



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020022576-2 A2



(22) Data do Depósito: 24/08/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 09/02/2021

(54) Título: USO DE CANAQUINUMABE

(51) Int. Cl.: A61K 39/00; A61P 19/02.

(30) Prioridade Unionista: 09/05/2018 US 62/669,071.

(71) Depositante(es): NOVARTIS AG.

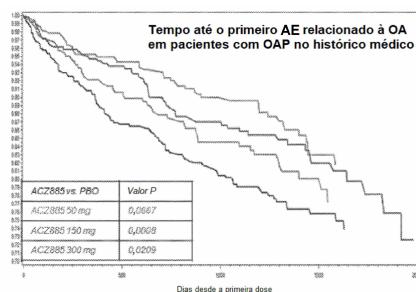
(72) Inventor(es): MATTIAS SCHIEKER; LINDA MINDEHOLM; JENS PRAESTGAARD.

(86) Pedido PCT: PCT IB2018056455 de 24/08/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/215484 de 14/11/2019

(85) Data da Fase Nacional: 05/11/2020

(57) Resumo: "USO DE CANAQUINUMBE". A presente invenção refere-se ao uso de um inibidor de IL-1 $\beta$ , tal como canaquinumabe, para o tratamento e/ou prevenção da osteoartrite e complicações relacionadas à mesma.



**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE CANAQUINUMABE".**

**CAMPO DA TÉCNICA**

[0001] A presente invenção refere-se a usos e métodos inovadores para reduzir o risco de osteoartrite e complicações relacionadas à mesma que compreendem geralmente a administração de uma quantidade terapêutica de um inibidor de IL-1 $\beta$ , tal como um anticorpo de ligação ou um fragmento funcional exemplificado por canaquinumabe.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[0002] A osteoartrite ("OA") é uma das condições de saúde crônicas mais comuns e uma das principais causas de dor e deficiência entre adultos. A mesma é uma doença da articulação degenerativa, crônica, progressiva e dolorosa. Atualmente, não há tratamento direcionado à prevenção da degeneração relacionada à OA ("DMOAD"). A OA de quadril/joelho afeta 240 milhões de pessoas em todo o mundo. As estimativas mundiais de OA são que 9,6% dos homens e 18,0% das mulheres com mais de 60 anos têm OA ou sintomas associados à mesma. Além disso, a prevalência de OA aumentará constantemente e se espera que seja a maior causa de deficiência na população em geral até 2030. Ademais, existem complicações sérias que surgem com OA. A natureza degenerativa da doença leva a muitas complicações. Por exemplo, nos EUA em 2010, havia 7,2 milhões de pessoas que precisavam de cirurgia de substituição total de quadril/joelho. Assim, existe uma necessidade médica não atendida para o tratamento para reduzir a progressão da OA e os eventos adversos associados à mesma.

**SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

[0003] A inflamação contribui para todas as fases do processo aterotrombótico, e os pacientes com biomarcadores inflamatórios elevados, tais como hsCRP e IL-6, têm risco vascular aumentado, apesar do uso de estratégias agressivas de prevenção secundárias. A presente

invenção refere-se, em parte, à constatação de que a inibição direta da inflamação pela administração de um antagonista de IL-1 beta, tal como o canaquinumabe, reduz o risco de ou impede a progressão da doença de OA, reduz os eventos adversos ("AE") associados à OA e reduz a necessidade geral de substituições totais da articulação ("TJR").

[0004] Consequentemente, a presente invenção refere-se a um método para prevenir ou reduzir os AEs associados à OA.

[0005] A presente invenção também refere-se a um método para reduzir o risco da necessidade de TJR em pacientes com OA.

[0006] Consequentemente, a presente invenção também refere-se ao canaquinumabe para uso na redução do risco da progressão da OA, do risco de precisar de TJR em pacientes com OA e/ou do risco de um AE associado à OA.

[0007] A presente invenção refere-se ainda ao canaquinumabe para a fabricação de um medicamento para reduzir o risco de OA, o risco de precisar de TJR em pacientes com OA e/ou o risco de um AE associado à OA.

[0008] A presente invenção também refere-se ao uso de canaquinumabe para a fabricação de um medicamento para reduzir o risco de OA, o risco de precisar de TJR em pacientes com OA e/ou o risco de um AE associado à OA.

[0009] A presente invenção é exemplificada pelas modalidades numeradas apresentadas abaixo:

[0010] 1. Um método para reduzir o risco de progressão da osteoartrite ("OA") e/ou reduzir eventos adversos associados à OA em um paciente que compreende a administração de um antagonista de IL-1beta, em que o referido paciente tem um nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) de  $\geq 2$  mg/l ou maior ou igual a 3mg/l avaliado antes da primeira administração de um antagonista de IL-1beta, e em que o referido paciente tem um nível de hsCRP reduzido de <2,3 mg/l

avaliado em um ponto de tempo predeterminado após a primeira administração do referido antagonista de IL-1beta.

2. Um método para reduzir o risco de progressão da OA e/ou reduzir eventos adversos associados à OA em um paciente que comprehende a administração de um antagonista de IL-1beta, em que o referido paciente tem um nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) de  $\geq 2$  mg/l avaliado antes da primeira administração de um antagonista de IL-1beta, e em que o referido paciente continuará a receber antagonistas de IL-1beta, desde que o referido paciente tenha um nível de hsCRP reduzido de  $<2,3$  mg/l avaliado em um ponto de tempo predeterminado após a primeira administração do referido antagonista de IL-1beta.

3. Um método para reduzir o risco de progressão da OA e/ou reduzir eventos adversos associados à OA em um paciente que comprehende a administração de canaquinumabe, em que o referido paciente tem um nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) de  $\geq 2$  mg/l avaliado antes da primeira administração de canaquinumabe, e em que o referido paciente tem um nível de hsCRP reduzido de  $<2,3$  mg/l avaliado em cerca de 3 meses ou mais após a primeira administração de canaquinumabe.

4. Um método para reduzir o risco de progressão da OA e/ou reduzir eventos adversos em um paciente que comprehende a administração de canaquinumabe, em que o referido paciente tem um nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) de  $\geq 2$  mg/l avaliado antes da primeira administração de canaquinumabe, e em que o referido paciente continuará a receber canaquinumabe, desde que o referido paciente tenha um nível de hsCRP reduzido de  $<2,3$  mg/l avaliado em cerca de 3 meses ou mais após a primeira administração de canaquinumabe.

5. O método de qualquer uma das modalidades anteriores,

em que a referida progressão da OA inclui substituição da articulação.

6. O método de qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido paciente tem OA documentada e/ou sintomática.

7. O método de qualquer uma das modalidades anteriores que compreende a administração de 150 mg a 300 mg de canaquinumabe.

8. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores que compreende a administração de 150 mg de canaquinumabe.

9. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores que compreende a administração de 150 mg de canaquinumabe aproximadamente a cada 3 meses.

10. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o nível reduzido de hsCRP avaliado aproximadamente 3 meses após a primeira administração de canaquinumabe ou após um ponto de tempo predeterminado após a primeira administração de um antagonista de IL-1beta é <1,5 mg/l.

11. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o nível reduzido de hsCRP avaliado aproximadamente 3 meses após a primeira administração de canaquinumabe ou após um ponto de tempo predeterminado após a primeira administração de um antagonista de IL-1beta é <1,0 mg/l.

12. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o nível reduzido de hsCRP avaliado aproximadamente 3 meses após a primeira administração de canaquinumabe ou após um ponto de tempo predeterminado após a primeira administração de um antagonista de IL-1beta é <2,2, <2,1, <2,0, <1,9, <1,8, <1,7, <1,6, <1,5, <1,4, <1,3, <1,2, <1,1, <1,0, <0,9, <0,8, <0,7, <0,6 ou <0,5 mg/l.

13. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a OA documentada foi avaliada com o uso de raios

X e/ou MRI.

14. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a evidência sintomática de OA é dor e/ou função prejudicada.

15. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o paciente não é elegível para cirurgia.

16. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o paciente não é responsivo aos NSAIDs.

17. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que os níveis de IL-6 após um ponto de tempo predeterminado após a primeira administração de um antagonista de IL-1beta ou 3 meses após a primeira administração de canaquinumabe estão abaixo de 1,15 mg/l ou abaixo de 2 mg/l.

18. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido paciente sofreu anteriormente um evento CV.

19. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o referido paciente sofreu anteriormente um infarto do miocárdio.

20. Um método para reduzir o risco de progressão da OA e/ou reduzir eventos adversos associados à OA em um paciente que comprehende a administração de um antagonista de IL-1beta, em que o referido paciente tem um nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) de  $\geq 2$  mg/l avaliado antes da primeira administração do referido antagonista de IL-1beta.

21. O método de acordo com a modalidade 20, em que o antagonista de IL-1beta é canaquinumabe.

22. O método da modalidade 20 ou 21 que comprehende a administração de 150 mg a 300 mg de canaquinumabe.

23. O método de acordo com qualquer uma das modalidades

20 a 22 que compreende a administração de 150 mg a 300 mg de canaquimabe aproximadamente a cada 3 meses.

24. O método de acordo com qualquer uma das modalidades 20 a 23, em que a OA documentada foi avaliada com o uso de raios X e/ou MRI.

25. O método de acordo com qualquer uma das modalidades 20 a 24, em que a evidência sintomática de OA é dor e/ou função prejudicada.

26. O método de acordo com qualquer uma das modalidades 20 a 25, em que o paciente não é elegível para cirurgia.

27. O método de acordo com qualquer uma das modalidades 20 a 26, em que o paciente não é responsivo aos NSAIDs.

28. O método de acordo com qualquer uma das modalidades 20 a 27, em que o referido paciente sofreu anteriormente um evento CV.

29. O método de acordo com qualquer uma das modalidades 20 a 28, em que o referido paciente sofreu anteriormente um infarto do miocárdio.

30. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a referida substituição total da articulação pode ser substituição total do joelho ou substituição total do quadril.

31. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o paciente sofre de OA de ombro, OA de mão ou espondilartrose (doença degenerativa da articulação espinhal).

32. O método de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a substituição total da articulação pode ser a substituição total do ombro.

33. O método de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 2 e 7 a 9, em que o ponto de tempo predeterminado é de 2 semanas até 6 meses.

34. O método de acordo com qualquer uma das modalidades

1 a 2 e 7 a 9, em que o ponto de tempo predeterminado é de 4 semanas a 12 semanas.

[0011] Outras características e vantagens da invenção se tornarão evidentes a partir da descrição detalhada a seguir da invenção.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0012] A Figura 1 é uma representação gráfica que mostra o tempo para um evento adverso relacionado à OA em pacientes com OA em seu histórico médico como uma função da dosagem de canaquinumabe em vários níveis versus placebo.

[0013] A Figura 2 é uma representação gráfica do tempo para uma substituição do quadril ou joelho em pacientes com OA após a administração de canaquinumabe versus placebo.

[0014] A Figura 3 é uma representação gráfica do risco de um evento adverso relacionado à OA em grupos estratificados pela concentração de hsCRP.

[0015] A Figura 4 é uma representação gráfica do risco de uma substituição total da articulação (TJR) em pacientes com um histórico de OA em grupos estratificados pela concentração de hsCRP.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0016] A presente invenção fornece métodos para prevenir ou reduzir a progressão da doença de OA, incluindo a necessidade de substituição da articulação em pacientes com OA; e/ou impedir ou reduzir AEs associados à OA, administrando-se tais pacientes de um antagonista de IL-1 beta, tal como canaquinumabe.

