en forma de una solución libre de pirógenos y parenteralmente aceptable. Una composición farmacéutica para inyección subcutánea puede contener, además del antagonista de IL-17, un vehículo isotónico como cloruro sódico, solución de Ringer, dextrosa, dextrosa y cloruro sódico, solución de Ringer lactada u otro vehículo conocido en la técnica.

La dosificación apropiada variará dependiendo, por ejemplo, del huésped, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de la afección que se esté tratando, así como de la naturaleza de los tratamientos previos a los que se haya sometido el paciente. En última instancia, el profesional sanitario que atienda al paciente decidirá la cantidad de antagonista de IL-17 con la que tratar a cada paciente. En algunos casos, el profesional sanitario puede administrar dosis bajas del antagonista de IL-17 y observar la respuesta del paciente. En otras realizaciones, la o las dosis iniciales de antagonista de IL-17 administradas a un paciente son altas, y luego se van reduciendo hasta que aparezcan signos de recaída. Pueden administrarse dosis mayores del antagonista de IL-17 hasta que se obtenga el efecto terapéutico óptimo para el paciente, y la dosis generalmente no se aumenta más.

En la invención, el antagonista de IL-17 secukinumab se administra a un paciente, por ejemplo, un mamífero (por ejemplo, un humano). Aunque se entiende que los métodos divulgados proporcionan tratamiento de pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición mediante el antagonista de IL-17 secukinumab, esto no excluye que, si el paciente va a ser tratado en última instancia con el antagonista de IL-17, dicho tratamiento con el antagonista de IL-17 sea necesariamente una monoterapia. De hecho, si se selecciona un paciente para el tratamiento con el antagonista de IL-17, entonces el antagonista de IL-17 (secukinumab) puede administrarse de acuerdo con los métodos de la divulgación, ya sea solo o en combinación con otros agentes y terapias para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición, por ejemplo, en combinación con por lo menos un agente adicional para la psoriasis. Cuando se coadministra con uno o más agentes adicionales para la psoriasis, el antagonista de IL-17 puede administrarse simultáneamente con el otro agente, o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, el médico tratante decidirá la secuencia apropiada de administración del antagonista de IL-17 en combinación con otros agentes y las dosificaciones apropiadas para la coadministración.

Varias terapias pueden combinarse beneficiosamente con secukinumab, durante el tratamiento de la psoriasis en placas de nueva aparición. Tales terapias incluyen tratamientos tópicos (sin receta, compuestos no esteroideos y compuestos esteroideos), fototerapia y tratamiento sistémico (por ejemplo, con productos biológicos o entidades químicas).

Algunos ejemplos no limitativos de agentes tópicos para la psoriasis que pueden usarse con secukinumab incluyen el ácido salicílico, el alquitran de hulla, Dovonex® (calcipotrieno), Tacalonex® (calcipotrieno y dipropionato de betametasona), Tazorec® (tazaroteno), pimecrolimus, tacrolimus, Vectical® (calcitriol), Zithranol-RR® (antralina) y esteroides tópicos (por ejemplo, corticosteroides).

Los ejemplos de fototerapia para su uso con el secukinumab incluyen el tratamiento con psoraleno + UVA (PUVA) o el tratamiento con UVB (con o sin alquitran).

Los ejemplos de agentes para la psoriasis usados en el tratamiento sistémico para su uso con secukinumab incluyen retinoides como la Acitretina (por ejemplo, Soriatane®), ciclosporina, metotrexato, hidroxiurea (por ejemplo, Hydrea®), isotretinoína, mofetil micofenolato, ácido micofenólico, sulfasalazina, 6-tioguanina, fumaratos (por ejemplo, dimetilfumarato y ésteres del ácido fumárico), azatioprina, corticosteroides, leflunomida, tacrolimus, bloqueantes de

las células T (como Amevive® (alefacept) y Raptiva® (efalizumab), bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) (como Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliximab) y Simponi® (golimumab)) y bloqueantes de la interleucina 12/23 (como Stelara® (ustekinumab), tasocitinib y briakinumab).

5 Agentes adicionales para la psoriasis que pueden usarse en combinación con secukinumab durante el tratamiento de la psoriasis incluyen apremilast, mometasoma, voclosporina, ketokonazol, Neuroskin Forte, interleucina-10 humana recombinante, voclosporina, MK-3222, tofacitinib, VX-765, MED-1545, decanoato de flufenazina, acetomuinophn, crema de bimosiamosa, doxiciclina, vancomicina, AbCm168, vitamina D3, RO5310074, fludarabina Calcipotriol e hidrocortisona (LEO 80190), LE80185 (Taclonex® suspensión tópica para el cuero cabelludo/Xamiol® gel), Focetria (vacuna monovalente MF59-Adyuvada, vector de terapia génica tgAAC94, Apremilast, Capsaicina, Psirelax, ABT-874 (anti IL-12), IDEC-114, MEDI-522, INCB018424 crema de fosfato, LE29102, BMS 587101, CD 2027, CRx-191, 8-metoxipsoraleno o 5-metoxipsoraleno, Bicillin L-A, LY2525623, INCB018424, LY2439821, CEP-701, CC-10004, certolizumab (CZP), GW786034 (pazopanib), Complejo de doxiciclina curcuminoïdes C3, NYC 0462, RG3421, hOKT3gamma1(Ala-Ala), BT061, teplizumab, condroitín sulfato, CNTO 1275, anticuerpo monoclonal contra las subunidades IL-12p40 e IL-23 p40, BMS-582949, MK0873, MEDI-507, M518101, ABT-874, AMG 827, AN2728, AMG 714, AMG 139, PTH (1-34), Espuma U0267, CNTO 1275, QRX-101, CNTO 1959, LEO 22811, Imiquimod, CTLA4Ig, Alga Dunaliella Bardawil, Crema AS101, pioglitazona, pimecrolimus, ranibizumab, Zidovudina CDP870 (Certolizumab pegol), Onercept (r-hTBP-1), ACT-128800, 4,4-dimetil-benziso-2H-selenazina, CRx-191, CRx-197, doxercalciferol, LEO 19123 Crema (calcipotriol más LEO 80122), LAS 41004, WBI-1001, tacrolimus, RAD001, rapamicina, rosiglitazona, pioglitazona, ABT-874, aminopterina, AN2728, CD2027, ACT-128800, furoato de mometasona, CT 327, clobetasol + LCD, BTT1023, E6201, vitamina B12 tópica, Crema de fosfato INCB018424, Xamiol gel, IP10.C8, BFH772, LEO 22811, Flufenazina, MM-093, Clobex, SCH 527123, CF101, SRT2104, BIRT2584, CC10004, Tetraziomolibdato, CP-690,550, U0267, ASP015K, VB-201, Acitretin (también llamado U0279), RWJ-445380, Psoralait, propionato de clobetasol, toxina botulínica tipo A, alefacept, erlotinib, BCT194, pomada Ultravate, Roflumilast, CNTO 1275, halobetasol, ILV-094, crema CTA018, COL-121, MEDI-507, AEB071. Agentes adicionales para su uso en combinación con el secukinumab durante el tratamiento de la psoriasis incluyen antagonistas de IL-6, antagonistas de CD20, antagonistas de CTLA4, antagonistas de IL-17, antagonistas de IL-8, antagonistas de IL-21, antagonistas de IL-22, antagonistas de VGEF, antagonistas de CXCL, antagonistas de MMP, antagonistas de defensina, antagonistas de IL-1beta y antagonistas de IL-23 (por ejemplo, sueños de receptor, anticuerpos antagonistas, etc.). Un experto en la técnica podrá discernir las dosificaciones apropiadas de los agentes anteriores para la coadministración con secukinumab.

35 El antagonista de IL-17 secukinumab se administra convenientemente por vía subcutánea. También se contempla la terapia subcutánea (SC) usando una composición farmacéutica de la presente divulgación. El profesional sanitario decidirá la duración adecuada de la terapia SC y la cadencia de la administración de la terapia, usando la composición farmacéutica de la presente divulgación.

