

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 697**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2015** **PCT/IB2015/056871**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016** **WO16038538**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2015** **E 15767597 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3191120**

54 Título: **Uso de antagonistas de IL-17 para inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis psoriásica**

30 Prioridad:

10.09.2014 US 201462048512 P

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

10.10.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MPOFU, SHEPHARD;
RICHARDS, HANNO y
LIGOZIO, GREGORY

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 981 697 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

Uso de antagonistas de IL-17 para inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis psoriásica

5 CAMPO TÉCNICO

La presente divulgación se refiere a métodos para inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis psoriásica (APs) (por ejemplo, pacientes tratados previamente con productos biológicos, por ejemplo, inhibidores del TNF alfa, y pacientes no tratados previamente con productos biológicos) usando antagonistas de IL-17, por ejemplo, secukinumab.

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

La APs es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta a las articulaciones periféricas, los tejidos conectivos y el esqueleto axial, y puede asociarse a psoriasis de la piel y las uñas (Boehncke y Menter (2013), Am J Clin Dermatol;14:377-88; Gladman et al. (2005) Ann Rheum Dis.;64(Suppl 2):ii14-17). La APs es una enfermedad multifacética, que incluye sinovitis, entesitis, dactilitis, espondilitis, uveítis y enfermedad inflamatoria intestinal. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) tradicionales incluyen el metotrexato (MTX), la sulfasalazina, la ciclosporina y la leflunomida, y resultan inadecuados para una serie de pacientes porque estos fármacos sólo controlan parcialmente la enfermedad establecida (Mease PJ (2008) Psoriatic Arthritis. En: Klippel et al, eds. Primer on Rheumatic Diseases. 13ª ed. Nueva York: Springer Science, p. 170-192). Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) han mejorado el tratamiento de la APs en los últimos años (Mease (2013) Curr Opin Rheumatol.;25:287-96; Mease y Armstrong (2014) Drugs 2014a; 74:423-41; Gossec et al. (2012) Ann Rheum Dis;71:4-12; Menter et al. (2011) J Am Acad Dermatol 2011;65:137-74), pero no todos los pacientes responden o toleran estos agentes (es decir, alrededor del 40% de los pacientes con APs) y muchos siguen experimentando un deterioro significativo de la función física, discapacidad y reducción de la calidad de vida (Boehncke y Menter (2013) Am J Clin Dermatol 2013;14:377-88; Gladman et al. (2005) Ann Rheum Dis.;64(Suppl 2):ii14-17).

Se describe el tratamiento de la APs con ustekinumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a la subunidad p40 de IL12 e IL23 (Rita Baron-Faust (2014) Rheumatology Network; 18 de marzo de 2014, páginas 1-5; Weitz et al. (2014); Expert opinion on biological therapy, vol. 14, Nº 4, páginas 515-526; Patel et al. (2013); Annals of the rheumatic diseases, vol. 72, no. Supl. 2, páginas ii116-ii123; Gaffen et al. (2014); The journal of immunology, vol. 14, Nº 9, páginas 585-600).

Se han divulgado pruebas predictivas para el tratamiento de trastornos autoinmunes con anticuerpos anti-IL17A (WO 2012/082573 A1), así como anticuerpos anti-IL17A para el tratamiento de, entre otras cosas, la APs (WO 2006/013107 A1, WO 2013/077907 A1, y McInnes et al. (2011); Arthritis&Rheumatism; 75º annual scientific meeting of the american-college-of-rheumatology/46º annual scientific meeting, vol. 63, no. Suppl. S10, página S306).

Se divulga la mejora de los síntomas después del tratamiento con secukinumab de la psoriasis/artritis psoriásica (Gottlieb et al. (2014); Annals of the Rheumatic diseases, páginas 1-1; Gottlieb et al. (2013); American College of Rheumatology Meeting Abstracts, páginas 1-4).