[0017] Canaquinumabe (nome não proprietário internacional (INN) número 8836) é revelado no documento no WO02/16436, que é incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Canaquinumabe é um anticorpo de IL-1 $\beta$  anti-humano monoclonal completamente humano do isotipo IgG1/k, sendo desenvolvido para o trata-

mento de doenças inflamatórias acionadas por IL-1 $\beta$ . O mesmo é projetado para se ligar à IL-1 $\beta$  humana, e assim bloqueando a interação da citocina com seus receptores. O antagonismo da inflamação mediada por IL-1 $\beta$  com o uso de canaquinumabe na redução de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) e outros níveis marcadores inflamatórios mostraram uma resposta de fase aguda em pacientes com Síndrome Periódica Associada à Criopirina (CAPS) e artrite reumatoide. Essa evidência foi replicada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) com o uso de canaquinumabe e com outras terapias com anti-corpo de IL-1 $\beta$  em desenvolvimento, embora, em T2DM, a redução de nos níveis de hsCRP não tenha se traduzido em eficácia aumentada em relação ao padrão de tratamento de cuidados. A inibição de IL-1 $\beta$  por um período de tempo mais longo, inibindo assim uma trajetória inflamatória principal, terá efeitos imprevistos, que podem ser vantajosos ou não, necessitando, portanto, de um grande ensaio clínico randomizado controlado por placebo que monitore múltiplos parâmetros.

[0018] Os inventores constataram agora que o tratamento com canaquinumabe reduz significativamente o risco de osteoartrite, condições relacionadas e efeitos colaterais. As citocinas pró-inflamatórias são mediadores críticos do metabolismo perturbado e do catabolismo intensificado do tecido articular envolvido na OA. IL-1 $\beta$ , TNF e IL-6 parecem ser as principais citocinas pró-inflamatórias e pró-catabólicas na OA que acionam a cascata inflamatória, embora também IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, fator inibidor de leucemia (LIF) e quimiocinas sejam implicados. IL-1 $\beta$  e TNF são produzidos por condrócitos, células mononucleares, osteoblastos e tecidos sinoviais. A ativação das células por IL-1beta é mediada apenas pela ligação ao seu receptor de superfície celular específico, IL-1RI. Os níveis tanto de IL-1 $\beta$  quanto de TNF são elevados no líquido sinovial, membrana sinovial, osso subcondral e cartilagem. Ademais, IL-1 $\beta$  e TNF podem atuar independentemente ou em conjunto com

outras citocinas para iniciar e propagar a inflamação. IL-1 $\beta$  é regulado de modo crescente por mediadores pró-nociceptivos (isto é, NGF) resultando em dor aumentada. Ademais, IL-1 $\beta$  e TNF estimulam os condrócitos a liberar várias enzimas proteolíticas: MMPs: MMP1 (colagenase intersticial), MMP3 (estromelisina 1) e MMP13 (colagenase 3).

[0019] Em uma modalidade, qualquer método da invenção compreende a administração de cerca de 50, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 mg ou qualquer combinação dos mesmos de canaquinumabe.

[0020] Uma modalidade de qualquer método da invenção compreende a administração de 150 mg de canaquinumabe ou 300 mg de canaquinumabe. Outra modalidade de qualquer método da invenção compreende a administração de 150 mg de canaquinumabe. Ainda outra modalidade compreende a administração de 225 mg de canaquinumabe. Em outras modalidades, são administrados 50 ou 200 mg de canaquinumabe.

[0021] Em uma modalidade de qualquer método da invenção, o nível reduzido de hsCRP avaliado aproximadamente 3 meses após a primeira administração de canaquinumabe é <1,9, <1,8, <1,7, <1,6, <1,5, <1,4, <1,3, <1,2, <1,1, <1,0, <0,9, <0,8, <0,7, <0,6 ou <0,5 mg/l. Em uma modalidade, o nível reduzido de hsCRP avaliado aproximadamente 3 meses após a primeira administração de canaquinumabe é <1,0 mg/l. Em outra modalidade, o nível reduzido de hsCRP avaliado aproximadamente 3 meses após a primeira administração de canaquinumabe é <2 mg/l. Em ainda outra modalidade, o nível reduzido de hsCRP é menor ou igual a 3 mg/l.

[0022] Em um outro aspecto de qualquer método da invenção, uma dose inicial de 150 mg de canaquinumabe é administrada a um paciente que sofreu e resulta em uma resposta, ou seja, uma redução do nível de hsCRP no referido paciente. No entanto, o nível reduzido de hsCRP

avaliado pelo menos três meses após a administração inicial de canaquinumabe não é inferior a 2 mg/l e, em vez de interromper o tratamento para o referido paciente, uma dose inicial adicional de canaquinumabe é administrada. Se o nível de hsCRP avaliado após pelo menos três meses após a dose inicial adicional for inferior a 2 mg/l, o referido paciente continuará com o tratamento e receberá doses subsequentes de 150 mg ou, de preferência, 300 mg de canaquinumabe a cada 3 meses.

[0023] Em outro aspecto de qualquer método da invenção, após a dose inicial de canaquinumabe, tal como 50 mg, 150, mg, 200, mg, 225 mg ou 300 mg, os níveis de um biomarcador relevante, tal como IL-6 ou hsCRP, são medidos após um tempo predeterminado, de preferência, 3 meses a partir da dose inicial. Depois disso, o biomarcador é medido novamente após um segundo período predeterminado, de preferência, 6 meses a partir da dose inicial. Uma segunda dose pode, então, ser administrada, tal como 50 mg, 150, mg, 200, mg, 225 mg ou 300 mg de canaquinumabe, ao paciente em resposta ao nível medido do biomarcador.

[0024] Em uma modalidade, o método da invenção compreende, opcional e adicionalmente, a administração ao paciente de uma dose adicional de 300 mg de canaquinumabe cerca de duas semanas (+/- 3 dias) a partir da administração inicial de canaquinumabe.

[0025] Canaquinumabe pode ser administrado por via subcutânea ou intravenosa. Canaquinumabe pode ser administrado em uma formulação reconstituída que compreende canaquinumabe a uma concentração de 50 a 200 mg/ml, sacarose 50 a 300 mM, histidina 10 a 50 mM, e tensoativo 0,01 a 0,1% e em que o pH da formulação é 5,5 a 7,0. Canaquinumabe pode ser administrado em uma formulação reconstituída que compreende canaquinumabe a uma concentração de 50 a 200 mg/ml, sacarose 270 mM, histidina 30 mM e polissorbato 0,06% 20 ou 80, em que o pH da formulação é 6,5.

[0026] Canaquinumabe também pode ser administrado em uma formulação líquida que compreende canaquinumabe a uma concentração de 50 a 300 mg/ml, um sistema tampão selecionado dentre o grupo que consiste em citrato, histidina e succinato de sódio, um estabilizador selecionado dentre o grupo que consiste em sacarose, manitol, sorbitol, cloridrato de arginina e um tensoativo, e em que o pH da formulação é 5,5 a 7,0. Canaquinumabe também pode ser administrado em uma formulação líquida que compreende canaquinumabe a uma concentração de 50 a 300 mg/ml, manitol 50 a 300 mM, histidina 10 a 50 mM e tensoativo 0,01 a 0,1%, e em que o pH da formulação é 5,5 a 7,0. Canaquinumabe pode também ser administrado em uma formulação líquida que compreende canaquinumabe a uma concentração de 50 a 300 mg/ml, manitol 270 mM, histidina 20 mM e polissorbato 20 ou 80 0,04%, em que o pH da formulação é 6,5.

[0027] Quando administrado por via subcutânea, canaquinumabe pode ser administrado ao paciente em uma forma líquida contida em uma seringa pré-cheia, autoinjetor ou como uma forma liofilizada para reconstituição.

[0028] Em outras modalidades de qualquer método de acordo com a invenção, um biomarcador diferente de hsCRP, tal como IL-6, pode ser utilizado para determinar a resposta ao canaquinumabe.

[0029] Outras modalidades da invenção incluem o uso de canaquinumabe de acordo com qualquer um dos usos ou métodos descritos neste documento.

[0030] Geral:

[0031] Todas as patentes, pedidos de patente publicados, publicações, referências e outros materiais referidos no presente documento são incorporados a título de referência ao presente documento, em sua totalidade.

[0032] Conforme usado no presente documento, o termo "que compreende" abrange "incluindo" assim como "que consiste," por exemplo, uma composição "que compreende" X pode consistir exclusivamente em X ou pode incluir algo adicional, por exemplo, X + Y.

[0033] Conforme usado no presente documento, o termo "administração" em relação a um composto, por exemplo, canaquinumabe ou padrão de agente de cuidados, é usado para se referir à entrega desse composto por qualquer via de entrega.

[0034] Conforme usado no presente documento, o termo "cerca de" em relação a um valor numérico x significa, por exemplo, +/- 10%.

[0035] Conforme usado no presente documento, a palavra "substancialmente" não exclui "completamente", por exemplo, uma composição que está "substancialmente isenta" de Y pode estar completamente isenta de Y. Quando necessário, a palavra "substancialmente" pode ser omitida da definição da invenção.

[0036] Conforme usado no presente documento, em uma modalidade, o termo "3 meses" inclui um período de tempo que se estende uma semana antes e uma semana após os 3 meses (3 meses +/- 1 semana). Em outra modalidade, o termo "aproximadamente 3 meses" inclui um período de tempo de 90 dias +/- 15 dias ou 90 dias +/- 10 dias.

[0037] O termo "biomarcador", conforme usado no presente documento, refere-se, de modo geral, a uma molécula, isto é, um gene (ou ácido nucleico que codifica o referido gene), proteína, cuja expressão em uma amostra biológica de um paciente pode ser detectada por métodos padrão na arte, e é preditivo ou denota uma condição do paciente a partir do qual foi obtida. De acordo com a invenção, biomarcadores exemplificativos incluem, porém sem limitação, hsCRP e IL-6.

[0038] Conforme usado no presente documento, o termo "ensaio" é usado para se referir ao ato de detectar, identificar, triar ou determinar

qual ato pode ser realizado por qualquer meio convencional. Por exemplo, uma amostra pode ser avaliada quanto à presença de um marcador particular com o uso de um ensaio ELISA, um Northern blot, imaginologia, etc. para detectar se esse marcador está presente na amostra.

[0039] Conforme usado no presente documento, os termos "proteína C-reativa" e "CRP" referem-se à proteína C-reativa sérica, que é usada como um indicador da resposta de fase aguda à inflamação. Conforme usado no presente documento, o termo "hsCRP" refere-se ao nível de CRP no sangue conforme medido por teste CRP de alta sensibilidade. O nível de CRP ou hsCRP em plasma pode ser dado em qualquer concentração, por exemplo, mg/dl, mg/l, nmol/l. Os níveis de CRP ou hsCRP podem ser medidos por uma variedade de métodos bem conhecidos, por exemplo, imunodifusão radial, eletroimunoensaio, imuno-turbidimetria, ELISA, métodos turbidimétricos, imunoensaio de polarização de fluorescência e nefelometria a laser. O teste para CRP pode usar um teste CRP padrão ou um teste CRP de alta sensibilidade (hsCRP) (isto é, um teste de alta sensibilidade que pode medir níveis baixos de CRP em uma amostra, por exemplo, com o uso de nefelometria a laser). Kits para detectar níveis de CRP ou hsCRP podem ser adquiridos junto a várias empresas, por exemplo, Calbiotech, Cayman Chemical, Roche Diagnostics Corporation, Abazyme, DADE Behring, Abnova Corporation, Aniara Corporation, Bio-Quant Inc., Siemens Healthcare Diagnostics, etc.

[0040] Conforme usado no presente documento, o termo "paciente" e "sujeito" são usados de forma intercambiável.

[0041] Outras características, objetivos e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição e desenhos e a partir das reivindicações.