40 El antagonista de IL-17 secukinumab se administra al paciente SC, a razón de 150 mg - 300 mg (por ejemplo, 150 mg, 300 mg) semanalmente durante las semanas 0, 1, 2 y 3, y a partir de entonces se administra al paciente SC, a razón de 150 mg - 300 mg (por ejemplo, 150 mg, 300 mg) mensualmente, comenzando durante la cuarta semana. De esta manera, al paciente se le dosifican SC 150 mg - 300 mg (por ejemplo, 150 mg, 300 mg) del antagonista de IL-17 (secukinumab) durante las semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, etc.

45 La cadencia de dosificación se mide generalmente a partir del día de la primera dosis de secukinumab (que también se conoce como "valor de referencia"). Sin embargo, los profesionales sanitarios usan a menudo diferentes convenciones de nomenclatura para identificar los programas de dosificación, como se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Convenciones comunes de nomenclatura de los regímenes de dosificación. Los elementos en negrita se refieren a la convención de nomenclatura usada en la presente.

Semana	0/1	1/2	2/3	3/4	4/5	5/6	6/7	7/8	8/9	9/10	10/11	etc.
1º día de la semana	0/1	7/8	14/15	21/22	28/29	35/36	42/43	49/50	56/57	63/64	70/71	etc.

50 En particular, algunos profesionales sanitarios pueden referirse a la semana cero como semana uno, mientras que algunos profesionales sanitarios pueden referirse al día cero como día uno. Por tanto, es posible que diferentes médicos designen, por ejemplo, una dosis como administrada durante la semana 3 / el día 21, durante la semana 3 / el día 22, durante la semana 4 / el día 21, durante la semana 4 / el día 22, aunque se refieran al mismo programa de dosificación. En aras de la coherencia, la primera semana de dosificación se denominará en la presente semana 0, mientras que el primer día de dosificación se denominará día 1. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que esta nomenclatura se usa simplemente por coherencia y no debe interpretarse como limitativa, es decir, la dosificación semanal es el suministro de una dosis semanal del anticuerpo contra IL-17 independientemente de si el médico se refiere a una semana particular como "semana 1" o "semana 2". Además, el anticuerpo se administra durante la semana 0, 1, 2, 3, 4 8, 12, 16, 20, etc. Algunos profesionales pueden referirse a este régimen como semanal durante cinco semanas y luego mensual (o cada 4 semanas) a partir de entonces, comenzando durante la semana 8, mientras que otros pueden referirse a este régimen como semanal durante cuatro semanas y luego mensual (o cada 4 semanas) a partir de entonces, comenzando durante la semana 4. Por tanto, un experto en la técnica apreciará que administrar

al paciente una inyección en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguida de una dosificación mensual a partir de la semana 4 es lo mismo que: 1) administrar al paciente una inyección en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguido de una dosificación mensual a partir de la semana 8; 2) administrar al paciente una inyección en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguido de una dosificación cada 4 semanas; y 3) administrar al paciente una inyección en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguido de una administración mensual.

Como se usa en la presente, la frase "formulado a una dosificación para permitir la administración [vía de administración] de [una dosis designada]" se pretende que signifique que una composición farmacéutica dada puede usarse para proporcionar una dosis deseada del antagonista de IL-17, es decir, el anticuerpo contra IL-17 secukinumab a través de una vía de administración designada (SC). A modo de ejemplo, si la dosis subcutánea deseada es de 300 mg, el médico puede usar 2 ml de la formulación de anticuerpo contra IL-17 con una concentración de 150 mg/ml, 1 ml de la formulación de anticuerpo contra IL-17 con una concentración de 300 mg/ml, 0,5 ml de la formulación de anticuerpo contra IL-17 con una concentración de 600 mg/ml, etc. En cada uno de tales casos, estas formulaciones de anticuerpos de IL-17 tienen una concentración lo suficientemente alta como para permitir la administración subcutánea del anticuerpo contra IL-17. La administración subcutánea típicamente requiere la administración de un anticuerpo contra IL-17 por vía subcutánea. La administración subcutánea típicamente requiere la administración de volúmenes inferiores o iguales a aproximadamente 2 ml, preferiblemente un volumen de aproximadamente 1 ml o menos. Las formulaciones preferidas son composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml de secukinumab, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 30 mM de histidina pH 5,8, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 225 mM de trehalosa, aproximadamente un 0,02% de polisorbato 80 y de aproximadamente 2,5 mM a aproximadamente 20 mM de metionina.

Como se usa en la presente, la frase "recipiente que tiene una cantidad suficiente del antagonista de IL-17 para permitir la administración de [una dosis designada]" se usa para que signifique que un recipiente dado (por ejemplo, vial, pluma, jeringuilla) tiene dispuesto en el mismo un volumen del antagonista de IL-17 (por ejemplo, como parte de una composición farmacéutica) que puede usarse para proporcionar una dosis deseada. Como ejemplo, si una dosis deseada es de 150 mg, entonces un practicante clínico puede usar 2 ml de un recipiente que contenga la formulación de anticuerpo contra IL-17 con una concentración de 75 mg/ml, 1 ml de un recipiente que contenga la formulación de anticuerpo contra IL-17 con una concentración de 150 mg/ml, 0,5 ml de un recipiente que contenga la formulación de anticuerpo contra IL-17 con una concentración de 300 mg/ml, etc. En cada uno de estos casos, estos recipientes contienen una cantidad suficiente del antagonista de IL-17 para permitir la administración de la dosis deseada de 150 mg.

El paciente padece psoriasis en placas de aparición reciente de moderada a grave. En algunas realizaciones, el paciente no ha sido tratado previamente con un tratamiento sistémico para la psoriasis. En algunas realizaciones, el paciente no ha recibido tratamiento biológico. En algunas realizaciones, el paciente no ha recibido tratamiento tópico. En algunas realizaciones, el paciente no ha sido tratado previamente con fototerapia para la psoriasis.

Al paciente se le administran 150 mg - 300 mg del anticuerpo contra IL-17 mediante inyección subcutánea (SC) en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguido de una dosificación mensual a partir de la semana 4. En algunas realizaciones, al paciente se le administran 150 mg del anticuerpo contra IL-17 mediante inyección SC en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguido de una dosis mensual a partir de la semana 4. En algunas realizaciones, al paciente se le administran 300 mg del anticuerpo contra IL-17 mediante inyección SC en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguido de una dosificación mensual a partir de la cuarta semana.

En algunas realizaciones, el paso de administrar el anticuerpo contra IL-17 cada cuatro semanas proporciona un nivel medio en estado estacionario del anticuerpo contra IL-17 entre aproximadamente 5 µg/ml - aproximadamente 70 µg/ml, aproximadamente 5 µg/ml - aproximadamente 33 µg/ml, o aproximadamente 11 µg/ml - aproximadamente 70 µg/ml.

El anticuerpo contra IL-17 es secukinumab.

En algunas realizaciones, la dosis del anticuerpo contra IL-17 es de 300 mg si el paciente pesa > o ≥ 90kg. En algunas realizaciones, la dosis del anticuerpo contra IL-17 es de 300 mg si el paciente pesa > o ≥ 100kg. En algunas realizaciones, la dosis del anticuerpo contra IL-17 es de 150 mg si el paciente pesa < o ≤ 90kg. En algunas realizaciones, la dosis del anticuerpo contra IL-17 es de 150 mg si el paciente pesa < o ≤ 100kg.

En algunas realizaciones, la dosis del anticuerpo contra IL-17 (secukinumab) es de 150 mg, el anticuerpo contra IL-17 (secukinumab) está comprendido en una formulación farmacéutica líquida, 1 ml de la formulación farmacéutica está dispuesto dentro de una jeringuilla precargada, pluma de inyección o autoinyector, que está dispuesto dentro de un kit, en donde el kit comprende además instrucciones de uso. En algunas realizaciones, la dosis del anticuerpo contra IL-17 (secukinumab) es de 150 mg, el anticuerpo contra IL-17 (secukinumab) está comprendido en una formulación farmacéutica líquida a una concentración de 150 mg/ml, 1 ml de la formulación farmacéutica está dispuesto dentro de un autoinyector, que está dispuesto dentro de un kit, en donde el kit comprende además instrucciones de uso.