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con APs experimentan daños estructurales progresivos e irreversibles (por ejemplo, erosiones, estrechamiento del espacio articular (EAR), osteólisis, anquilosis, etc.) asociados a diversos grados de discapacidad. En el plazo de 2 años del inicio de la APs, casi el 50% de los pacientes manifiesta ≥ 1 erosión y después de 10 años de seguimiento el 55% desarrolla ≥ 5 articulaciones deformadas (Kavanaugh et al (2014) Ann. Rheum. Dis. 73:1000-1006). Aunque se ha demostrado que algunas terapias previenen el daño estructural en pacientes no tratados con TNF (por ejemplo, ustekinumab, consultar Kavanaugh et al. (2014), *supra*), actualmente no existe ningún producto biológico que impida la progresión del daño estructural en pacientes con APs con exposición previa al TNF (es decir, respondedores inadecuados al TNF [TNF-IR]).

Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento o diagnóstico se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia o para diagnóstico.

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

A la luz de lo anterior, hay una necesidad de desarrollar nuevas terapias que inhiban la progresión del daño estructural asociado con la APs, en particular para los pacientes con APs que son TNF-IR.

Cada vez hay más evidencias que implican a la interleucina-17A en la patogénesis de la APs. Los niveles aumentados de células productoras de interleucina-17A se encuentra en la circulación y las articulaciones y las placas cutáneas psoriásicas de los pacientes (Jandus (2008) Arthritis Rheum;58:2307-17; Kagami (2010) J Invest Dermatol;130:1373-83; Lin (2011) J Immunol;187:490-500; Noordenbos (2012) Arthritis Rheum;64:99-109), y se ha

demostrado que se correlaciona con medidas de actividad de la enfermedad y daño estructural (Menon et al. (2014) Arthritis Rheumatol;66:1272-81). Además, estudios de fase 2 han demostrado que la inhibición del ligando de la interleucina-17A (McInnes et al. (2014) Ann Rheum Dis 2014;73:349-56) o del receptor (Mease et al. (2014) N Engl J Med; 370:2295-306) mejora los signos y síntomas de la APs, aunque no se ha demostrado previamente el efecto de la inhibición de la interleucina-17A sobre el daño estructural.

El Secukinumab (AIN457) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano de alta afinidad que inhibe la actividad de la interleucina-17A. En un estudio reciente de prueba de concepto (PdC) de la APs (AIN457A2206) (**Ejemplo 1**), el secukinumab no alcanzó su criterio de valoración primario de eficacia (proporción de respondedores ACR20 en la semana 6 en activo frente a placebo). Sin embargo, estudios más amplios, que usan un régimen de dosificación mejorado (**Ejemplo 2**), muestran ahora que secukinumab es muy eficaz en el tratamiento de los signos y síntomas de la APs. Además, los datos radiográficos (**Ejemplos 3-4**) indican que el secukinumab es el primer producto biológico que muestra una inhibición significativa de la progresión del daño estructural en pacientes con APs, independientemente del estado de la terapia previa con inhibidores del TNF (no tratados con TNF frente a tratamiento previo con TNF) o de la administración concomitante de metotrexato. Hasta donde sabemos, el secukinumab es el primer producto biológico que muestra inhibición de la progresión del daño estructural en pacientes con APs que han sido tratados previamente con un antagonista de TNF alfa (por ejemplo, pacientes TNF-IR). Por ejemplo, los ensayos de la APs con ustekinumab, un anticuerpo monoclonal antagonista de la IL-12/23 p40, no mostraron inhibición de la progresión radiográfica del daño articular en pacientes con exposición previa a un antagonista de TNF alfa. Debido a que la IL-23 induce la diferenciación de células T CD4(+) nativas en células T auxiliares altamente patógenas (Th17/Th(IL-17)) que producen IL-17, el hecho de que el secukinumab inhiba la progresión radiográfica del daño articular en pacientes con exposición previa a un antagonista de TNF alfa, mientras que ustekinumab no lo haga, es inesperado.