[0042] Conforme usado no presente documento, os termos "oste-

artrite" e "osteoartropatias" são usados de forma intercambiável e abrangem uma ampla gama de afecções, tais como OA espinal, doenças degenerativas espinhais relacionadas, assim como OAs de membros superiores e inferiores. Os exemplos não limitantes são incluídos na seguinte tabela:

TABELA 1: LISTA NÃO LIMITANTE DE TIPOS DE OA

Termos preferenciais usados no relatório de histórico médico	Termos preferenciais usados no relatório de AE
OA de tornozelo	Gonartrose
Artrose	Espondilose lombossacra
Hiperostose vertebral anquilosante	Osteoartrite nodal
Artrose deformante	Quadril com OA
Artrose múltipla	Omartrrose
Coxartrose	Joelhos com OA
Espondilose hiperostótica	Ombros com OA
OA de mão	Osteoartrite do pescoço
OA da coluna cervical	OA
OA generalizada	OA generalizada
Espondilose	Joelho com OA
Degeneração da coluna cervical	Joelhos com OA
Degeneração da coluna lombar	OA espinhal
Espondilose cervical	OA da coluna cervical
Espondilose lombar	Osteoartrite da coluna lombar
Doença articular degenerativa	OA da coluna torácica
	Degeneração da coluna lombar

Termos preferenciais usados no relatório de histórico médico	Termos preferenciais usados no relatório de AE
OA de joelho	Ombros com OA
Articulação periférica com artrite degenerativa	OA espinhal
Espinha com artrite degenerativa	OA generalizada
OA	OA de ombro
OA de cotovelo	OA espinhal
OA de dedo	Espondilose
OA de ombro	Espondilose torácica
OA de pé	OA de polegar
Doença de Forrestier	OA de dedo do pé
Osteoartrite generalizada	Osteoartrite de pulso
	Quadril com OA
	Espondilose agravada
	OA de dedo do pé

[0043] Conforme usado no presente documento, canaquinumabe é definido sob o número INN 8836 e tem a seguinte sequência:  
Cadeia leve

```

1 EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASQSIG SSLHWYQQKP DQSPKLLIKY ASQSFGVPS
61 RFSGSGSGTD FTLTINSLEA EDAAAYYCHQ SSSLPFTFGP GTKVDIKRTV AAPSVFIFPP
121 SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT
181 LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGECA* SEQ ID NO: 17

```

Cadeia pesada:

```

1 QVQLVESGGG VVQPGRSRL SCAASGFTFS VYGMNWVRQA PGKGLEWVAI IWYDGDNQYY
61 ADSVKGRFTI SRDNSKNLTY LQMNGLRAED TAVYYCARDL RTGPFDYWGQ GTLTVTSSAS
121 TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL
181 YSLSSVVTVV SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS
241 VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
301 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT
361 KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPN NYKTPPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
421 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK* SEQ ID NO: 18

```

[0044] Um anticorpo, conforme usado no presente documento, refere-se a um anticorpo que tem uma forma biológica natural de um anticorpo. Tal anticorpo é uma glicoproteína e consiste em quatro polipeptídeos – duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas, unidas para formar uma molécula em formato de "Y". Cada cadeia pesada é compreendida por uma região variável da cadeia pesada (VH) e uma região constante da cadeia pesada. A região constante de cadeia pesada é compreendida de três ou quatro domínios constantes (CH1, CH2, CH3 e CH4, dependendo da classe ou isotipo do anticorpo). Cada cadeia leve é compreendida por uma região variável de cadeia leve (VL) e uma região constante de cadeia leve, que tem um domínio, CL. Papaina, uma enzima proteolítica, divide o formato de "Y" em três moléculas separadas, duas assim chamadas fragmentos "Fab" (Fab = fragmento de ligação a antígeno), e uma assim chamada fragmento "Fc" (Fc = fragmento cristalizável). Um fragmento Fab consiste na cadeia leve inteira e parte da cadeia pesada. As regiões VL e VH estão localizadas nas pontas da molécula de anticorpo em formato de "Y". A VL e a VH têm, cada uma, três regiões determinantes de complementaridade (CDRs).

[0045] Por "anticorpo de ligação à IL-1 $\beta$ " entende-se anticorpo com

a capacidade de ligação à IL-1 $\beta$  inibindo ou modulando específica e consequentemente a ligação de IL-1 $\beta$  a seu receptor e inibindo adicional e consequentemente a função de IL-1 $\beta$ . De preferência, um anticorpo de ligação à IL-1 $\beta$  não se liga à IL-1 $\alpha$ .

[0046] De preferência, um anticorpo de ligação à IL-1 $\beta$  inclui:

(1) Um anticorpo que compreende três CDRs de VL que tem as sequências de aminoácidos RASQSIGSSLH (SEQ ID NO: 1), ASQSFS (SEQ ID NO: 2), e HQSSSLP (SEQ ID NO: 3) e três CDRs de VH que têm as sequências de aminoácidos VYGMN (SEQ ID NO: 5), IIWYDGDNQYYADSVKG (SEQ ID NO: 6), e DLRTGP (SEQ ID NO: 7);

(2) Um anticorpo que compreende três CDRs de VL que têm as sequências de aminoácidos RASQDISNYLS (SEQ ID NO: 9), YTSKLHS (SEQ ID NO: 10), e LQGKMLPWT (SEQ ID NO: 11), e três CDRs de VH que tem as sequências de aminoácidos TSGMGVG (SEQ ID NO: 13), HIWWDGDESYNPSLK (SEQ ID NO: 14), e NRYDPPWFVD (SEQ ID NO: 15); e

(3) Um anticorpo que compreende as seis CDRs conforme descrito em (1) ou (2), em que uma ou mais das sequências de CDR, de preferência, no máximo duas das CDRs, de preferência, apenas uma das CDRs, diferem-se por um aminoácido das sequências correspondentes descritas em (1) ou (2), respectivamente.

[0047] De preferência, um anticorpo de ligação à IL-1 $\beta$  inclui:

(1) Um anticorpo que compreende três CDRs de VL que têm as sequências de aminoácidos RASQSIGSSLH (SEQ ID NO: 1), ASQSFS (SEQ ID NO: 2), e HQSSSLP (SEQ ID NO: 3) e que compreende a VH que tem a sequência de aminoácidos especificada na SEQ ID NO: 8;

(2) Um anticorpo que compreende a VL que tem a sequência de aminoácidos especificada na SEQ ID NO: 4 e que compreende três CDRs de VH que têm as sequências de aminoácidos VYGMN (SEQ

ID NO: 5), IIWYDGDNQYYADSVKG (SEQ ID NO: 6), e DLRTGP (SEQ ID NO: 7);

(3) Um anticorpo que comprehende três CDRs de VL que têm as sequências de aminoácidos RASQDISNYLS (SEQ ID NO: 9), YTSKLHS (SEQ ID NO: 10), e LQGKMLPWT (SEQ ID NO: 11), e que comprehende a VH que tem as sequências de aminoácidos especificadas na SEQ ID NO: 16;

(4) Um anticorpo que comprehende a VL que tem o aminoácido especificado na SEQ ID NO: 12 e que comprehende três CDRs de VH que têm as sequências de aminoácidos TSGMGVG (SEQ ID NO: 13), HIWWDGDESYNPSLK (SEQ ID NO: 14), e NRYDPPWFVD (SEQ ID NO: 15);

(5) Um anticorpo que comprehende três CDRs de VL e a sequência de VH conforme descrito em (1) ou (3), em que uma ou mais das sequências de CDR de VL, de preferência, no máximo duas das CDRs, de preferência, apenas uma das CDRs, diferem-se pelo aminoácido das sequências correspondentes descritas em (1) ou (3), respectivamente, e em que a sequência de VH é pelo menos 90% idêntica à sequência correspondente descrita em (1) ou (3), respectivamente; e

(6) Um anticorpo que comprehende a sequência de VL e três CDRs de VH conforme descrito em (2) ou (4), em que a sequência de VL é pelo menos 90% idêntica à sequência correspondente descrita em (2) ou (4), respectivamente, e em que uma ou mais das sequências de CDR de VH, de preferência, no máximo duas das CDRs, de preferência, apenas uma das CDRs, diferem-se por um aminoácido das sequências correspondentes descritas em (2) ou (4), respectivamente.

[0048] De preferência, um anticorpo de ligação à IL-1 $\beta$  inclui:

(1) Um anticorpo que comprehende a VL que tem a sequência de aminoácidos especificada na SEQ ID NO: 4 e que comprehende a VH que tem a sequência de aminoácidos especificada na SEQ ID NO:

8;

(2) Um anticorpo que comprehende a VL que tem o aminoácido especificado na SEQ ID NO: 12 e que comprehende a VH que tem as sequências de aminoácidos especificadas na SEQ ID NO: 16; e

(3) Um anticorpo descrito em (1) ou (2), em que a região constante da cadeia pesada, a região constante da cadeia leve ou ambas foram alteradas a um isotipo diferente em comparação a canaquinumabe ou gevoquizumabe.

[0049] De preferência, um anticorpo de ligação à IL-1 $\beta$  inclui Canaquinumabe (SEQ ID NO:17 e 18).

[0050] Um anticorpo de ligação à IL-1 $\beta$  conforme definido acima tem sequências de CDR idênticas ou substancialmente idênticas àquelas de canaquinumabe. O mesmo se liga, assim, ao mesmo epítopo em IL-1 $\beta$  e tem afinidade de ligação similar a canaquinumabe ou gevoquizumabe. Os regimes de dosagem e doses relevantes clínicas que foram estabelecidos para canaquinumabe como terapeuticamente eficazes no tratamento de OA seriam aplicáveis a outros anticorpos de ligação à IL-1 $\beta$ .

[0051] Adicional ou alternativamente, um anticorpo de IL-1 $\beta$  refere-se a um anticorpo que tem a capacidade para se ligar à IL-1 $\beta$  especificamente com afinidade na faixa similar a canaquinumabe. A Kd para canaquinumabe no documento no WO2007/050607 é referida com 30,5 pM. Assim, a afinidade na faixa similar refere-se a entre cerca de 0,05 pM a 300 pM, de preferência, 0,1 pM a 100 pM. O mesmo não impede IL-1 $\beta$  de se ligar ao receptor, mas impede a ativação de receptor. De preferência, um anticorpo IL-1 $\beta$  tem a afinidade de ligação na faixa similar a canaquinumabe, de preferência, na faixa de 1 pM a 300 pM, de preferência, na faixa de 10 pM a 100 pM, em que, de preferência, o dito anticorpo inibe diretamente a ligação.

[0052] Conforme usado no presente documento, o termo "fragmento funcional" de um anticorpo, conforme usado no presente documento,

refere-se a porções ou fragmentos de um anticorpo que retém a capacidade para se ligar especificamente a um antígeno (por exemplo, IL-1 $\beta$ ). Exemplos de fragmentos de ligação englobados dentro do termo “fragmento funcional” de um anticorpo incluem Fv de cadeia única (scFv), um fragmento Fab, um fragmento monovalente consistindo nos domínios V<sub>L</sub>, V<sub>H</sub>, CL e CH1; um fragmento F(ab)2, um fragmento bivalente compreendendo dois fragmentos Fab ligados por uma ponte de dissulfeto na região de charneira; um fragmento Fd consistindo nos domínios V<sub>H</sub> e CH1; um fragmento Fv consistindo nos domínios V<sub>L</sub> e V<sub>H</sub> de um único braço de um anticorpo; um fragmento dAb (Ward *et al.*, 1989), que consiste em um domínio V<sub>H</sub> e uma região determinante de complementaridade (CDR) isolada; e uma ou mais CDRs dispostas em arrebouços de peptídeo que podem ser menores, maiores ou podem enovelar de modo diferente a um anticorpo típico.