En algunas realizaciones, la dosis del anticuerpo contra IL-17 (secukinumab) es de 300 mg, el anticuerpo contra IL-17 (secukinumab) está comprendido en una formulación farmacéutica líquida a una concentración de 150 mg/ml, la formulación farmacéutica está dispuesta dentro de jeringuillas precargadas, plumas de inyección o autoinyectores, que están dispuestos dentro de un kit, en donde el kit comprende además instrucciones de uso. En algunas realizaciones, la dosis del anticuerpo contra IL-17 es de 300 mg, el anticuerpo contra IL-17 (secukinumab) está comprendido en una formulación farmacéutica líquida a una concentración de 150 mg/ml, 2 ml de la formulación farmacéutica están dispuestos dentro de un autoinyector, que está dispuesto dentro de un kit, en donde el kit comprende además instrucciones de uso.

En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación IGA de referencia de ≥ 3 . En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación PASI de referencia de ≥ 12 . En algunas realizaciones, el paciente tiene una BSA de referencia de $\geq 10\%$. Las puntuaciones PASI e IGA de los pacientes en respuesta al tratamiento con secukinumab pueden consultarse en Langley et al. (2014) N Engl J Med 371:326-38.

En algunas realizaciones, por lo menos el 60%, por lo menos el 67%, por lo menos el 70%, por lo menos el 71%, por lo menos el 77%, o por lo menos el 81% de los pacientes (por ejemplo, pacientes adultos) tratados de acuerdo con los métodos divulgados alcanzan el PASI 75 en la semana 12.

En algunas realizaciones, por lo menos el 50%, por lo menos el 51%, por lo menos el 62% o por lo menos el 65% de los pacientes (por ejemplo, pacientes adultos) tratados de acuerdo con los métodos divulgados presentan una respuesta de 0 o 1 en la evaluación global modificada del investigador (IGA) en la semana 12.

En algunas realizaciones, por lo menos el 35%, por lo menos el 39%, por lo menos el 41%, por lo menos el 54% o por lo menos el 59% de los pacientes (por ejemplo, pacientes adultos) tratados de acuerdo con los métodos divulgados alcanzan el PASI 90 en la semana 12.

En algunas realizaciones, por lo menos el 10%, por lo menos el 12%, por lo menos el 14%, por lo menos el 24%, o por lo menos el 28% de los pacientes (por ejemplo, pacientes adultos) tratados de acuerdo con los métodos divulgados alcanzan el PASI 100 en la semana 12.

Además, en la presente se divulga el secukinumab para su uso en métodos de tratamiento de un paciente que tiene psoriasis en placas de aparición reciente de moderada a grave, que comprenden la administración al paciente de 150 mg de secukinumab mediante inyección subcutánea en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguido de una dosis mensual a partir de la semana 4, en donde el paciente no ha sido tratado previamente con agentes biológicos. Además, en la presente se divulga el secukinumab para su uso en métodos de tratamiento de un paciente que tiene psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave, que comprenden administrar al paciente 300 mg de secukinumab mediante inyección subcutánea en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguido de una dosificación mensual a partir de la semana 4, en donde el paciente no ha sido tratado previamente con agentes biológicos.

Kits

La divulgación también abarca kits para el tratamiento de la psoriasis en placas de nueva aparición. Tales kits comprenden el antagonista de IL-17 secukinumab (por ejemplo, en forma líquida o liofilizada) o una composición farmacéutica que comprende el antagonista de IL-17 (descrito más arriba). Además, tales kits pueden comprender medios para administrar el antagonista de IL-17 (por ejemplo, un autoinyector, una jeringuilla y un vial, una jeringuilla precargada, una pluma precargada) e instrucciones de uso. Estos kits pueden contener agentes terapéuticos adicionales para la psoriasis (descritos más arriba) para el tratamiento de la psoriasis en placas de nueva aparición, por ejemplo, para su administración en combinación con el antagonista de IL-17 secukinumab contenido. Tales kits también pueden incluir instrucciones para la administración del antagonista de IL-17 (secukinumab) para tratar al paciente con psoriasis en placas de nueva aparición. Tales instrucciones pueden proporcionar la dosis (por ejemplo, 150 mg, 300 mg), la vía de administración (SC) y el régimen de dosificación (semanal durante la semana 0, 1, 2 y 3 y, a partir de entonces, mensual (cada 4 semanas), comenzando durante la semana 4; etc.) para su uso con secukinumab.

La frase "medios de administración" se usa para indicar cualquier instrumento disponible para la administración sistémica de un fármaco a un paciente incluyendo, entre otros, una jeringuilla precargada, un vial y una jeringuilla, una pluma de inyección, un autoinyector, un gotero y una bolsa intravenosos, una bomba, etc. Con estos artículos, un paciente puede autoadministrarse el fármaco (es decir, administrarse el fármaco sin la ayuda de un médico) o puede administrárselo un practicante médico.

General

En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos

técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación.

EJEMPLOS

5 **Ejemplo 1: Inflamación de la piel y el oído por Imiquimod**

El imiquimod se usa para el tratamiento tópico de las verrugas genitales y perineales provocadas por el virus del papiloma humano. Las indicaciones clínicas para esta terapia se han ampliado aún más para que incluyan el 10 tratamiento de otras anomalías cutáneas asociadas con el virus, así como lesiones cutáneas precancerosas y cancerosas, como queratosis actínicas y carcinomas basocelulares superficiales. Clínicamente, se descubrió que el imiquimod puede exacerbar la psoriasis en pacientes cuya enfermedad estaba previamente bien controlada durante el tratamiento tópico de las queratosis actínicas y los carcinomas basocelulares superficiales. La exacerbación de la 15 psoriasis inducida por imiquimod se produce tanto en la zona tratada como, curiosamente, también en zonas cutáneas distantes que antes no estaban afectadas por la enfermedad. Por tanto, puede usarse el tratamiento de ratones con crema de imiquimod, que produce lesiones cutáneas similares a las de la psoriasis, para investigar posibles terapias contra la psoriasis en una fase temprana del proceso de la enfermedad. (van der Fits et al. (2009) J. Immunol 182:5836-5845).

20 **A. Administración sistémica**

Para el modelo de inflamación cutánea se usaron ratones Balb/c hembra (8-10 semanas de edad). Se aplicó diariamente crema que contenía imiquimod al 5% o crema vehículo en la espalda afeitada de los ratones (dosis total de imiquimod, 12,5 mg por ratón). El grosor de la piel de la espalda se midió diariamente con calibres digitales.

25 Se administró Ab anti-IL-17, mediante inyección intraperitoneal, los días -3, 0, 4, 7 y 11 en relación con la primera aplicación de la crema. El grosor de la piel se calculó como el % de cambio frente al día 0 (valor de referencia) para cada punto temporal con el propósito de obtener gráficos del área bajo la curva (AUC) para la crema vehículo, la 30 crema de imiquimod y los grupos de tratamiento con Ab. Se calcularon los porcentajes de inhibición de los animales individuales en las AUC de cada grupo de tratamiento frente a la AUC del grupo de imiquimod (0% de inhibición) usando una hoja de cálculo de Excel.

35 Como se muestra en **la Figura 1**, el tratamiento con Ab anti-IL-17, dosificado a 100mg/kg i.p. los días -3, 0, 4, 7 y 11, inhibió la $AUC_{[0-14 \text{ días}]}$ de la hinchazón cutánea en un $22,94 \pm 12,25\%$. Por tanto, el tratamiento sistémico precoz de la hinchazón cutánea inducida por imiquimod con un anticuerpo contra IL-17 reduce al hinchazón cutánea en este modelo.

40 **B. Administración local**

45 Para el modelo de inflamación auricular usamos ratones Balb/c hembra (8-10 semanas de edad). Se aplicó diariamente crema que contenía un 5% de imiquimod en ambas orejas de los ratones (dosis total de imiquimod, 12,5 mg por ratón). El grosor de ambas orejas se midió diariamente usando calibres digitales y se promedió.