Por consiguiente, en la presente se divulgan métodos para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden la administración de un antagonista de IL-17 a un paciente con necesidad de ello. También se divulgan en la presente métodos para reducir los signos y síntomas de la APs activa en un paciente con APs, inhibir la progresión del daño estructural (por ejemplo, óseo y/o articular) en un paciente con APs, y/o mejorar la función física en un paciente con APs, que comprenden administrar un antagonista de IL-17 a un paciente con necesidad de ello. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el paciente no está tratado biológicamente. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el paciente está tratado biológicamente. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el paciente no ha sido tratado anteriormente con un antagonista de TNF alfa. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el paciente ha sido tratado con anterioridad con un antagonista de TNF alfa. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el paciente tuvo una respuesta inadecuada al tratamiento previo con el antagonista de TNF alfa (respondedor inadecuado al TNF [TNF-IR]). En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, la inhibición de la progresión del daño estructural se mide mediante la puntuación total de Sharp modificada por la artritis psoriásica de van der Heijde (mTSS). En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, la inhibición de la progresión del daño estructural se mide por las puntuaciones de erosión y estrechamiento del espacio articular (JSN). En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, se inhibe la progresión de la erosión, el estrechamiento del espacio articular, los fenómenos de lápiz en la copa, el ensanchamiento articular, el estrechamiento articular, la subluxación, la proliferación ósea, la osteólisis y/o la anquilosis. En algunas realizaciones, los métodos divulgados comprenden además administrar al paciente un DMARD, por ejemplo, metotrexato (MTX). En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el antagonista de IL-17 se administra al paciente por vía intravenosa (i.v.) a aproximadamente 10 mg/kg en semanas alternas durante las semanas 0, 2 y 4 y, posteriormente, se administra al paciente por vía subcutánea (s.c.) a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg mensualmente (cada 4 semanas), comenzando durante la semana 8. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el paciente tiene psoriasis concomitante (por ejemplo, psoriasis en placas concomitante de moderada a grave). En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, la inhibición de la progresión del daño estructural se define como un cambio respecto al valor de referencia en mTSS \leq 0,5. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, la inhibición de la progresión del daño estructural se define como un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación de erosión de \leq 0,3. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, la inhibición de la progresión del daño estructural se define como un cambio desde el valor de referencia en la puntuación JSN de \leq 0,2. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el paciente se selecciona para el tratamiento basándose en que al paciente se le haya administrado previamente un antagonista de TNF alfa. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el anticuerpo de IL-17, por ejemplo, secukinumab, se administra como una composición farmacéutica líquida (por ejemplo, reconstituida a partir de un liofilizado o no reconstituida a partir de un liofilizado, preferiblemente no reconstituida a partir de un liofilizado).

En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el antagonista de IL-17 es un anticuerpo de IL-17 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en: a) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo de IL-17 que comprende Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129; b) un anticuerpo de IL-17 o

fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo de IL-17 que comprende Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80; c) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas de proteína de IL-17 madura, dicho epítipo comprendiendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena y Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena; d) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas de proteína de IL-17 madura, dicho epítipo comprendiendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena y Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena, en donde el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene una K_D de aproximadamente 100-200 pM, y en donde el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene una semivida *in vivo* de aproximadamente 23 a aproximadamente 35 días; y e) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende: i) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:8; ii) un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:10; iii) un dominio V_H de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:8 y un dominio V_L de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:10; iv) un dominio V_H de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, y SEQ ID NO:3; v) un dominio V_L de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; vi) un dominio V_H de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 y SEQ ID NO:13; vii) un dominio V_H de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, y SEQ ID NO:3 y un dominio V_L de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; viii) un dominio V_H de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 y SEQ ID NO:13 y un dominio V_L de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; ix) una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:14; x) una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:15; o xi) una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:14 y una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:15. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo es secukinumab.

Además, en la presente se divulgan métodos para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg de secukinumab (por ejemplo, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) mensualmente, en donde el paciente ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa.