[0053] O termo "fragmento funcional" pode também se referir a um dos seguintes:

- dímeros de Fv de cadeia única biespecíficos (PCT/US92/09965)
  - "diacorpos" ou "triacorpos", fragmentos multivalentes ou multiespecíficos construídos por fusão de genes (Tomlinson I & Hollinger P (2000) Methods Enzymol. 326: 461 a 479; W094113804; Holliger P *et al.*, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 6.444 a 6.448)
  - scFv geneticamente fundido a um anticorpo igual ou diferente (Coloma MJ & Morrison SL (1997) Nature Biotechnology, 15(2): 159 a 163)
    - scFv, diacorpo ou anticorpo de domínio fundido a uma região Fc
    - scFv fundido a um anticorpo igual ou diferente
    - moléculas de Fv, scFv ou diacorpo podem ser estabilizadas pela incorporação de pontes de dissulfeto que ligam os domínios de

VH e VL (Reiter, Y. *et al*, (1996) *Nature Biotech*, 14, 1.239 a 1.245).

- Minicorpos que compreendem um scFv unido a um domínio CH3 podem também ser produzidos (Hu, S. *et al*, (1996) *Cancer Res.*, 56, 3.055 a 3.061).

- Outros exemplos de fragmentos de ligação são Fab', que se difere de fragmentos Fab pela adição de alguns resíduos na terminação carboxila do domínio CH1 de cadeia pesada, incluindo uma ou mais cisteínas da região de dobradiça de anticorpo, e Fab'-SH, que é um fragmento Fab' em que o resíduo (ou resíduos) de cisteína dos domínios constantes porta um grupo tiol livre

[0054] Tipicamente e de preferência, um fragmento funcional de um anticorpo de ligação à IL-1 $\beta$  é uma porção ou um fragmento de um "anticorpo de ligação à IL-1 $\beta$ " conforme definido acima.

[0055] Outras características, objetos e vantagens da invenção serão aparentes a partir da descrição e desenhos e a partir das reivindicações.

[0056] Os seguintes Exemplos ilustram a invenção descrita acima; não são, no entanto, destinados a limitar de forma alguma o escopo da invenção.

#### EXEMPLO 1: O TESTE DE CANTOS

[0057] Os dados gerados a partir do teste de CANTOS são revelados no documento nº WO2013/049278, cujo conteúdo inteiro é incorporado ao presente documento a título de referência. CANTOS foi um teste randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e acionado por eventos, projetado para avaliar se a administração de canaquinumabe subcutâneo trimestral pode prevenir eventos cardiovasculares recorrentes entre pacientes estáveis pós-infarto do miocárdio com nível elevado de hsCRP. Os 10.061 pacientes inscritos com infarto do miocárdio e aterosclerose inflamatória tinham proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) de  $\geq 2$  mg/l. Três doses crescentes de canaquinumabe (50 mg,

150 mg e 300 mg administradas por via subcutânea a cada 3 meses) foram comparadas ao placebo.

[0058] O seguinte detalha a configuração e os resultados do teste de CANTOS, identificado como NTC01327846, cujo conteúdo é incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0059] Um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e acionado por eventos de canaquinumabe subcutâneo trimestral na prevenção de eventos cardiovasculares recorrentes entre pacientes estáveis pós-infarto do miocárdio com nível elevado de hsCRP.

[0060] Este estudo foi projetado como um teste multicêntrico, randomizado, de grupo paralelo, controlado por placebo, duplo-cego e acionado por eventos para fornecer evidência definitiva sobre os efeitos do canaquinumabe em eventos adversos cardiovasculares em pacientes com MI recente e carga inflamatória elevada conforme evidenciado por nível elevado de hsCRP. Este projeto de estudo foi o projeto de teste clínico mais robusto para testar a hipótese de que o tratamento anti-inflamatório com canaquinumabe reduz os principais eventos cardiovasculares adversos.

#### Fundamentação do projeto de estudo

[0061] População de Teste. Os pacientes eram elegíveis para a inscrição se tivessem um histórico prévio de infarto do miocárdio e tivessem níveis de hsCRP no sangue de  $\geq 2$  mg/l ou mais, apesar do uso de estratégias secundárias agressivas de prevenção. O teste excluiu da inscrição aqueles com um histórico de infecção crônica ou recorrente, malignidade prévia que não seja carcinoma epidérmico basocelular, estado imunocomprometido suspeito ou conhecido, um histórico de tuberculose ou doença relacionada ao HIV ou alto risco para as mesmas ou uso contínuo de outros tratamentos anti-inflamatórios sistêmicos.

#### Critérios de inclusão

[0062] Os pacientes elegíveis para inclusão no estudo tiveram que

atender a todos os seguintes critérios:

1. Consentimento informado escrito obtido antes de qualquer avaliação realizada.

2. Homem ou Mulher sem potencial fértil

3. Idade  $\geq$  18 anos na Visita 1.

4. MI espontâneo documentado (diagnosticado de acordo com os critérios universais de MI com ou sem evidência de elevação do segmento ST) pelo menos 30 dias antes da randomização.

• O diagnóstico do MI qualificado deve ser baseado no histórico médico de sintomas clínicos consistentes com isquemia miocárdica associada à elevação dos biomarcadores cardíacos acima do 99º percentil do limite superior de referência (de preferência, troponina) OU desenvolvimento de novas ondas Q patológicas, independentemente dos sintomas. Para detalhes, consultar a Definição Universal de MI.

a. MI aguda (registros de hospitalização): exige documentação de uma elevação e/ou queda de biomarcadores cardíacos (de preferência, troponina) com pelo menos um valor acima do 99º percentil do limite superior de referência (URL) ou acima dos critérios de diagnóstico para MI e evidência de isquemia miocárdica, conforme demonstrado por pelo menos um dos seguintes:

i. Sintomas de isquemia

ii. Alterações de ECG indicativas de nova isquemia (novas alterações de ST-T ou novo LBBB)

iii. Desenvolvimento de ondas Q patológicas

iv. Evidência de imaginologia de nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade de movimento da parede regional

b. MI anterior (nenhum registro hospitalar para evento agudo disponível): exige a documentação de qualquer um dos seguintes:

i. Desenvolvimento de ondas Q patológicas, com ou sem sintomas

ii. Evidência de imaginologia de uma região de perda de miocárdio viável que é afilado e não se contrai, na ausência de uma causa não isquêmica

iii. Constatações patológicas de uma MI curada ou em cura

- Pacientes com MI resultante de PCI ou CABG não eram elegíveis

5. Ter um hsCRP  $\geq 2$  mg/l (coletado menos de 60 dias antes da Visita 2 e realizado no laboratório central, que é um mínimo de 28 dias após MI qualificada ou após qualquer PCI realizado separadamente da MI qualificada) em medicamentos (padrão de cuidados) estáveis (pelo menos 4 semanas) de longo prazo (cardiovasculares).

[0063] Randomização. Os pacientes foram inicialmente randomizados para canaquinumabe 150 mg, canaquinumabe 300 mg ou placebo em uma razão de 1:1:1. Após a inscrição de 741 participantes, uma dose de 50 mg foi adicionada à solicitação regulatória, com a razão de randomização ajustada de acordo; procurou-se atingir uma razão final de randomização de 1,5:1:1:1. Todas as doses de fármaco de estudo e o placebo foram administrados por via subcutânea uma vez a cada três meses; para a dose de 300 mg, o regime foi de 300 mg a cada duas semanas para as duas primeiras doses, então, uma vez a cada três meses. A randomização foi realizada com o uso de um sistema de computador centralizado, com estratificação por tempo desde o indicador de infarto do miocárdio e por parte do teste (antes versus depois da inclusão da dose de 50 mg).

[0064] Pontos Finais. O ponto final primário de eficácia foi o tempo para a primeira ocorrência de infarto do miocárdio não fatal, qualquer acidente vascular cerebral não fatal ou morte cardiovascular. O teste teve dois pontos finais de eficácia secundários chave. O primeiro ponto final secundário chave incluiu os componentes do ponto final primário,

assim como hospitalização por angina instável que exige revascularização urgente. Os dois outros pontos finais secundários pré-especificados foram mortalidade por todas as causas e o compósito de infarto do miocárdio não fatal, qualquer acidente vascular cerebral não fatal ou mortalidade por todas as causas. Todos os componentes desses pontos finais foram julgados por um comitê de julgamento de ponto final, com membros mascarados para a atribuição de fármaco de estudo.

[0065] Análise Estatística. Distribuições de alteração percentual da linha de base em hsCRP e níveis de lipídios foram comparados entre o placebo e cada grupo de canaquinumabe em intervalos de até 48 meses. Comparações semelhantes foram feitas para IL-6 até 12 meses. Testes log-rank e modelos de riscos proporcionais de Cox, estratificados por tempo desde o indicador de infarto do miocárdio e parte do teste, foram usados para analisar os resultados cardiovasculares primários pré-especificados e secundários chave que ocorreram durante o acompanhamento do teste de acordo com o princípio de intenção de tratamento. A avaliação formal de significância para doses individuais, ajustadas para multiplicidade, seguiu um procedimento de teste fechado. Com base no procedimento de teste fechado e com o uso da alocação pré-especificada de erro alfa, os limites do valor P bilateral para significância estatística para o ponto final primário foram 0,01058 para o teste da dose de 300 mg de canaquinumabe versus placebo e 0,02115 para os testes das outras duas doses versus placebo. O procedimento de teste fechado também especificou que o teste de significância formal para os pontos finais secundários chave seria realizado para qualquer determinada dose apenas se o limite de significância para o ponto final primário para esta dose tivesse sido atingido.

[0066] Embora a estratégia de análise primária tenha sido baseada em comparações em pares de grupos de doses individuais ao grupo de

placebo, as comparações também foram feitas entre as taxas de incidência com placebo e taxas de incidência através de doses crescentes de canaquinumabe (com o uso de pontuações de 0, 1, 3 e 6 proporcionais a doses em uma análise de tendência) e para os grupos de tratamento com canaquinumabe ativo combinado versus placebo. Além disso, análises durante o tratamento foram realizadas com acompanhamento para cada paciente censurado 119 dias após a última injeção do estudo recebida. Os limites de significância para esses testes não foram ajustados para multiplicidade. Análises semelhantes foram usadas para eventos adversos. Todos os valores P são bilaterais e todos os intervalos de confiança computados no nível de 95%.

[0067] Pacientes. A inscrição no teste começou em abril de 2011 e foi concluída em março de 2014; a última visita de teste foi em junho de 2017. Dos 17.482 pacientes pós-infarto que passaram pela triagem no laboratório central, 10.061 (57,6%) foram randomizados corretamente e receberam pelo menos uma dose da medicação de teste. Os motivos mais comuns de exclusão foram hsCRP inferior a 2 mg/l (46% dos sujeitos excluídos), tuberculose ativa ou fatores de risco de tuberculose (25,4%) e distúrbios concomitantes de exclusão (9,9%).

[0068] A idade média dos participantes randomizados foi de 61 anos, 26% eram mulheres e 40% tinham diabetes. A maioria dos participantes havia se submetido a procedimentos de revascularização anteriores (67% intervenções coronárias percutâneas, 14% cirurgia de bypass coronário). Na linha de base, a terapia antitrombótica foi tomada por 95%, a terapia hipolipemiante por 93%, agentes anti-isquemia por 91%, e inibidores do sistema renina-angiotensina por 79%. A hsCRP média na entrada foi de 4,2 mg/l, e o colesterol LDL médio foi de 82 mg/dl.

[0069] Efeitos sobre biomarcadores inflamatórios e níveis de lipídios. Em comparação ao placebo, em 48 meses, hsCRP foi reduzida

em 26%, 37% e 41% nos grupos de 50 mg, 150 mg e 300 mg de canaquinumabe, respectivamente (todos os valores  $P <0,001$  em comparações da alteração percentual média com canaquinumabe à alteração percentual média com placebo). Efeitos semelhantes foram observados para IL-6 (medido até 12 meses). Em contraste, o uso de canaquinumabe não resultou em nenhuma redução no colesterol LDL ou colesterol HDL e um aumento médio de 4 a 5% nos triglicerídeos.