50 Se administró Ab anti-IL-17, como dosis única mediante inyección subcutánea a 100mg/kg, el día -3 en relación con la primera aplicación de la crema. El grosor de la oreja se calculó como el % de cambio frente al día 0 (valor de referencia) para cada punto temporal con el fin de obtener gráficos del área bajo la curva (AUC) para los grupos de tratamiento con crema de imiquimod y Ab. Se calcularon los porcentajes de inhibición de AUC de los animales individuales de cada grupo de tratamiento frente a la AUC del grupo de imiquimod (0% de inhibición) usando una hoja de cálculo Excel.

55 Como se muestra en **la Figura 2**, el tratamiento con Ab anti-IL-17, dosificado a 100 mg/kg s.c. sólo en el día -3, inhibió la $AUC_{[0-10 \text{ días}]}$ de la hinchazón de la oreja en un $25,50 \pm 2,28\%$. * $p < 0,05$, prueba t no pareada. Por tanto, el tratamiento local precoz de la hinchazón de la oreja inducida por imiquimod con un anticuerpo contra IL-17 reduce la hinchazón de la oreja en este modelo.

60 En conjunto, los datos de los estudios del modelo con imiquimod sugieren que el tratamiento precoz de la psoriasis de nueva aparición con un anticuerpo contra IL-17 (administrado local o sistémicamente) puede reducir la inflamación (por ejemplo, el grosor y/o la hinchazón) asociada a las lesiones cutáneas tipo placa que se producen durante la psoriasis.

Ejemplo 2: Inflamación del oído inducida por IL-23

65 Se ha propuesto que la IL-23, una citoquina que impulsa el desarrollo de células Th17 productoras de IL-17 e IL-22, está implicada funcionalmente en la patogénesis de la psoriasis. (Véase, por ejemplo, van der Fits et al. (2009) J. Immunol 182:5836-5845). La expresión de IL-23 está aumentada en las lesiones cutáneas psoriásicas, y hay un

5 mayor número de células Th17 presentes. La inyección intradérmica de IL-23 en la piel de ratones produce eritema, un infiltrado inflamatorio mixto e hiperplasia epidérmica, así como hinchazón en el lugar de la inyección después de inyecciones repetidas. Como se ha descubierto que tanto la IL-23 como la IL-17 son críticas en el desarrollo de la psoriasis, el modelo de inyección intradérmica de IL-23 en ratones también puede usarse como método sencillo y rápido para investigar terapias que puedan ser útiles en el tratamiento de la psoriasis temprana.

10 Se inyectó i.d. a ratones Balb/c hembra (~20 g) en el pabellón auricular de la oreja derecha con 1 μ g de IL-23 en 10 μ l de PBS y con 10 μ l de PBS solo en el pabellón auricular de la oreja izquierda (oreja de control) el día 0. Se repitieron las inyecciones en la oreja con IL-23 y PBS los días 2, 5 y 7. Las inyecciones en la oreja con IL-23 y PBS se repitieron los días 2, 5 y 7. El grosor de la oreja se midió usando calibres digitales los días 0, 5, 7 y 8.

15 El tratamiento con Ab anti-IL-17 o Ab isotipo de control se administró a 30mg/kg i.p. como dosis única un día antes de las primeras inyecciones en la oreja el día 0. La hinchazón de la oreja derecha se calculó como relación de la hinchazón de la oreja izquierda, y la relación de hinchazón de la oreja derecha/oreja izquierda se representó gráficamente en función del tiempo para obtener gráficos del área bajo la curva (AUC) para los grupos de control y de tratamiento. Se calcularon los porcentajes de inhibición de la AUC de los animales individuales de cada grupo de tratamiento frente a la AUC del grupo de control (0% de inhibición) usando una hoja de cálculo Excel.

20 Como se muestra en la **Figura 3**, el tratamiento con Ab anti-IL-17, dosificado a 30mg/kg i.p. sólo en el día -1, inhibió la AUC de la hinchazón de la oreja [0-8 días] en un $38,57\pm3,98\%$. *** p<0,001, prueba t pareada. Esto sugiere que el tratamiento precoz de la psoriasis de nueva aparición con un anticuerpo contra la IL-17 puede reducir la inflamación (por ejemplo, la hinchazón) asociada con las lesiones cutáneas de tipo placa que se producen durante la psoriasis.

25 Ejemplo 3: Análisis de las respuestas de los pacientes con psoriasis al tratamiento con secukinumab en función de la duración de la enfermedad

30 Los detalles del diseño y los resultados de dos ensayos de fase 3, doble ciego y 52 semanas de duración, ERASURE (Eficacia de la respuesta y seguridad de dos regímenes fijos de secukinumab en la psoriasis; CAIN457A2302) y FIXTURE (Examen de investigación de un año completo sobre secukinumab frente a etanercept usando dos regímenes de dosificación para determinar la eficacia en la psoriasis; CAIN457A2303) se presentan en Langley et al. (2014) N Engl J Med 371:326-38. La proporción de pacientes que cumplieron el criterio de PASI 75 en la semana 12 fue mayor con cada dosis de secukinumab que con placebo o etanercept: en el estudio ERASURE, las tasas de PASI 75 fueron del 81,6 % con 300 mg de secukinumab, del 71,6 % con 150 mg de secukinumab y del 44,0% con etanercept y del 4,9% con placebo (p<0,001 para cada dosis de secukinumab frente a los comparadores). La proporción de pacientes con una respuesta de 0 o 1 en la evaluación global modificada del investigador (IGA) en la semana 12 fue mayor con cada dosis de secukinumab que con placebo o etanercept: en el estudio ERASURE, las tasas fueron del 65,3% con 300 mg de secukinumab, del 51,1% con 150 mg de secukinumab, del 27,2% con etanercept y del 2,8% con placebo (p<0,001 para cada dosis de secukinumab frente a los comparadores). Las tasas de infección fueron mayores con secukinumab que con placebo en ambos estudios y similares a las de etanercept.

45 Se volvieron a analizar los datos de ERASURE y FIXTURE para determinar si el efecto de secukinumab 150 mg y 300 mg sobre las tasas de respuesta PASI 75, 90 y 100 e IGA0/1 era diferente en subgrupos de pacientes en diferentes etapas de su trayectoria de enfermedad psoriásica. Se analizaron los tres subgrupos siguientes: sujetos en el momento de la inscripción en el ensayo que habían sido diagnosticados de psoriasis moderada a grave durante ≤ 2 años, $2 - \leq 10$ años y ≥ 10 años. A continuación, en la **Tabla 3**, se presenta un resumen del tiempo transcurrido desde el primer diagnóstico de psoriasis (años) para los pacientes de ERASURE y FIXTURE:

50 **Tabla 3** - Historial de enfermedad y características de referencia de la enfermedad del grupo de tratamiento de inducción (conjunto de seguridad).

Características de fondo	AIN457 150 mg N=692	AIN457 300 mg N=690	Placebo N=694
Tiempo transcurrido desde el primer diagnóstico de psoriasis (años)			
n	692	690	694
Media	17.948	17.025	17.490
SD	12.4643	12.0248	12.2314
Mínimo	0.51	0.49	0.51
Q1	8.585	7.526	7.844
Mediana	15.413	14.676	15.069
Q3	25.021	23.299	25.205
Máximo	69.01	61. 48	68.13

65 Como se muestra en la **Figura 5**, en la semana 52, para el tratamiento con secukinumab 150 mg, excepto PASI 100, el porcentaje de respuesta es mayor en el subgrupo a corto plazo (es decir, pacientes a los que se les había

diagnosticado psoriasis durante ≤ 2 años antes del tratamiento). Le siguen el subgrupo de pacientes a medio plazo (es decir, pacientes a los que se les había diagnosticado psoriasis durante 2 - ≤ 10 años) y el subgrupo de pacientes a largo plazo (es decir, pacientes a los que se les había diagnosticado psoriasis durante ≥ 10 años). Por tanto, después del tratamiento con 150 mg de secukinumab, hay una mayor tasa de respondedores entre los pacientes a corto plazo en cuanto a la consecución de mejoras en el PASI 75/90 y el IGA 0/1 en comparación con los pacientes con enfermedad más avanzada. De los pacientes con psoriasis de duración de ≤ 2 años antes del tratamiento (n=30), 14 habían sido tratados previamente con terapia sistémica no biológica; ninguno de los pacientes tenía tratamiento previo biológico ni tratamiento previo tópico. Un análisis más detallado mostró que de los pacientes que tenían psoriasis de duración ≤ 1 año antes del tratamiento (n=7), 2 habían sido tratados previamente con terapia sistémica no biológica; ninguno de los pacientes tenía tratamiento previo biológico ni tratamiento previo tópico.