Además, en la presente se divulgan métodos para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) de secukinumab mensualmente, en donde el paciente ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa.

Además, en la presente se divulgan métodos para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) de secukinumab mensualmente, en donde el paciente se selecciona para el tratamiento basándose en que haya sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa.

Además, en la presente se divulgan métodos para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden administrar selectivamente al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) de secukinumab mensualmente, basándose en que el paciente ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa.

Además, en la presente se divulgan métodos para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden administrar al paciente aproximadamente 10 mg/kg de secukinumab mediante inyección intravenosa en las semanas 0, 2 y 4, y posteriormente administrar al paciente aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg de secukinumab mediante inyección subcutánea a partir de la semana 8. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Diseño del estudio AIN457F2306.

Figura 2A-C. Respuestas del Colegio Americano de Reumatología (ACR) a lo largo del tiempo desde el inicio del

estudio hasta la semana 24 (fase controlada con placebo), y hasta la semana 52 para los sujetos asignados aleatoriamente a secukinumab al inicio del estudio. Se muestra la proporción de sujetos con una mejora del 20% (**Fig. 2A**), 50% (**Fig. 2B**) y 70% (**Fig. 2C**) en los criterios de respuesta ACR (ACR 20, ACR 50 y ACR 70, respectivamente) a lo largo del tiempo. Los datos que faltaban se imputaron como no respuestas hasta la semana 24; los datos observados se presentan desde la semana 24 hasta la semana 52. *P<0,05, **P<0,01 y ***P<0,001 frente a placebo.

Figura 3A-B. Cambio medio desde el inicio del estudio en la puntuación aguda total modificada (vdH-mTSS) hasta la semana 24 (fase controlada con placebo), y hasta la semana 52 para los sujetos asignados aleatoriamente a secukinumab en el inicio del estudio. Se muestra el cambio medio desde el inicio del estudio en vdH-mTSS en la Semana 24 (**Fig. 3A**) y en la Semana 52 (**Fig. 3B**). Los análisis estadísticos en la semana 24 se evaluaron usando un modelo ANCOVA no paramétrico, con extrapolación lineal para los datos faltantes. Los datos hasta la semana 52 representan únicamente a los sujetos asignados aleatoriamente a secukinumab al inicio del estudio. *P<0,05 frente a placebo.

Figura 4A-B. Respuestas ACR hasta la semana 24 en sujetos sin tratamiento biológico y con tratamiento biológico (análisis de imputación de no respondedores). Se muestra la proporción de sujetos con una mejora del 20%, 50% y 70% en los criterios de respuesta ACR (ACR 20, ACR 50 y ACR 70, respectivamente) a lo largo del tiempo para a) sujetos sin tratamiento biológico (**Fig. 4A**) y sujetos con tratamiento biológico (**Fig. 4B**). Los datos faltantes se imputaron como no respuestas. *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 frente a placebo. No fue posible realizar una comparación estadística con placebo para la respuesta ACR 70 en la semana 24 en sujetos con tratamiento biológico debido a la ausencia de respondedores en el grupo placebo.

Figura 5A-B. Respuestas ACR a lo largo del tiempo hasta la semana 24 en sujetos con y sin MTX concomitante (análisis de imputación de no respondedores). Se muestra la proporción de sujetos con una mejora del 20%, 50% y 70% en los criterios de respuesta ACR (ACR 20, ACR 50 y ACR 70, respectivamente) en el tiempo hasta la semana 24 para los sujetos que recibieron tratamiento con metotrexato concomitante (**Fig. 5A**), y los sujetos que no recibieron MTX concomitante (**Fig. 5B**). Los datos faltantes se imputaron como no respuestas. *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 frente a placebo.

Figura 6. Secukinumab 75 mg y 150 mg es superior al placebo para inhibir la progresión del daño estructural articular medido por vdH-mTSS en la semana 24. Población total (FAS). *P < 0,05 frente a placebo. Los valores faltantes en la semana 24 se imputaron por extrapolación lineal.