[0070] Acompanhamento e Efeitos nos Pontos Finais Clínicos: Ao final do acompanhamento, 18,1% dos pacientes no grupo de placebo interromperam o fármaco do estudo, em comparação a 18,7% dos pacientes nos grupos de canaquinumabe combinados. Em um acompanhamento médio de 3,7 anos, as taxas de incidência para o final primário (que incluiu infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte cardiovascular) nos grupos de placebo, 50 mg, 150 mg e 300 mg foram 4,50, 4,11, 3,86 e 3,90 por 100 pessoas-ano, respectivamente. Nenhum efeito significativo foi observado para o ponto final primário no grupo de dose de 50 mg de canaquinumabe em comparação ao placebo (razão de risco [HR] 0,93,  $P = 0,30$ ). Em contraste, um efeito estatisticamente significativo para o ponto final primário foi observado no grupo de dose de 150 mg de canaquinumabe (HR 0,85,  $P = 0,02075$ , valor  $P$  limite 0,02115). No grupo de dose de 300 mg de canaquinumabe, a razão de risco foi semelhante, mas o valor  $P$  não atingiu o limite de significância pré-especificado (HR 0,86,  $P = 0,0314$ , valor  $P$  limite 0,01058). O valor  $P$  para a tendência através dos grupos de dose ativa em comparação ao placebo foi 0,020, e o valor  $P$  para comparação de todas as doses combinadas versus o placebo foi 0,015 (ambos os resultados não ajustados para testes múltiplos). Além disso, um subgrupo de pacientes que mostra maiores reduções em seus níveis de hsCRP após o tratamento com canaquinumabe após 3 meses mostra uma redução de risco maior estatisticamente significativa em MACE em

comparação à população geral de tratamento. Pacientes que respondem com reduções em seus níveis de hsCRP para <1,8 mg/l recebendo 150 mg e 300 mg de canaquinumabe, respectivamente, mostraram redução de risco relativo de 24% e 22% em MACE, respectivamente, com base na análise de inferência causal assumindo distribuição de sobrevivência exponencial, estimativas baseadas em 500 amostras de bootstrap. Pacientes que respondem com reduções em seus níveis de hsCRP para <1,5 mg/l recebendo 150 mg e 300 mg de canaquinumabe, respectivamente, mostraram uma redução de risco relativo de 26% e 27% em MACE, respectivamente, com base na análise de inferência causal assumindo distribuição de sobrevivência exponencial, estimativas baseadas em 500 amostras de bootstrap.

[0071] Para o ponto final cardiovascular secundário chave (que inclui os componentes do ponto final primário mais a hospitalização por angina instável que exige revascularização urgente), as taxas de incidência nos grupos de placebo, 50 mg, 150 mg e 300 mg foram 5,13, 4,56, 4,29 e 4,25 por 100 pessoas-ano, respectivamente (Tabela 2). Para a dose de 150 mg de canaquinumabe (para a qual o valor P atingiu o limite de significância para o ponto final primário), a razão de risco para o ponto final cardiovascular secundário foi de 0,83 ( $P = 0,00525$ , valor P limite 0,00529) (Figura 2D). De acordo com o procedimento de teste fechado, o teste de significância formal para o ponto final secundário pré-especificado não foi realizado para as doses de 50 mg e 300 mg. As razões de risco para essas doses foram de 0,90 e 0,83, respectivamente. O valor P para a tendência através dos grupos de dose ativa em comparação ao placebo foi 0,003, e o valor P para comparação de todas as doses combinadas versus o placebo foi 0,001 (ambos os resultados não ajustados para testes múltiplos).

[0072] As análises dos pontos finais secundários adicionais e dos

componentes dos pontos finais primários e secundários não foram ajustadas para testes múltiplos. Reduções nominalmente significativas foram observadas no infarto do miocárdio para a dose de 150 mg de canaquinumabe; na hospitalização por angina instável que exige revascularização urgente para as doses de 150 mg e 300 mg; e em qualquer revascularização coronária para todas as três doses. A mortalidade por todas as causas foi neutra nas comparações de todas as doses de canaquinumabe ao placebo (HR 0,94, CI de 95% 0,83 a 1,06, P = 0,31). Em análises durante o tratamento para o ponto final primário, as razões de risco observadas nos grupos de placebo, 50 mg, 150 mg e 300 mg foram 1,0, 0,90, 0,83 e 0,79 (tendência P através dos grupos=0,003). Em análises comparáveis para o ponto final chave cardiovascular secundário, as razões de risco correspondentes eram 1,0, 0,88, 0,80 e 0,77 (tendência P nos grupos <0,001).

[0073] Eventos Adversos e Outros Resultados Clínicos. A neutropenia foi mais comum entre aqueles alocados para canaquinumabe e houve um aumento estatisticamente significativo nos eventos fatais atribuídos à infecção ou sepse quando os três grupos de canaquinumabe foram agrupados e comparados ao placebo (taxas de incidência de 0,31 versus 0,18 por 100 pessoas-ano, P = 0,023) . Os participantes que sucumbiram à infecção tendiam a ter idade mais avançada e maior probabilidade de terem diabetes. Seis casos confirmados de tuberculose ocorreram no teste com taxas semelhantes nos grupos de canaquinumabe e placebo (0,06%); cinco casos ocorreram na Índia e um em Taiwan.

[0074] A trombocitopenia foi mais comum entre aqueles alocados para canaquinumabe, mas nenhuma diferença na hemorragia foi observada. Nenhum aumento nas reações de sítio de injeção foi observado. Consistente com os efeitos conhecidos da inibição de IL-1 $\beta$ , canaquinumabe resultou em reduções significativas nos relatórios de artrite, gota e osteoartrite (discutidos em mais detalhes no Exemplo 2). Também

houve uma redução significativa na mortalidade por câncer com canaquinumabe.

[0075] CANTOS foi projetado para testar diretamente a hipótese inflamatória da aterotrombose. Neste teste, entre os pacientes com histórico anterior de infarto do miocárdio, os níveis de hsCRP e os níveis de IL-6 foram significativamente reduzidos pelo canaquinumabe, sem redução nos níveis de lipídios. Embora a dose de 50 mg de canaquinumabe não tenha tido um efeito estatisticamente significativo no ponto final cardiovascular primário em comparação ao placebo, os participantes no grupo de dose de 150 mg experimentaram reduções de risco relativo de 15% para o ponto final primário (de 4,50 a 3,86 eventos por 100 pessoas-ano) e 17% para o ponto final cardiovascular secundário chave (de 5,13 a 4,29 eventos por 100 pessoas-ano). Os valores P para ambos esses pontos finais atingiram os limites pré-especificados ajustados por multiplicidade para significância estatística. Embora as reduções de risco para o grupo de dose de 300 mg tenham sido semelhantes a estas do grupo de dose de 150 mg, os limites pré-especificados de significância estatística não foram atingidos para este grupo. Tanto uma análise agrupada de todas as doses de canaquinumabe quanto uma análise de tendência, entretanto, sugeriram um efeito benéfico do canaquinumabe nos resultados cardiovasculares. O alvejamento específico de IL-1 $\beta$  como uma terapia à base de citocinas para a prevenção secundária de eventos ateroscleróticos baseia-se em várias observações. A citocina pró-inflamatória IL-1 $\beta$  desempenha múltiplos papéis no desenvolvimento da placa aterotrombótica, incluindo a indução da atividade pró-coagulante, a promoção da adesão de monócitos e leucócitos às células endoteliais vasculares e o crescimento das células do músculo liso vascular. Em camundongos, a deficiência de IL-1 $\beta$  reduz a formação de lesões, enquanto que, em porcos alimentados com colesterol, a ex-

posição à IL-1 $\beta$  exógena aumenta o espessamento médio-intimal. O inflamassoma da proteína receptora semelhante a Nod 3 (NLRP3) ativa a IL-1 $\beta$ , um processo promovido por cristais de colesterol, armadilhas extracelulares de neutrófilos, hipóxia local e fluxo de ateroprone. Essa ativação de IL-1 $\beta$  estimula a trajetória de sinalização do receptor de IL-6 a jusante, implicada por estudos de randomização mendeliana como uma trajetória causal potencial para aterotrombose. Mais recentemente, estudos parabióticos em camundongos e estudos de hematopoiese clonal implicaram IL-1 $\beta$  em processos pelos quais a ativação da medula óssea acelera a atherosclerose. Ademais, a expressão de módulos de genes de inflamassoma específicos que impactam IL-1 $\beta$  associa-se à mortalidade por todas as causas e atherosclerose aumentada em idosos.

[0076] Embora os pacientes em CANTOS tivessem níveis geralmente bem controlados de colesterol LDL, as taxas de eventos com placebo foram altas, com uma incidência cumulativa de mais de 20% em cinco anos. Os dados afirmam, assim, que os pacientes tratados com estatina com risco inflamatório residual, conforme avaliado pelo hsCRP de linha de base maior que 2 mg/l, têm taxas de eventos futuros pelo menos tão altas quanto, se não maiores que, pacientes tratados com estatina com risco residual devido ao colesterol LDL. Esses dois grupos de pacientes podem ser diferentes e exigir abordagens personalizadas para o tratamento. Apesar do fato de que nenhuma redução nos níveis de colesterol ocorreu, a magnitude do efeito sobre eventos cardiovasculares com canaquinumabe (administrado a cada 3 meses) foi comparável a esta associada aos anticorpos monoclonais alvejando PCSK9 (administrado a cada 2 a 4 semanas). No entanto, a inibição de IL-1 $\beta$  é uma intervenção estritamente focada que representa apenas uma das muitas trajetórias anti-inflamatórias potenciais que podem servir como alvos para a ateroproteção. Observou-se um aumento estatisticamente significativo na infecção fatal e sepse com canaquinumabe, assim como

uma redução nas contagens de plaquetas sem aumento no sangramento. Em contraste, houve uma redução significativa na mortalidade por câncer entre aqueles alocados para canaquinumabe, um constatação consistente com os dados experimentais que relacionam IL-1 à progressão e invasividade de certos tumores, em particular, câncer de pulmão. Não houve nenhuma diferença significativa entre os grupos de tratamento na mortalidade por todas as causas. Nenhuma toxicidade hepática significativa foi observada. Os efeitos benéficos do canaquinumabe observados para artrite, gota e osteoartrite são consistentes com os efeitos bem descritos das trajetórias de IL-1 e IL-6 nesses distúrbios. Em conclusão, no CANTOS, os pacientes com um histórico anterior de infarto do miocárdio e níveis de hsCRP de 2 mg/l ou mais foram randomizados para uma das três doses de canaquinumabe ou placebo. Canaquinumabe reduziu significativamente os níveis de hsCRP sem reduzir o colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídeos, e a dose de 150 mg reduziu significativamente a incidência de eventos cardiovasculares recorrentes ao mesmo tempo que tem níveis aceitáveis de efeitos colaterais.

**EXEMPLO 2:** Canaquinumabe ((Ilaris®) Previne a Substituição do Quadril e Joelho (THR/TKR) em Pacientes com OA: Resultados do estudo Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)

**Antecedentes/Propósito:**

[0077] Na OA, não há nenhum produto terapêutico para prevenir a progressão da doença (DMOADs). Canaquinumabe, um anticorpo monoclonal que alveja interleucina-1 $\beta$ , reduziu a inflamação e taxas de eventos cardiovasculares no estudo CANTOS. O estudo CANTOS incluiu um total de 10.061 homens e mulheres com uma história de infarto do miocárdio e um nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade  $\geq 2$  mg/l randomizados para placebo ou uma das três doses de canaquinumabe (50 mg, 150 mg ou 300 mg) administrados por via subcutânea

uma vez a cada 3 meses. O acompanhamento médio foi de 3,7 anos.