Como se muestra en la **Figura 6**, en la semana 52, para el tratamiento con secukinumab 300 mg, para PASI 75 y PASI 100, la diferencia entre el porcentaje de respondedores a corto plazo (≤ 2 años) frente al no a corto plazo (> 2 años) es de sólo aproximadamente un 1,1%. Sin embargo, para PASI 90 e IGA 0/1, el porcentaje de respondedores en el subgrupo a corto plazo es mayor que en los subgrupos a medio y largo plazo. Por tanto, después del tratamiento con 300 mg de secukinumab, hay una mayor tasa de respondedores entre los pacientes a corto plazo en cuanto a la consecución de mejoras en PASI 90 e IGA 0/1 en comparación con los pacientes con enfermedad más avanzada. De los pacientes que tenían psoriasis de duración ≤ 2 años antes del tratamiento (n=33), 22 habían sido tratados previamente con terapia sistémica no biológica; ninguno de los pacientes tenía tratamiento previo biológico ni tratamiento previo tópico. Otros análisis mostraron que de los pacientes con psoriasis de duración ≤ 1 año antes del tratamiento (n=11), 8 habían sido tratados previamente con terapia sistémica no biológica; ninguno de los pacientes tenía tratamiento previo biológico ni tratamiento previo tópico.

Se realizó un análisis similar para los pacientes del estudio CAIN457A2317, en el que se usaron 300 mg de secukinumab para tratar la psoriasis de moderada a grave. Curiosamente, en este análisis, la tasa de mejoría alcanzada por el subgrupo a corto plazo fue comparable a la observada en pacientes con enfermedad más avanzada (datos no mostrados). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en CAIN457A2317 sólo había 15 pacientes que tenían psoriasis de duración ≤ 2 años antes del tratamiento, lo que dificulta las comparaciones entre los subgrupos en este ensayo. De los pacientes que tenían psoriasis de duración ≤ 2 años antes del tratamiento (n=15), 8 habían sido tratados previamente con terapia sistémica no biológica, y uno había sido tratado previamente con terapia sistémica biológica. Análisis adicionales mostraron que de los pacientes con psoriasis de duración ≤ 1 año antes del tratamiento (n=5), 4 habían sido tratados previamente con terapia sistémica no biológica; ninguno de los pacientes había recibido tratamiento previo biológico.

Ejemplo 4: CAIN457A2322 - Un estudio aleatorizado y multicéntrico para evaluar el efecto del secukinumab administrado a pacientes que padecen psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave.

Número de protocolo	CAIN457A2322
Título	Estudio aleatorizado y multicéntrico para evaluar el efecto de secukinumab 300 mg s.c. administrado durante 52 semanas a pacientes que padecen psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave como intervención precoz en comparación con el tratamiento estándar con UVB de banda estrecha (estudio STEPIIn).
Título breve	Estudio de la eficacia de la intervención precoz con secukinumab 300 mg s.c. en comparación con UVB de banda estrecha en pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave.
Patrocinador y fase clínica	Novartis Fase IV
Tipo de investigación	Fármaco
Tipo de estudio	Intervenciones
Propósito y justificación	El objetivo de este estudio es determinar si la intervención precoz con secukinumab 300 mg subcutáneo (s.c.) en pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave puede llevar a períodos prolongados libres de síntomas al prevenir la reactivación de lesiones antiguas o, en última instancia, dificultar totalmente la aparición de lesiones nuevas, es decir, cambiar el curso natural de la enfermedad (Estudio principal).
Objetivo principal	Demostrar que el tratamiento precoz con secukinumab 300 mg s.c. (brazo A1) es superior al tratamiento estándar con nb-UVB (brazo B1) en pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave con respecto a los pacientes que logran una mejora (reducción) $\geq 90\%$ en la respuesta del índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI 90) en la semana 52.

(continuación)

	Número de protocolo	CAIN457A2322
5	Objetivos secundarios	<p>Objetivo secundario clave Evaluar la superioridad del tratamiento precoz con secukinumab (brazo A1) frente a nb-UVB (brazo B1) en función de la proporción de todos los pacientes aleatorizados que alcanzan por lo menos PASI 90 en la semana 104.</p> <p>Objetivo secundario adicional Evaluar los efectos del tratamiento precoz con secukinumab (brazo A1) en comparación con nb-UVB (brazo B1) basándose en la proporción de todos los pacientes asignados aleatoriamente que alcanzan por lo menos la evaluación global del investigador (IGA mod 2011) de 0 o 1 en la semana 52 y en la semana 104.</p>
10		
15	Diseño del estudio Población	<p>El diseño consiste en el Estudio Principal, que incluye a todos los pacientes de los Brazos A1 (A1a y A1b) y B1 (B1a y B1b), y un Subestudio Mecanicista, que comprende 5 brazos de tratamiento (A1b, A2, B1b, C1 y C2).</p> <p>El estudio principal será multicéntrico, aleatorizado, de 2 brazos de tratamiento (secukinumab y nb-UVB), de grupos paralelos y abierto.</p> <p>La población total del estudio (estudio principal y subestudio mecanicista) estará formada por un total de 196 pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre los 18 y los 50 años, ambos inclusive.</p>
20		
25		<p>Estudio principal El estudio principal se llevará a cabo en pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave no tratados previamente con ningún tratamiento sistémico ni fototerapia. Se asignarán aleatoriamente un total de 160 pacientes al Brazo A1 o al Brazo B1 en aproximadamente 75 centros de todo el mundo. Como se espera una tasa máxima de fracaso del cribado del 20%, se someterá a cribado a aproximadamente 245 pacientes.</p>
30		
35		<p>Subestudio mecanicista Cualquier paciente que dé su consentimiento puede participar en el subestudio mecanicista. Los pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición se asignarán aleatoriamente a los brazos A1b, A2 o B1b, y los pacientes con psoriasis en placas crónica se asignarán aleatoriamente a los brazos C1 y C2 (12 pacientes cada uno). Para el Brazo A1b o el Brazo B1b, se incluirá a los 12 primeros pacientes por orden de llegada.</p>
40	Criterios clave de inclusión	<p>Los pacientes elegibles para su inclusión en este estudio deben cumplir todos los criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Capaz de entender y comunicarse con el investigador, dispuesto y capaz de cumplir con todos los procedimientos del estudio, y proporcionar por escrito el consentimiento informado firmado y fechado (personalmente o por un testigo) antes de que se realice cualquier evaluación. 2. De 18 a 50 años inclusive 3. Psoriasis en placas de nueva aparición con aparición de las primeras placas de psoriasis en el plazo de los últimos 12 meses antes de la aleatorización y sin tratamiento de cualquier tratamiento sistémico y fototerapia (Brazos A1, A2 y Brazo B1). 4. Psoriasis crónica en placas con aparición de los primeros síntomas de psoriasis 5 años o más e intolerancia o respuesta inadecuada a la fototerapia o a cualquier tratamiento sistémico, incluyendo los biológicos, excepto los inhibidores de la IL-17A (Brazo C1 y Brazo C2). 5. Psoriasis en placas de moderada a grave definida en el momento del cribado y al inicio del estudio por PASI ≥ 10, y superficie corporal (SC) $\geq 10\%$, e IGA mod 2011 ≥ 3.
45		
50		
55	Criterios clave de exclusión	<p>Los pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios no podrán ser incluidos en este estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Formas de psoriasis distintas de la de placas (por ejemplo, pustulosa, eritrodérmica, guttata, fotosensible e inducida por fármacos). 2. Uso continuado de tratamientos prohibidos 3. Tratamiento previo con fototerapia o cualquier tratamiento sistémico 4. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia 5. Mujeres en edad fértil, definidas como todas las mujeres fisiológicamente capaces de quedarse embarazadas, a menos que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante la Época de Tratamiento o durante más tiempo si así lo requiere la información de prescripción aprobada localmente (por ejemplo, 20 semanas en la UE para secukinumab).
60		
65		