Figura 7. Diagrama de distribución acumulativa de la puntuación total vdH-mTSS en la semana 24.

Figura 8. Progresión total de vdH-mTSS a lo largo del tiempo.

Figura 9A-B. El secukinumab muestra una inhibición significativa del daño estructural tanto en los no tratados con TNF (**Fig. 9A**) como en los respondedores inadecuados a TNF (**Fig. 9B**), medida por vdH-mTSS.

Figura 10A-B. Media (+desviación estándar) de los cambios en la mTSS para los pacientes que completaron las radiografías (es decir, pacientes que tenían medidas de rayos X al inicio del estudio, en la semana 16/24 y en la semana 52) durante dos períodos de tiempo, desde el inicio del estudio hasta la semana 24 (**Fig. 10A**) y desde la semana 24 hasta la semana 52 (**Fig. 10B**). IV, intravenoso; mTSS, puntuación total modificada de Sharp; SC, subcutáneo; DE, desviación estándar

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

Un objeto de la divulgación es proporcionar métodos para inhibir el daño estructural (por ejemplo, óseo y/o articular) en pacientes con artritis psoriásica (APs) usando antagonistas de IL-17, por ejemplo, secukinumab.

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

Como se usa en la presente, la frase "inhibir la progresión del daño estructural" es sinónimo de "prevenir la progresión del daño estructural", y se usa para referirse a reducir, anular o ralentizar el daño óseo y/o articular asociado a la APs. Dicho daño óseo y/o articular incluye, por ejemplo, erosión, estrechamiento del espacio articular (JSN), fenómenos de lápiz en la copa, ensanchamiento, estrechamiento, subluxación, proliferación ósea, osteólisis y/o anquilosis. Existen varios métodos de puntuación radiográfica para medir la progresión del daño estructural en pacientes con APs, por ejemplo, Steinbrocker modificado, puntuación aguda, mTSS (también denominada vdH-mTSS) y puntuación Ratingen (consultar, por ejemplo, van der Heijde (2005) Ann. Rheum. Dis. 64:ii61-ii64). En algunas realizaciones, para evaluar la progresión del daño estructural en un paciente con APs se usa la mTSS (también denominada vdH-mTSS). En algunas realizaciones, la inhibición de la progresión del daño estructural se define como un cambio con respecto al valor de referencia en vdH-mTSS de < 0,57, ≤ 0,5, ≤ 0,3, ≤ 0,25, ≤ 0,20, ≤ 0,15, ≤ 0,10, < 0,05 o ≤ 0,02, y puede incluir el mantenimiento de este efecto a lo largo del tiempo. El cambio con respecto al valor de referencia puede medirse en cualquier punto temporal, por ejemplo, 24 semanas después del inicio del tratamiento, 52 semanas después del inicio del tratamiento. En algunas realizaciones, la inhibición de la progresión estructural se define como un cambio en la puntuación de mTSS de < 0,5 con respecto al valor de referencia.

La inhibición de la progresión del daño estructural también puede evaluarse analizando los tipos particulares de daños en la unión y la articulación (por ejemplo, erosión, estrechamiento del espacio articular (JSN), fenómenos de lápiz en copa, ensanchamiento, estrechamiento, subluxación, proliferación ósea, osteólisis y/o anquilosis). En algunas

realizaciones, se usa imagenología radiográfica de la erosión para evaluar la progresión del daño estructural en un paciente con APs. En algunas realizaciones, la inhibición de la progresión del daño estructural se define como un cambio desde el valor de referencia en la puntuación de erosión de $< 0,35$, $\leq 0,30$, $\leq 0,25$, $\leq 0,2$, $\leq 0,15$, $\leq 0,1$, $\leq 0,08$, $\leq 0,05$, $\leq 0,03$. En algunas realizaciones, se usa imagenología radiográfica de JSN para evaluar la progresión del daño estructural en un paciente con APs. En algunas realizaciones, la inhibición de la progresión del daño estructural se define como un cambio desde el valor de referencia en la puntuación JSN de $< 0,23$, $\leq 0,20$, $\leq 0,15$, $\leq 0,10$, $< 0,05$, o $\leq 0,02$.