Métodos:

[0078] Uma análise post-hoc dos dados de CANTOS projetada para abordar o efeito do canaquinumabe nas taxas de eventos adversos relacionados à OA (AEs) e eventos adversos graves (SAEs, assim como substituições totais do joelho (TKR) e substituições totais do quadril (THR ) especificamente) em todos os pacientes e em pacientes com um histórico médico de OA. A relação dos eventos relacionados à OA de acordo com as concentrações de hsCRP e IL-6 durante o tratamento também foi investigada. O termo de alto nível Osteoartropatia (OAP) foi usado para pesquisar o banco de dados clínico. Uma análise de tempo até o evento foi feita para a primeira ocorrência de um AE relacionado à OAP. Os grupos tratados com fármaco foram comparados ao placebo por um teste de log-rank bilateral. Em segundo lugar, os grupos tratados com fármaco foram agrupados, e o tempo para um AE relacionado à OA, SAE e TKR/THR foi analisado por regressão de riscos proporcionais de Cox.

[0079] A tabela abaixo apresenta a análise:

**Tabela 2:** Distribuição de pacientes por grupo de tratamento para todos os pacientes e para o subconjunto com osteoartropatia/sem osteoartropatia/osteoartrite/osteoartrite espinhal no histórico médico (a porcentagem indica a % do grupo total de tratamento (conjunto de dados FAS))

Conjunto de Dados	CAN 50 mg	CAN 150 mg	CAN 300 mg	Grupos CAN combinados	Placebo	Total
Conjunto de dados FAS	2170	2284	2263	6717	3344	10061
Conjunto de dados de segurança	2170	2285	2263	6718	3348	10066
OAP	308 (14,2%)	371 (16,2%)	394 (17,4%)	1073 (16,0%)	496 (14,8%)	1569 (15,6%)
OA	261 (12,0%)	331 (14,5%)	343 (15,2%)	935 (13,9%)	434 (13,0%)	1369 (13,6%)
OA espinhal	66 (3,0%)	60 (2,6%)	76 (3,4%)	202 (3,0%)	90 (2,7%)	292 (2,9%)
[0080]	CAN = Canaquinumabe					

[0081] Conforme mostrado acima, um total de 1.569 (15,6%) pacientes tinham um histórico médico de OAP (grupos de canaquinumabe combinados N = 1.073, grupo de placebo N = 496). Um total de 259 (16,5%) AEs relacionados à OA, 82 (5,2%) SAEs e 67 (4,3%) THR/TKR ocorreram em pacientes com OAP. Na população total, houve 52 THR e 47 TKR, correspondendo a 0,98% da população total de CANTOS. HsCRP e IL-6 foram reduzidas de uma forma de resposta à dosagem com 300 mg de canaquinumabe, resultando em uma redução de 46% em hsCRP e IL-6 em comparação ao placebo em 3 meses. A Tabela 3 apresenta os resultados da redução de OA e efeitos degenerativos:

[0082] TABELA 3: Resultados da redução em OA e Efeitos Degenerativos

<b>Tipo de AE RRR versus placebo</b>	<b>Pacientes com histórico de OA na entrada N = 1.569</b>	<b>Todos os pacientes de CANTOS N=10061</b>
	Redução de risco relativo [CI de 95%]  p =	Redução de risco relativo [CI de 95%]  p =
AEs relacionados à OA, doses agrupadas	<b>31% [11%-46%]</b>	0,003 <b>23% [9%-35%]</b> 0,002
SAEs relacionados à OA, doses agrupadas	<b>33% [0% -62%]</b>	0,05 <b>35% [7%-55%]</b> 0,018
THR/TKR, doses agrupadas	<b>45% [12%-66%]</b>	0,013 <b>45% [18%-63%]</b> <0,001
THR e TKR, CAN 150 mg	<b>53% [7%-76%]</b>	0,03 <b>54% [17%-74%]</b> 0,001

Conclusão:

[0083] O tratamento com canaquinumabe reduziu o risco de agravamento da OA (AEs e SAEs) ("RRR") e reduziu significativamente o risco de THRs e TKRs em pacientes com OA preexistente conhecida, assim como na população de CANTOS geral, fornecendo evidências de um efeito DMOAD de canaquinumabe nesta população. Canaquinumabe demonstrou uma redução nos AEs relacionados à OAP, SAEs em comparação ao placebo, independentemente de ter histórico médico de OA. Na população total dentro da fase duplo-cega (com um tempo médio de acompanhamento de 3,7 anos), o canaquinumabe reduz o risco de um AE relacionado à OAP em 23% [CI de 95%; 9% a 35%],  $p = 0,002$  em comparação ao placebo. O tempo para o primeiro AE relacionado à OAP por tratamento é apresentado na Figura 1 abaixo, que demonstra uma redução significativa dos AEs ao longo do tempo em comparação ao placebo para 50 mg e 150 mg de canaquinumabe (valor  $p = 0,0033$ ,  $0,0016$ , respectivamente). Para 300 mg de canaquinumabe, o valor  $p$  foi  $0,0688$ .

[0084] Os resultados são claros:

- Houve um total de 123 SAEs relacionados à OA no banco de dados
- A classificação em substituições totais do quadril/joelho (THR/TKR) foi julgada entre 2 TMEs, dois casos incertos foram julgados: um para substituições, o outro como "outra" cirurgia
- Houve 52 THR e 47 TKR, correspondendo a 0,98% da população total de CANTOS

[0085] Os resultados exemplificados nas Figuras 1 e 2 mostram os resultados surpreendentes. Como visto na Figura 1, há um claro tempo dependente da dose para o primeiro AE relacionado à OA nos pacientes. O tempo para uma primeira OA aumenta com as três dosagens medidas de 50, 150 e 300 mg de canaquinumabe. Conforme mostrado nas

tabelas acima, em todos os pacientes e em pacientes com OA no histórico médico houve uma redução significativa de 45% do risco relativo nos grupos de canaquinumabe agrupados e placebo no tempo para a substituição do quadril ou joelho. A Figura 2 mostra o tempo médio para uma substituição do quadril ou joelho em pacientes com OA. O canaquinumabe mostra claramente uma melhora acentuada em relação ao placebo. Consequentemente, o canaquinumabe é muito potente na redução do risco de substituições do joelho e quadril.

Exemplo 3: AEs relacionados à OA como uma função dos níveis de hsCRP

[0086] A Figura 3 representa a representação gráfica do risco de um AE relacionado à OA em grupos estratificados pela concentração de hsCRP. Para esta tabela, um total de 259 (16,5%) AEs relacionados à OA ocorreram em pacientes com OA no histórico. Os pacientes foram estratificados com base no nível de hsCRP em 3 meses <1 mg ou  $\geq 1$  mg e <2 mg ou  $\geq 2$  mg e níveis correlacionados a AEs relacionados à OA durante o período do estudo. Fica claro a partir do gráfico que houve uma taxa de resposta mais alta em pacientes com níveis mais baixos de hsCRP para um corte de 1 e 2 mg/l, independentemente se em comparação a pacientes com placebo com um nível semelhante de hsCRP ou qualquer nível de hsCRP (sem estratificação).

Exemplo 4: Substituição total da articulação em pacientes com OA como uma função dos níveis de hsCRP

[0087] A Figura 4 representa a representação gráfica do número total de substituições da articulação em pacientes com um histórico de OA como uma função dos níveis de hsCRP. Para esta tabela, um total de 67 (4,3%) THR/TKR ocorreram em pacientes com OA no histórico médico. Os pacientes foram estratificados com base no nível de hsCRP em 3 meses <1 mg ou  $\geq 1$  mg e <2 mg ou  $\geq 2$  mg e níveis correlacionados à

substituição do quadril/joelho (TJR) durante o período do estudo. A tabela mostra claramente que houve uma taxa de resposta mais alta em pacientes com níveis mais baixos de hsCRP para um corte de 1 e 2 mg/l.

Exemplo 5: Estudo de Fase III de OA Confirmatório

a. Objetivo

[0088] O objetivo deste estudo é demonstrar que o canaquinumabe reduz a progressão estrutural da OA em pacientes com alta carga inflamatória (nível de hsCRP de  $\geq 2$  mg/l). Este estudo com os resultados do CANTOS será usado para apoiar o registro de canaquinumabe para o tratamento de osteoartrite em pacientes com hsCRP  $\geq 2$  mg/l no início do tratamento.

b. População de Pacientes

[0089] Paciente adulto diagnosticado com osteoartrite que atende aos seguintes critérios:

- Critérios de inclusão principais
  1. Idade  $\geq 40$  anos
  2. Peso corporal  $> 35$  ou  $40$  kg, índice de massa corporal (IMC)  $<40$  kg/m<sup>2</sup>.
  3. Diagnosticado para osteoartrite de joelho com base em critérios clínicos e radiológicos do American College of Rheumatology.
  4. Nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) de  $\geq 2$  mg/l
  5. Histórico de dor no joelho por pelo menos 6 meses e na maioria dos dias ( $> 50\%$ ) durante o mês anterior.
  6. A gravidade dos sintomas definida por uma dor  $\geq 40$  mm e  $\leq 90$  mm em VAS (100 mm).
  7. Necessidade documentada de tratamento sintomático conforme necessário para OA no joelho alvo com fármacos anti-inflamatórios não esteroidais sistêmicos (NSAIDs) e/ou outros analgésicos

8. WPI < 8

Critérios de exclusão principais

1. Desalinhamento clínico grave do joelho de acordo com o investigador.

2. Prótese de joelho já implantada (<1 ano) ou não bem tolerada (lado contralateral).

3. Prótese de joelho já prevista dentro do período do estudo (qualquer lado).

4. Prótese de quadril implantada recentemente (<1 ano) ou prevista no período do estudo (qualquer lado).

5. Osteotomia anterior nos membros inferiores (qualquer lado).

6. Operação cirúrgica no joelho alvo nos 12 meses anteriores à consulta de triagem ou planejada durante o estudo.

7. Artroscopia do joelho alvo nos 6 meses anteriores à consulta de triagem ou planejada durante o estudo.

8. Outras patologias que afetam o joelho.

9. Qualquer contraindicação à MRI, incluindo a incapacidade de se submeter a um exame de MRI do joelho devido à incapacidade de caber no digitalizador ou bobina de joelho.

10.

c. Regime de dosagem

[0090] O regime de dosagem de 150 mg s.c. a cada 3 meses de canaquinumabe é selecionado como o cronograma de dosagem. Este regime de dosagem é selecionado com base nas propriedades farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas (PD) de canaquinumabe, na segurança observada, nos dados de biomarcador e eficácia do estudo de CANTOS e nos dados de segurança de estudos de canaquinumabe concluídos e em andamento.

d. Tamanho da amostra

[0091] Os pacientes serão randomizados em uma razão de 1:1 para um dos dois seguintes ramos de tratamento:

- Canaquinumabe 150 mg s.c. q3 meses
- Placebo Correspondente s.c. q3m

e. Duração do tratamento

[0092] A condução do estudo será de 52/104 semanas

f. Ponto final primário

[0093] Este estudo de fase III é projetado para demonstrar que canaquinumabe reduz a progressão estrutural da OA. O ponto final primário do estudo é a Alteração da linha de base na espessura da cartilagem do compartimento tibiofemoral medial central (cMTFC) avaliada por MRI quantitativa no joelho alvo na Semana 52.

g. Pontos Finais Secundários

1. Proporção de progressores estruturais de OA com base na espessura da cartilagem no compartimento tibiofemoral medial central (cMTFC) avaliada por MRI quantitativa no joelho alvo na Semana 52.

2. Alteração da linha de base nas pontuações das subescalas do Índice de Osteoartrite das Universidades Western Ontario e McMaster (WOMAC) para dor, função e rigidez nas Semanas 24 e 52.