(continuación)

	Número de protocolo	CAIN457A2322
5	Tratamiento del estudio	Secukinumab (AIN457) 300 mg UVB de banda estrecha
10	Evaluaciones de eficacia	- Área de superficie corporal e índice de gravedad de la psoriasis
		- Evaluación global del investigador mod 2011
		- Evaluación por el sujeto del dolor, el picor y la descamación.
		- Evaluación global de la enfermedad psoriásica por parte del sujeto
15	Evaluaciones de seguridad	- Exploración física - Signos vitales - Altura y peso corporal - Evaluaciones de laboratorio (hematología, química clínica, proteína C reactiva de alta sensibilidad) - Electrocardiograma - Embarazo - Eventos adversos
20	Otras evaluaciones	- Evaluación de los síntomas de la artritis psoriásica - Índice de calidad de vida en dermatología - Cuestionario de productividad laboral y deterioro de la actividad: psoriasis - Análisis inmunológico de biopsias cutáneas - β -defensina 2 humana
25	Análisis de datos	La variable de eficacia primaria es la proporción de pacientes que alcanzan un PASI 90 en la semana 52. El análisis del objetivo primario se basará en el conjunto de análisis completo. Para el análisis primario, se realizarán las siguientes pruebas de hipótesis: H_01 : $p_{sec} = p_{nbUVB}$ frente a H_{A1} : $p_{sec} \neq p_{nbUVB}$ El método de análisis primario para la respuesta PASI 90 en la semana 52 usará un modelo de regresión logística exacta con el tratamiento como variable explicativa y la puntuación PASI basal como covariante. La variable secundaria clave es la proporción de todos los pacientes aleatorizados que alcanzan PASI 90 en la semana 104. Para reducir el sesgo de selección, todos los pacientes que no alcancen un PASI 90 en la semana 52 también se incluirán en el análisis en la semana 104 usando únicamente la mejora del PASI obtenida en la semana 104. Para el análisis secundario clave, se realizarán las siguientes pruebas de hipótesis: H_02 : $p^*_{sec} = p^*_{nbUVB}$ frente a H_{A2} : $p^*_{sec} \neq p^*_{nbUVB}$
30	Palabras clave	Psoriasis, IL-17A, secukinumab, UVB de banda estrecha, PASI
35	Título breve	Estudio de la eficacia de la intervención precoz con secukinumab 300 mg s.c. en comparación con UVB de banda estrecha en pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave.
40	Tipo de investigación	Fármaco
45	Tipo de estudio	Intervenciones
50	Propósito y justificación	El propósito de este estudio es determinar si la intervención precoz con secukinumab 300 mg subcutáneo (s.c.) en pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave puede conducir a períodos prolongados libres de síntomas al prevenir la reactivación de lesiones antiguas o, en última instancia, dificultar totalmente la aparición de lesiones nuevas, es decir, cambiar el curso natural de la enfermedad (Estudio principal).
55	Objetivo principal	Demostrar que el tratamiento precoz con secukinumab 300 mg s.c. (brazo A1) es superior al tratamiento estándar con nb-UVB (brazo B1) en pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave con respecto a los pacientes que logran una mejora (reducción) $\geq 90\%$ en la respuesta del índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI 90) en la semana 52.

60

65

(continuación)

	Número de protocolo	CAIN457A2322
5	Objetivos secundarios	<p>Objetivo secundario clave Evaluar la superioridad del tratamiento precoz con secukinumab (brazo A1) frente a nb-UVB (brazo B1) sobre la base de la proporción de todos los pacientes aleatorizados que alcanzan por lo menos PASI 90 en la semana 104.</p>
10		<p>Objetivo secundario adicional Evaluar los efectos del tratamiento precoz con secukinumab (brazo A1) en comparación con nb-UVB (brazo B1) sobre la base de la proporción de todos los pacientes aleatorizados que alcanzan por lo menos la evaluación global del investigador (IGA mod 2011) de 0 o 1 en la semana 52 y en la semana 104.</p>
15	Diseño del estudio	<p>El diseño consiste en el Estudio Principal, que incluye a todos los pacientes de los Brazos A1 (A1a y A1b) y B1 (B1a y B1b), y un Subestudio Mecanicista, que comprende 5 brazos de tratamiento (A1b, A2, B1b, C1 y C2). El estudio principal será multicéntrico, aleatorizado, de 2 brazos de tratamiento (secukinumab y nb-UVB), de grupos paralelos y abierto.</p>
20	Población	<p>La población total del estudio (estudio principal y subestudio mecanicista) estará formada por un total de 196 pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre los 18 y los 50 años, ambos inclusive.</p>
25		<p>Estudio principal El estudio principal se llevará a cabo en pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave no tratados previamente con ningún tratamiento sistémico ni fototerapia. Se asignarán aleatoriamente un total de 160 pacientes s al Brazo A1 o al Brazo B1 en aproximadamente 75 centros de todo el mundo. Como se espera una tasa máxima de fracaso del cribado del 20%, se someterá a cribado a aproximadamente 245 pacientes.</p>
30		<p>Subestudio mecanicista Cualquier paciente que dé su consentimiento puede participar en el subestudio mecanicista. Los pacientes con psoriasis en placas de nueva aparición se asignarán aleatoriamente a los brazos A1b, A2 o B1b, y los pacientes con psoriasis en placas crónica se asignarán aleatoriamente a los brazos C1 y C2 (12 pacientes cada uno). Para el Brazo A1b o el Brazo B1b, se incluirá a los 12 primeros pacientes por orden de llegada.</p>
35	Criterios clave de inclusión	<p>Los pacientes elegibles para su inclusión en este estudio deben cumplir todos los criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6. Ser capaz de comprender al investigador y de comunicarse con él, dispuesto a cumplir todos los procedimientos del estudio y capaz de dar su consentimiento informado por escrito, firmado y fechado (personalmente o por un testigo) antes de que se realice cualquier evaluación. 7. De 18 a 50 años inclusive 8. Psoriasis en placas de nueva aparición con aparición de las primeras placas de psoriasis en los últimos 12 meses antes de la aleatorización y no haber recibido ningún tratamiento sistémico ni fototerapia (Brazos A1, A2 y Brazo B1). 9. Psoriasis crónica en placas con aparición de los primeros síntomas de psoriasis 5 años o más e intolerancia o respuesta inadecuada a la fototerapia o a cualquier tratamiento sistémico, incluyendo los biológicos, excepto los inhibidores de la IL-17A (Brazo C1 y Brazo C2). 10. Psoriasis en placas de moderada a grave definida en el momento del cribado y al inicio del estudio por PASI \geq 10, y superficie corporal (SC) \geq 10%, e IGA mod 2011 \geq 3.
40		
45		
50		
55	Criterios clave de exclusión	<p>Los pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios no podrán ser incluidos en este estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6. Formas de psoriasis distintas de la de placas (por ejemplo, pustulosa, eritrodérmica, guttata, fotosensible e inducida por fármacos). 7. Uso continuado de tratamientos prohibidos 8. Tratamiento previo con fototerapia o cualquier tratamiento sistémico 9. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia 10. Mujeres en edad fértil, definidas como todas las mujeres fisiológicamente capaces de quedarse embarazadas, a menos que usen métodos anticonceptivos eficaces durante la Época de Tratamiento o durante más tiempo si así lo requiere la información de prescripción aprobada localmente (por ejemplo, 20 semanas en la UE para secukinumab).
60		
65		

(continuación)