Además de la imagenología radiográfica, otros métodos útiles para visualizar los cambios en la estructura ósea y/o articular incluyen MRI y los ultrasonidos, por ejemplo, el Doppler de potencia y los ultrasonidos en escala de grises (PDUS). El sistema de puntuación usado para evaluar los cambios en la estructura ósea y/o articular dependerá del modo de visualización seleccionado por un médico, por ejemplo, puede usarse la puntuación PDUS compuesta OMERACT-EULAR para evaluar la actividad sinovial cuando se aplica PDUS.

El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa, por ejemplo, $\pm 10\%$. Cuando se utiliza 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 de 1-5" debe interpretarse como "de aproximadamente 1 a 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 en la definición de la divulgación la palabra "sustancialmente".

El término "anticuerpo", como se usa en la presente, se refiere a anticuerpos completos. 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 está compuesta por 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 está compuesta por 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 está compuesta de un dominio, CL . Las regiones V_H y V_L pueden subdividirse en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones hipervariables o regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada V_H y V_L se compone de tres CDR y cuatro FR dispuestas desde el extremo amino terminal al extremo carboxi terminal 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.

El término "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo, como se usa en la presente, se refiere a fragmentos (incluyendo cadenas simples) 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 englobados dentro del término "fragmento 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 F_d que consiste en los dominios V_H y $CH1$; un fragmento F_v 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 una CDR aislada. Los sitios 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 F_v , 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 F_v de cadena sencilla (scFv); consultar, por ejemplo, Bird et al., 1988 Science 242:423-426; y Huston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883). Tales anticuerpos de cadena sencilla también se incluyen en la frase "fragmento de unión a antígeno". Los anticuerpos de cadena sencilla y otros fragmentos 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 antigénicas (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. Como se usa en la presente, se pretende que el término "anticuerpo humano" incluya anticuerpos que tienen regiones variables en las que tanto la estructura como las regiones CDR 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*). En algunas realizaciones de los procesos y composiciones divulgados, el anticuerpo de IL-17 es un anticuerpo humano, un anticuerpo aislado, y/o un anticuerpo monoclonal.

El término "IL-17" se refiere a la IL-17A, anteriormente conocida como CTLA8, e incluye la IL-17A de tipo silvestre de varias especies (por ejemplo, humana, de ratón y de 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 preferentemente por lo menos un 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, o incluso un 99% de identidad de secuencia total 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 refiere 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 anticuerpos pueden determinarse, por ejemplo, usando resonancia de plasmón superficial o un sistema biosensor (por ejemplo, Biacore®). En algunas realizaciones, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab, se une a IL-17 humana con una K_D de ~ 100-250 pM.

El término "afinidad" se refiere a la fuerza de interacción entre el anticuerpo y el antígeno en sitios antigénicos individuales. Dentro de cada sitio antigénico, la región variable del "brazo" del anticuerpo interactúa mediante fuerzas no covalentes débiles con el antígeno en numerosos sitios; cuantas más interacciones haya, mayor será la afinidad. En la técnica se conocen ensayos estándar para evaluar la afinidad de unión de los anticuerpos hacia la IL-17 de varias especies, incluyendo, por ejemplo, ELISAs, transferencias western y RIAs. 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), como se determina según 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, en por lo menos aproximadamente un 10% del parámetro medido, en por lo menos un 50%, 80% o 90%, y en ciertas realizaciones de los métodos y composiciones divulgados, el anticuerpo de IL-17 usado puede inhibir 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 de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, secukinumab) para disminuir la producción de IL-6 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 quimérico anti-CD25 Simulect® (basiliximab). Se toma el sobrenadante tras 16 h de estimulación y se analiza la IL-6 mediante ELISA. Un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab, tiene típicamente una IC_{50} 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 prueba como se ha indicado anteriormente, es decir, midiéndose dicha actividad inhibidora sobre la producción de IL-6 inducida por hu-IL-17 en fibroblastos dérmicos humanos. En algunas realizaciones de los métodos, usos y kits divulgados, los anticuerpos de IL-17 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, por ejemplo, secukinumab, y derivados funcionales de los mismos tienen una IC_{50} 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 secuencias de aminoácidos, y modificaciones covalentes (por ejemplo, pegilación, desamidación, hidroxilación, fosforilación, metilación, etc.) de un anticuerpo de 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 IL-17 divulgados. Un derivado funcional incluye fragmentos y análogos peptídicos de un anticuerpo de 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