3. Alteração da linha de base na dor no joelho alvo medida com uma escala visual analógica de 100 mm (VAS) nas Semanas 24 e 52.

4. Alteração da linha de base na avaliação global do paciente (PGA) da atividade da doença medida com escala visual analógica de 100 mm (VAS) nas Semanas 24 e 52.

5. Proporção de respondedores OMERACT-OARSI na Semana 52.

[0094] Com base na Iniciativa OMERACT-OARSI: conjunto de critérios de respondedor da Osteoarthritis Research Society International para testes clínicos de OA revisitado por Pham *et al.* 2004. Um respondedor é definido de acordo com WOMAC e PGA como um paciente que teve uma grande melhora na dor ou na função  $\geq 50\%$  e alteração absoluta  $\geq 20$  ou melhora em pelo menos 2 dos 3 seguintes:

[0095] Dor  $\geq 20\%$  e alteração absoluta  $\geq 10$

[0096] Função  $\geq 20\%$  e alteração absoluta  $\geq 10$

[0097] Avaliação global do paciente  $\geq 20\%$  e alteração absoluta  $\geq 10$ .

6. Alteração da linha de base na espessura da cartilagem do compartimento tibiofemoral total (tTFC) do joelho alvo por MRI quantitativa na Semana 52.

7. Alteração da linha de base na área óssea da superfície do côndilo femoral medial do joelho alvo por MRI quantitativa na Semana 52.

8. Alteração da linha de base na área óssea da superfície do côndilo femoral medial do joelho alvo por MRI quantitativa na Semana 52.

9. A alteração da linha de base na Largura de Espaço Articular (JSW) do joelho alvo medida por raios X na Semana 52.

10. A alteração da linha de base em SF36-PCS na Semana 24 e Semana 52.

11. A alteração da linha de base em SF36-MCS na Semana 24 e Semana 52.

12. A alteração na sinovite de MOAKS

13. Dor: consumo de analgésicos através do estudo ao longo do tempo.

[0098] Embora várias modalidades específicas sejam ilustradas e descritas abaixo, será entendido que várias mudanças podem ser feitas sem se afastar do espírito e do escopo da invenção.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para reduzir o risco de progressão da osteoartrite ("OA") e/ou reduzir eventos adversos associados à OA em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de um antagonista de IL-1beta, em que o referido paciente tem um nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) de  $\geq 2$  mg/l avaliado antes da primeira administração de um antagonista de IL-1beta, e em que o referido paciente tem um nível de hsCRP reduzido de  $<2,3$  mg/l avaliado em um ponto de tempo predeterminado após a primeira administração do referido antagonista de IL-1beta.

2. Método para reduzir o risco de progressão da OA e/ou reduzir eventos adversos associados à OA em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de um antagonista de IL-1beta, em que o referido paciente tem um nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) de  $\geq 2$  mg/l avaliado antes da primeira administração de um antagonista de IL-1beta, e em que o referido paciente continuará a receber antagonistas de IL-1beta, desde que o referido paciente tenha um nível de hsCRP reduzido de  $<2,3$  mg/l avaliado em um ponto de tempo predeterminado após a primeira administração do referido antagonista de IL-1beta.

3. Método para reduzir o risco de progressão da OA e/ou reduzir eventos adversos associados à OA em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de canaquinumabe, em que o referido paciente tem um nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) de  $\geq 2$  mg/l avaliado antes da primeira administração de canaquinumabe, e em que o referido paciente tem um nível de hsCRP reduzido de  $<2,3$  mg/l avaliado em cerca de 3 meses ou mais após a primeira administração de canaquinumabe.

4. Método para reduzir o risco de progressão da OA e/ou reduzir eventos adversos em um paciente, caracterizado pelo fato de que

compreende a administração de canaquinumabe, em que o referido paciente tem um nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) de  $\geq 2$  mg/l avaliado antes da primeira administração de canaquinumabe, e em que o referido paciente continuará a receber canaquinumabe, desde que o referido paciente tenha um nível de hsCRP reduzido de  $<2,3$  mg/l avaliado em cerca de 3 meses ou mais após a primeira administração de canaquinumabe.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a referida progressão da OA incluir substituição da articulação.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o referido paciente ter OA documentada e/ou sintomática.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de 150 mg a 300 mg de canaquinumabe.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de 150 mg de canaquinumabe.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de 150 mg de canaquinumabe aproximadamente a cada 3 meses.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o nível reduzido de hsCRP avaliado aproximadamente 3 meses após a primeira administração de canaquinumabe ou após um ponto de tempo predeterminado após a primeira administração de um antagonista de IL-1beta ser  $<1,5$  mg/l.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o nível reduzido de hsCRP avaliado aproximadamente 3 meses após a primeira administração de

canaquinumabe ou após um ponto de tempo predeterminado após a primeira administração de um antagonista de IL-1beta ser <1,0 mg/l.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado por o nível reduzido de hsCRP avaliado aproximadamente 3 meses após a primeira administração de canaquinumabe ou após um ponto de tempo predeterminado após a primeira administração de um antagonista de IL-1beta ser <2,2, <2,1, <2,0, <1,9, <1,8, <1,7, <1,6, <1,5, <1,4, <1,3, <1,2, <1,1, <1,0, <0,9, <0,8, <0,7, <0,6 ou <0,5 mg/l.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado por a OA documentada ter sido avaliada com o uso de raios X e/ou MRI.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a evidência sintomática de OA ser dor e/ou função prejudicada.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o paciente não ser elegível para cirurgia.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o paciente não ser respon-sivo aos NSAIDs.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que os níveis de IL-6 após um ponto de tempo predeterminado após a primeira administração de um antagonista de IL-1beta ou 3 meses após a primeira administração de canaquinumabe estarem abaixo de 1,15 mg/l ou abaixo de 2 mg/l.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o referido paciente ter so-frido anteriormente um evento CV.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

precedentes, caracterizado pelo fato de que o referido paciente sofreu anteriormente um infarto do miocárdio.

20. Método para reduzir o risco de progressão da OA e/ou reduzir eventos adversos associados à OA em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de um antagonista de IL-1beta, em que o referido paciente tem um nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) de  $\geq 2$  mg/l avaliado antes da primeira administração do referido antagonista de IL-1beta.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o antagonista de IL-1beta ser canaquinumabe.

22. Método, de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizado pelo fato de que compreender a administração de 150 mg a 300 mg de canaquinumabe.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de 150 mg a 300 mg de canaquinumabe aproximadamente a cada 3 meses.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 23, caracterizado pelo fato de que a OA documentada ter sido avaliada com o uso de raios X e/ou MRI.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 24, caracterizado pelo fato de que a evidência sintomática de OA ser dor e/ou função prejudicada.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 25, caracterizado pelo fato de que o paciente não ser elegível para cirurgia.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 26, caracterizado pelo fato de que o paciente não ser responsivo aos NSAIDs.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

20 a 27, caracterizado pelo fato de que o referido paciente ter sofrido anteriormente um evento CV.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 28, caracterizado pelo fato de que o referido paciente ter sofrido anteriormente um infarto do miocárdio.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a referida substituição total da articulação poder ser substituição total do joelho ou substituição total do quadril.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o paciente sofrer de OA de ombro, OA de mão ou espondilartrose (doença degenerativa da articulação espinhal).

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a substituição total da articulação poder ser a substituição total do ombro.

33. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2 e 7 a 9, caracterizado pelo fato de que o ponto de tempo predeterminado ser de 2 semanas até 6 meses.

34. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2 e 7 a 9, caracterizado pelo fato de que o ponto de tempo predeterminado ser de 4 semanas a 12 semanas.