	Número de protocolo	CAIN457A2322
5	Tratamiento del estudio	Secukinumab (AIN457) 300 mg UVB de banda estrecha
10	Evaluaciones de eficacia	- Superficie corporal e índice de gravedad de la psoriasis - Evaluación global del investigador mod 2011 - Evaluación por el sujeto del dolor, el picor y la descamación. - Evaluación global de la enfermedad psoriásica por parte del sujeto
15	Evaluaciones de seguridad	- Exploración física - Signos vitales - Altura y peso corporal - Evaluaciones de laboratorio (hematología, química clínica, proteína C reactiva de alta sensibilidad) - Electrocardiograma - Embarazo - Eventos adversos
20	Otras evaluaciones	- Evaluación de los síntomas de la artritis psoriásica - Índice de calidad de vida en dermatología - Cuestionario de productividad laboral y deterioro de la actividad: psoriasis - Análisis inmunológico de biopsias cutáneas - β -defensina 2 humana
25	Análisis de datos	La variable de eficacia primaria es la proporción de pacientes que alcanzan un PASI 90 en la semana 52. El análisis del objetivo primario se basará en el conjunto de análisis completo. Para el análisis primario, se realizarán las siguientes pruebas de hipótesis: H01: $p_{sec} = p_{nbUVB}$ frente a HA1: $p_{sec} \neq p_{nbUVB}$ El método de análisis primario para la respuesta PASI 90 en la semana 52 usará un modelo de regresión logística exacta con el tratamiento como variable explicativa y la puntuación PASI basal como covariante. La variable secundaria clave es la proporción de todos los pacientes asignados aleatoriamente que alcanzan PASI 90 en la semana 104. Para reducir el sesgo de selección, todos los pacientes que no alcancen un PASI 90 en la semana 52 se incluirán también en el análisis en la semana 104 usando únicamente la mejora del PASI obtenida en la semana 104. Para el análisis secundario clave, se realizarán las siguientes pruebas de hipótesis: H02: $p_{sec} = p_{nbUVB}$ frente a HA2: $p_{sec} \neq p_{nbUVB}$
40	Palabras clave	Psoriasis, IL-17A, secukinumab, UVB de banda estrecha, PASI

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. El secukinumab para su uso en el tratamiento de la psoriasis en placas de nueva aparición de moderada a grave, **caracterizado porque** se administran 150 mg - 300 mg de secukinumab por vía subcutánea a un paciente con necesidad de ello en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguido de una dosificación mensual; en donde la primera placa de psoriasis del paciente apareció en el plazo de los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento.
- 10 2. El secukinumab para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente no ha sido tratado previamente con un tratamiento sistémico para la psoriasis.
- 15 3. El secukinumab para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo biológico.
- 20 4. El secukinumab para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el paciente no ha sido tratado previamente con fototerapia para la psoriasis.
- 25 5. El secukinumab para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde se van a administrar 300 mg de secukinumab por vía subcutánea al paciente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguido de una dosificación mensual.
- 30 6. El secukinumab para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde se van a administrar 150 mg de secukinumab por vía subcutánea al paciente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguido de una dosificación mensual.
- 35 7. El secukinumab para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que se proporciona en una composición farmacéutica líquida que comprende 25 mg/ml - 150 mg/ml de secukinumab, 10 mM - 30 mM de histidina pH 5,8, 200 mM - 225 mM de trehalosa, 0,02% de polisorbato 80, y 2,5 mM - 20 mM de metionina.
- 40 8. El secukinumab para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 7, en donde se van a administrar 150 mg de secukinumab por vía subcutánea al paciente si el paciente pesa < 90 kg, o en donde se van a administrar 300 mg de secukinumab por vía subcutánea al paciente si el paciente pesa ≥ 90 kg.
- 45 9. El secukinumab para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 7, en donde se van a administrar 150 mg de secukinumab por vía subcutánea al paciente si el paciente pesa < 100 kg, o en donde se van a administrar 300 mg de secukinumab por vía subcutánea al paciente si el paciente pesa ≥ 100 kg.
- 50 10. El secukinumab para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el paciente tiene una puntuación IGA de referencia de ≥ 3, una puntuación PASI de referencia de ≥ 12, y/o una BSA de referencia de ≥ 10%.
- 55 11. El secukinumab para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde se trata a una población de pacientes, y en donde por lo menos el 60%, por lo menos el 67%, por lo menos el 70%, por lo menos el 71%, por lo menos el 77%, o por lo menos el 81% de los pacientes alcanzan por lo menos PASI 75 en la semana 12 de tratamiento.
- 60 12. El secukinumab para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde se trata a una población de pacientes, y en donde por lo menos el 50%, por lo menos el 51%, por lo menos el 62%, o por lo menos el 65% de los pacientes alcanzan una respuesta de 0 o 1 en la evaluación global del investigador (IGA) modificada en la semana 12 de tratamiento.
- 65 13. El secukinumab para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde se trata a una población de pacientes, y en donde por lo menos el 35%, por lo menos el 39%, por lo menos el 41%, por lo menos el 54% o por lo menos el 59% de los pacientes logran por lo menos una respuesta PASI 90 en la semana 12 de tratamiento.