FIGURA 1

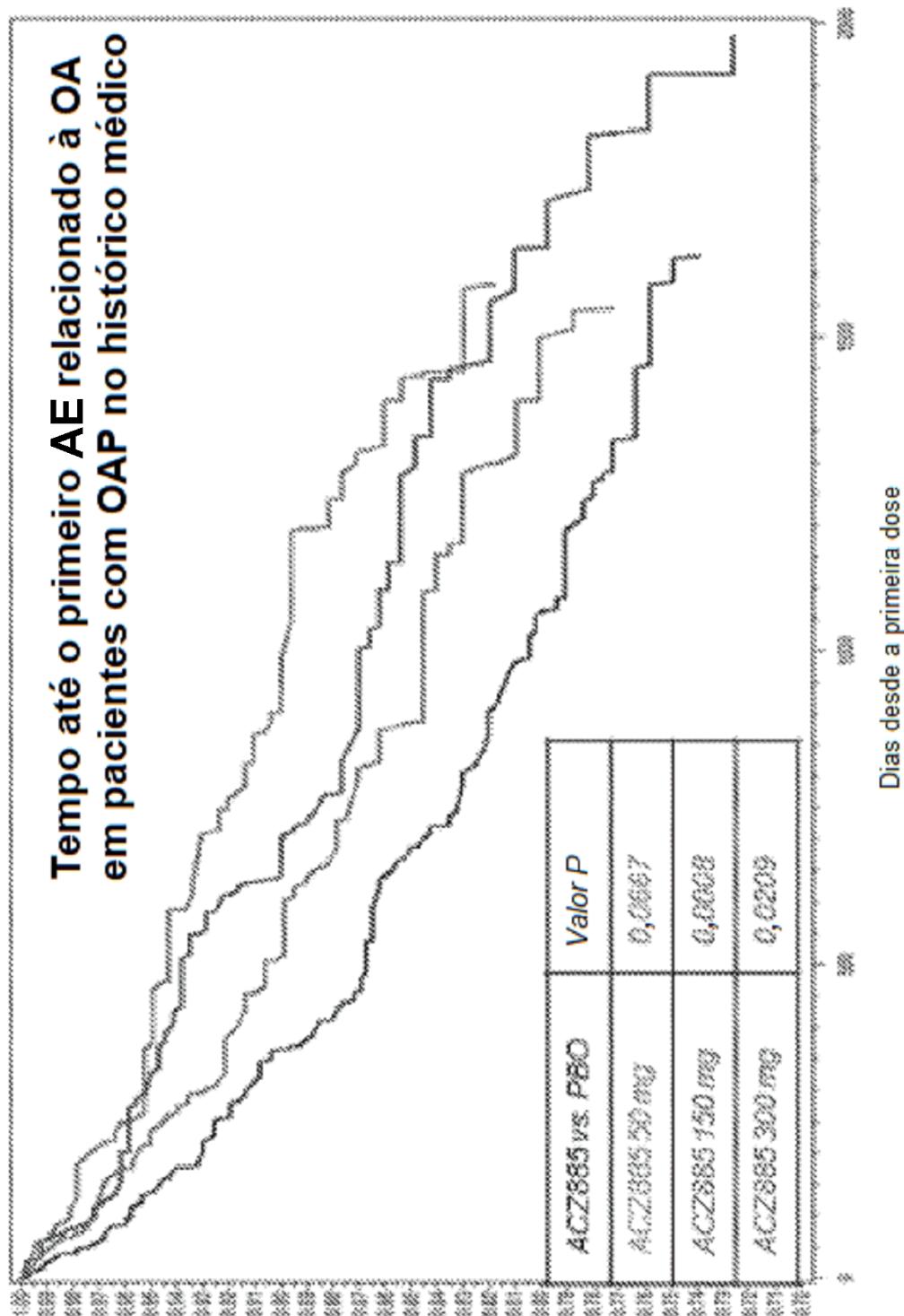


FIGURA 2

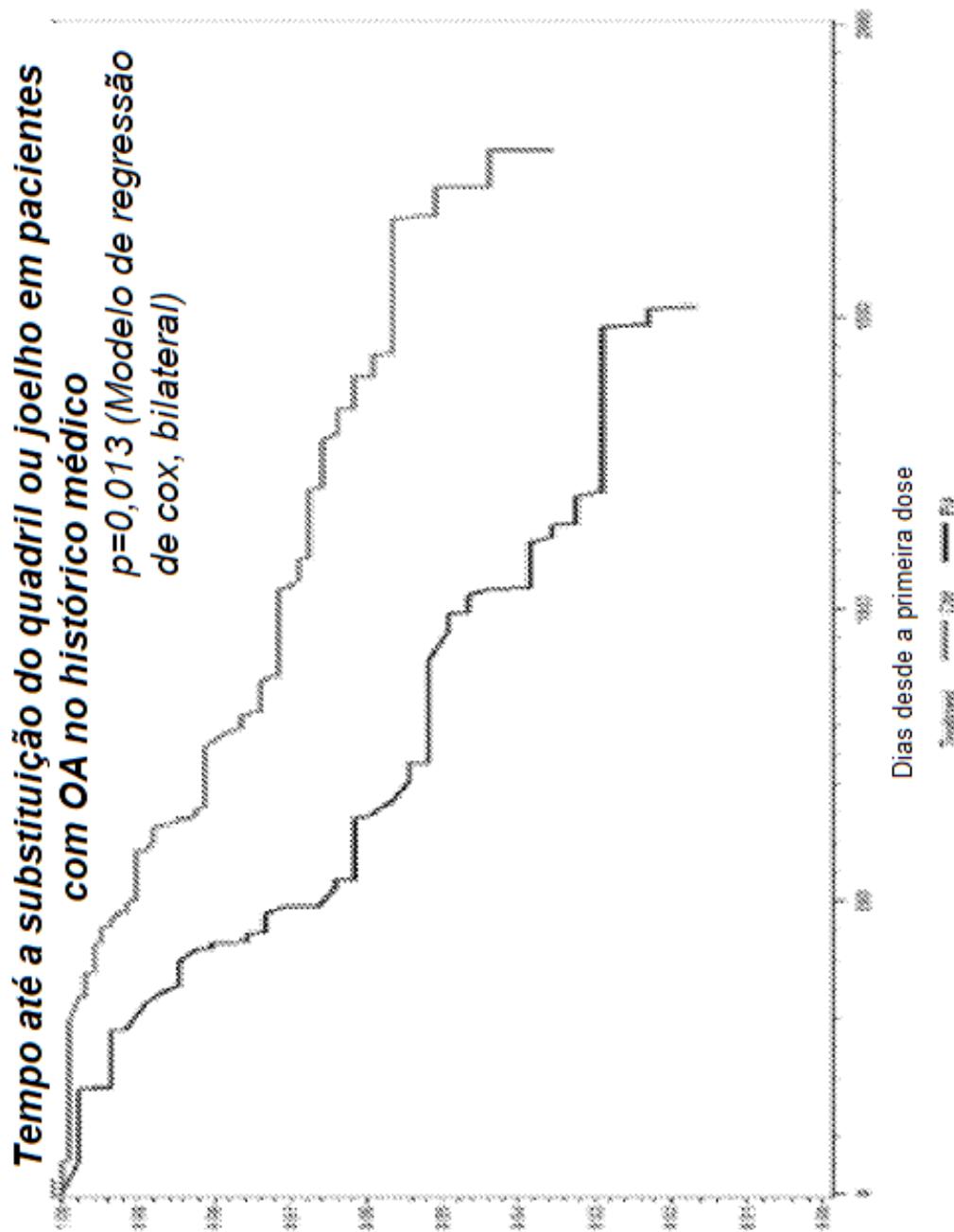
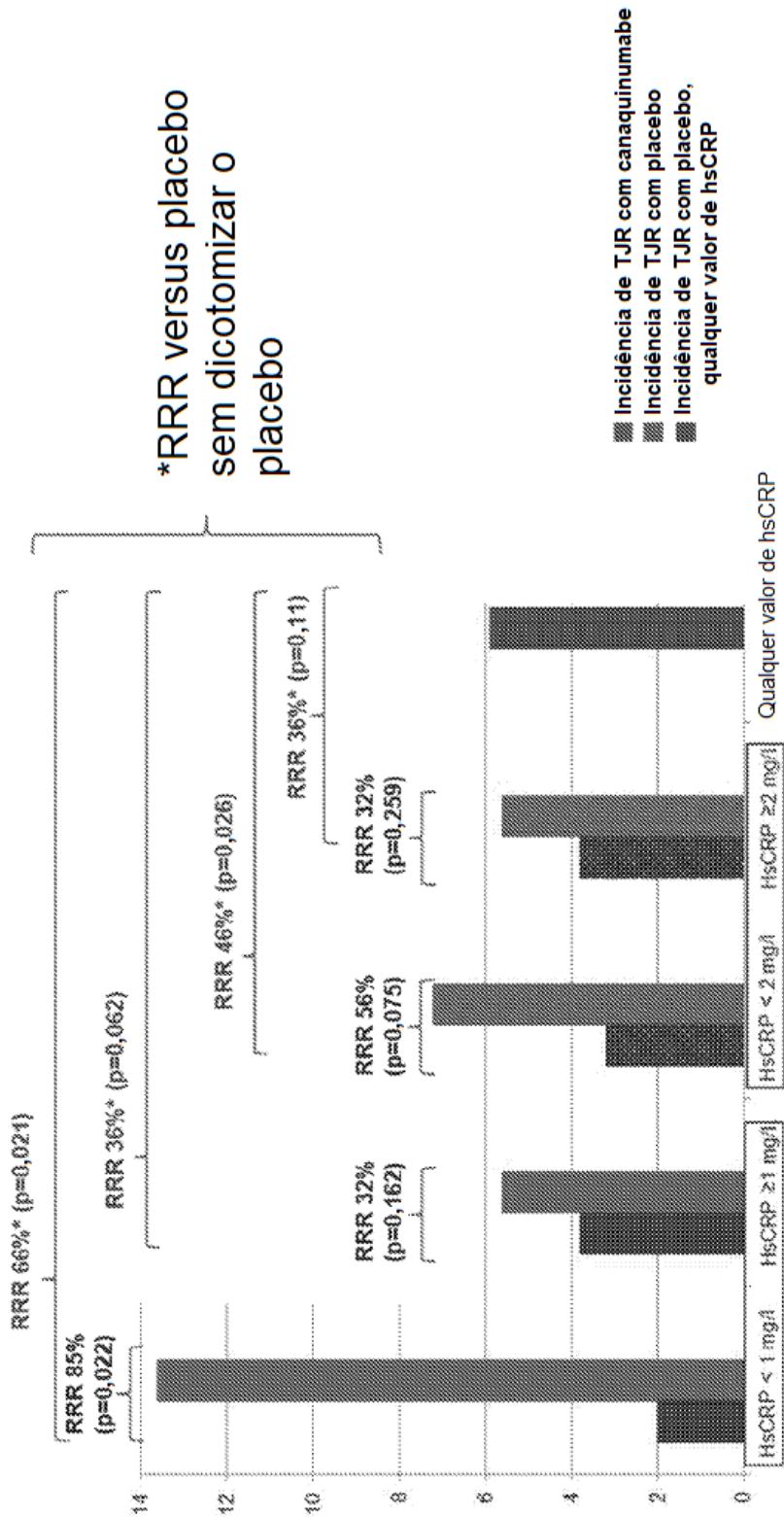
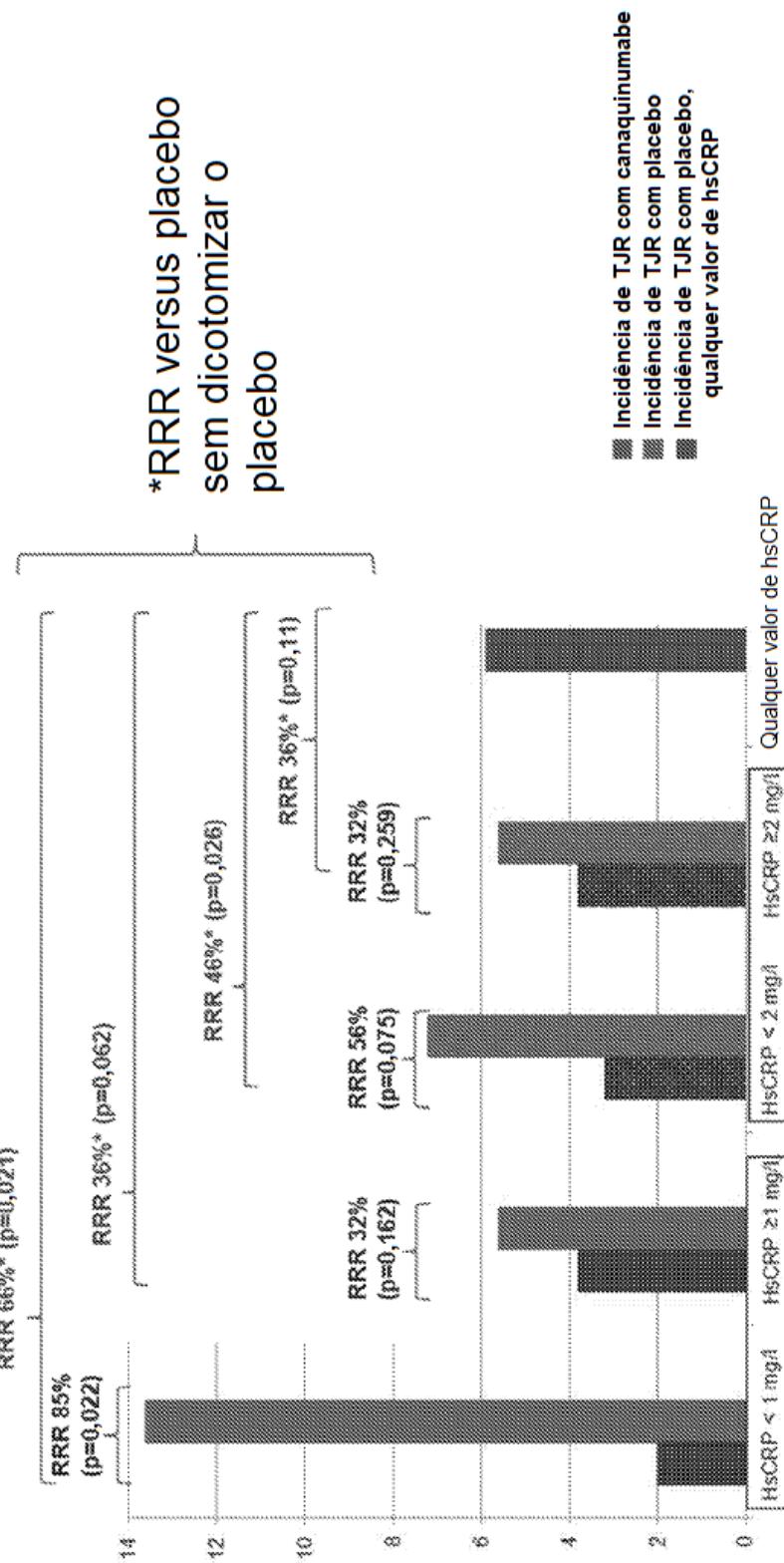


FIGURA 3



**FIGURA 4**

## RESUMO

Patente de Invenção: "**USO DE CANAQUINUMABE**".

A presente invenção refere-se ao uso de um inibidor de IL-1 $\beta$ , tal como canaquinumabe, para o tratamento e/ou prevenção da osteoartrite e complicações relacionadas à mesma.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

**Código de Controle**

Campo 1



Campo 2



**Outras Informações:**

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA P249720.txt
- Data de Geração do Código: 05/11/2020
- Hora de Geração do Código: 14:17:16
- Código de Controle:
  - Campo 1: DEFBCB2A1209BA48
  - Campo 2: BB0071F3F1A05111