55

60

65

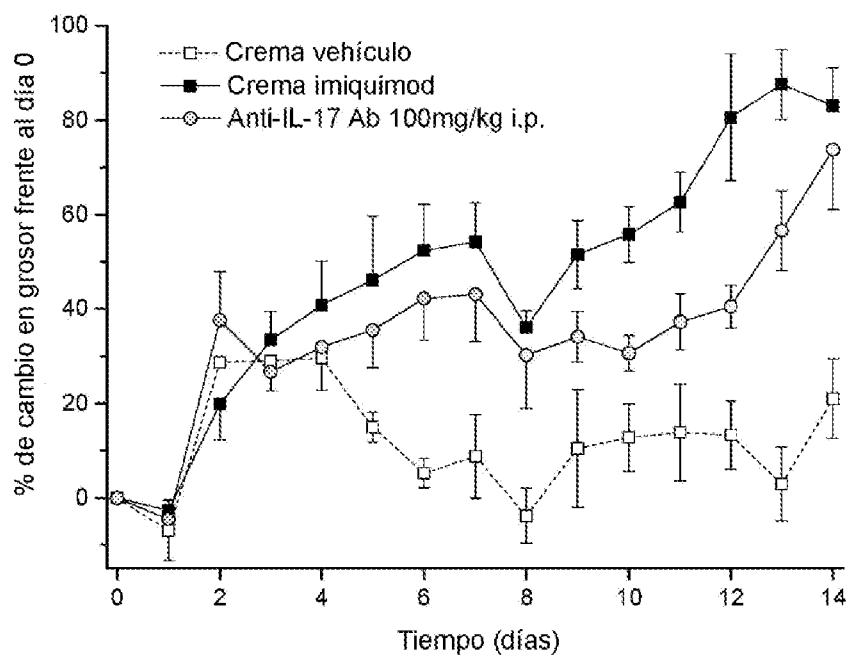
Fig. 1

Fig. 2

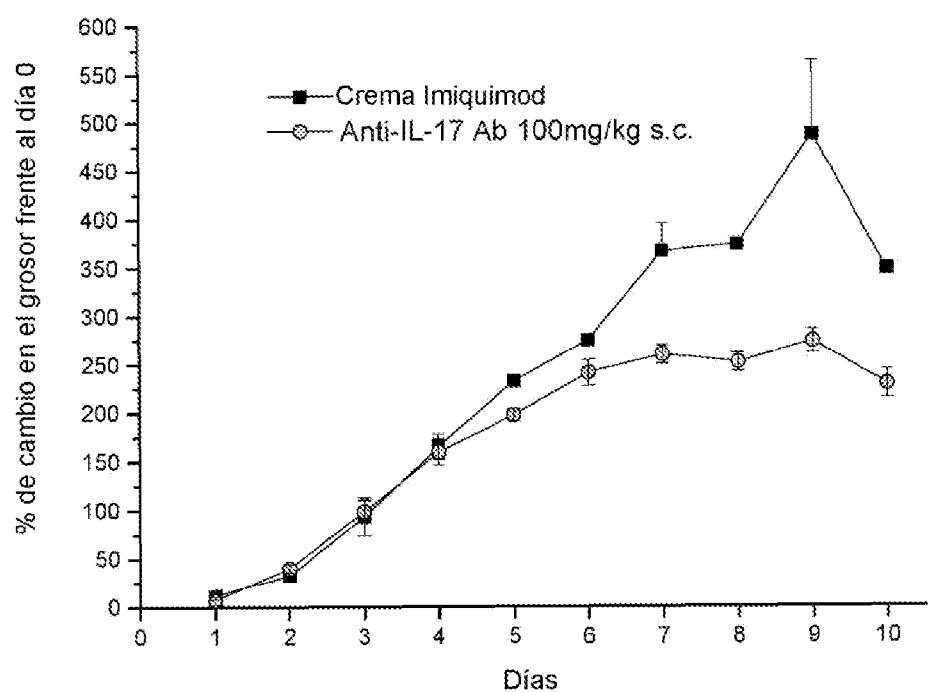


Fig. 3

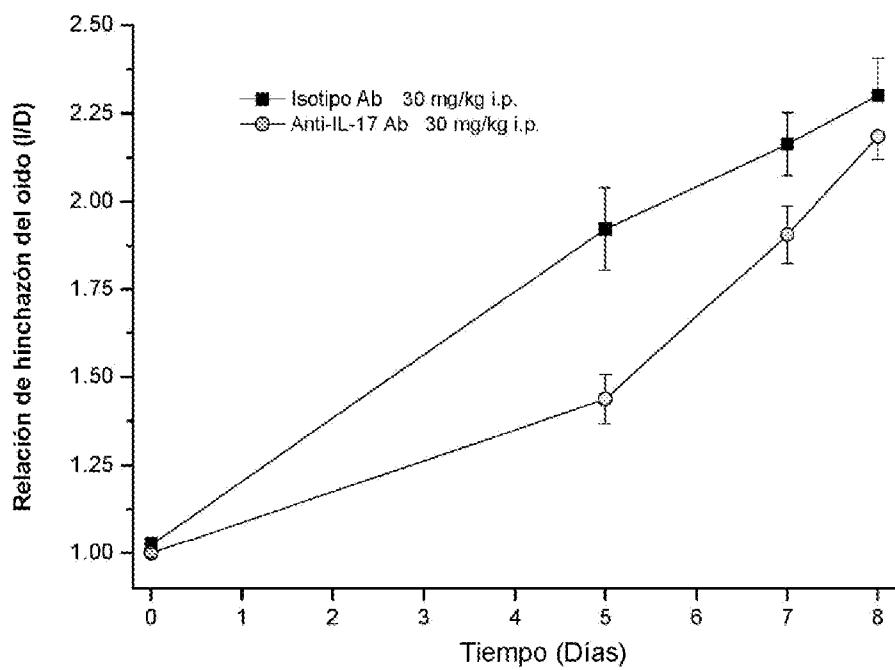
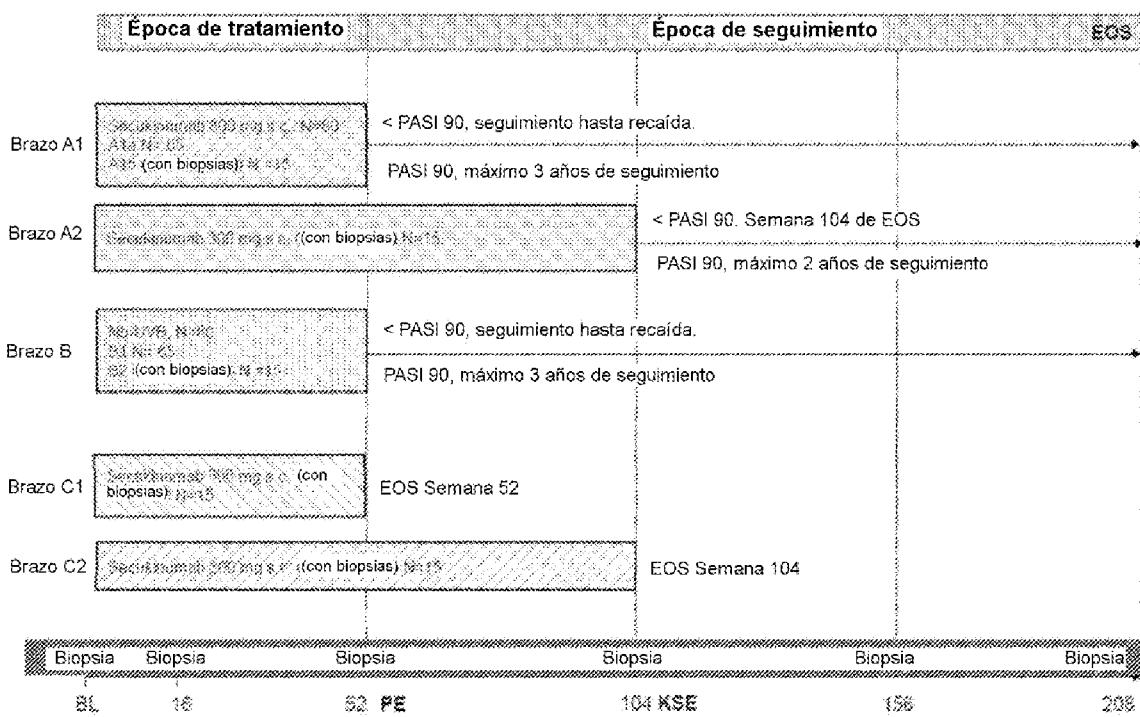


Fig. 4 Diseño del estudio



BL = valor de referencia (día 1), EOS = final del estudio, KSE = criterio de valoración secundario clave, PASI = índice de área y gravedad de la psoriasis, PE = criterio de valoración principal.

Fig. 5

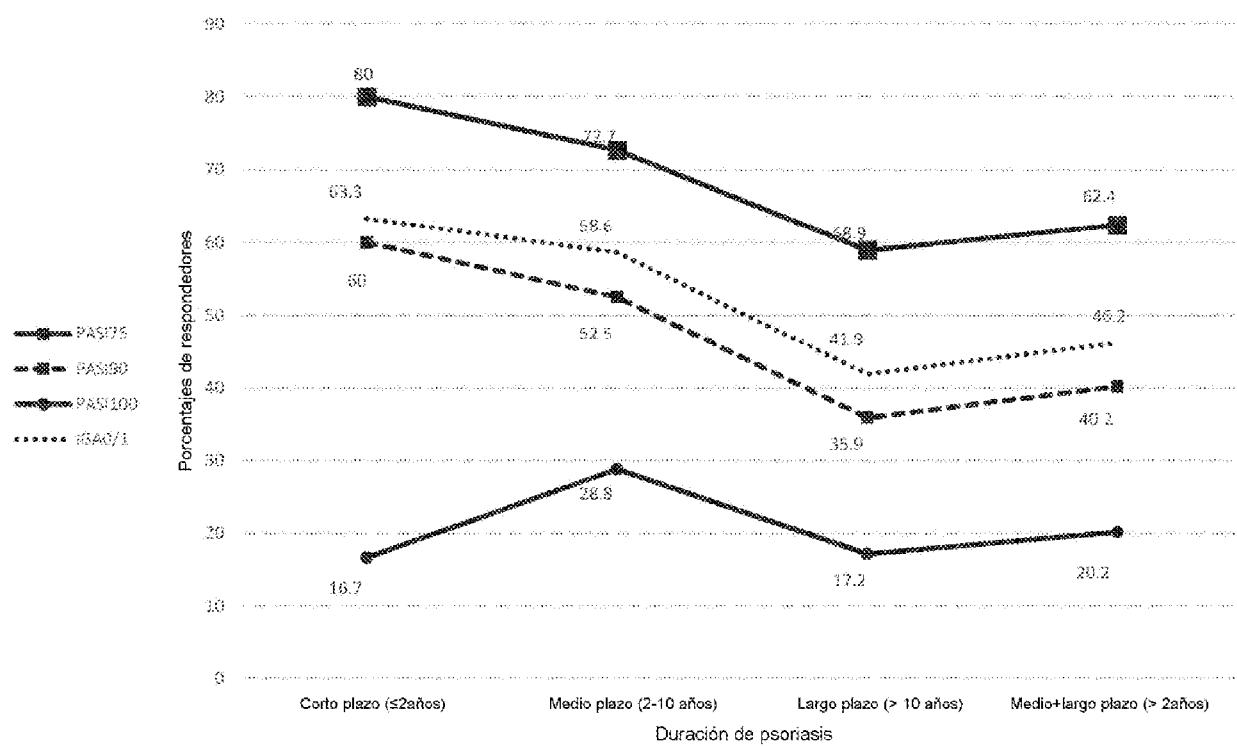


Fig. 6