99% de identidad de secuencia global 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 inducida por IL-17.

La frase "sustancialmente idéntica" significa que la secuencia de aminoácidos o nucleótidos relevante (por ejemplo, el dominio V_H o V_L) será idéntica o tendrá diferencias insustanciales (por ejemplo, mediante sustituciones de aminoácidos conservadas) en comparación con una secuencia de referencia concreta. 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. También forman parte de la presente solicitud las secuencias sustancialmente idénticas (por ejemplo, por lo menos aproximadamente un 85% de identidad de secuencia) a las secuencias divulgadas en la presente. En algunas realizaciones, la identidad de secuencia de un anticuerpo de 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, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más con respecto a las secuencias divulgadas.

En la presente "identidad" con respecto a un polipéptido nativo y su derivado funcional se define como el porcentaje de residuos de aminoácidos en la secuencia candidata que son idénticos a los residuos de un polipéptido nativo correspondiente, tras alinear las secuencias e introducir espacios, 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 espacio de 12, una penalización de extensión de espacio de 4, y una penalización de espacio 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 ponderación PAM120, una penalización de extensión de espacio de 12 y una penalización de espacio 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).

Como se usa en la presente, "mensual" se usa para referirse a 30 días o 4 semanas, según lo indique el contexto.

Como se usa en la presente, la expresión "sin tratamiento biológico" se refiere a un paciente con APs que no ha sido tratado previamente con un agente biológico, por ejemplo, ustekinumab, un inhibidor del TNF alfa, etc. Como se usa en la presente, la expresión "con tratamiento biológico" se refiere a un paciente con APs que ha sido tratado previamente con un agente biológico para la APs, por ejemplo, ustekinumab, un inhibidor del TNF alfa, etc. Como se usan en la presente, las frases "no ha sido tratado previamente con un antagonista del TNF" y "sin tratamiento de TNF" se refieren a un paciente con APs que no ha sido tratado previamente con un inhibidor del TNF alfa para la APs. Como se usan en la presente, las frases "ha sido tratado previamente con un antagonista del TNF" y "tratado con TNF" se refieren a un paciente con APs que ha sido tratado previamente con un inhibidor del TNF alfa (por ejemplo, infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab). Incluye a pacientes refractarios o con una respuesta inadecuada al tratamiento con un inhibidor del TNF alfa, así como a pacientes que interrumpieron el tratamiento con el inhibidor del TNF alfa por razones de seguridad o tolerabilidad. Como se usan en la presente, las frases "tuvo una respuesta inadecuada al tratamiento previo con el antagonista del TNF", "respuesta inadecuada al TNF" y "TNF-IR" se refieren a un paciente con APs que ha sido tratado previamente con un inhibidor del TNF alfa para la APs (por ejemplo, infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab), pero cuyos síntomas (por ejemplo, síntomas cutáneos y/o articulares) no se controlaron adecuadamente con el inhibidor de TNF alfa (por ejemplo, un paciente con APs activa a pesar de por lo menos 4 semanas, por lo menos 8 semanas, por lo menos 3 meses, por lo menos 14 semanas o por lo menos 4 meses de tratamiento usando una dosis aprobada del agente anti-TNF). En algunas

realizaciones de los métodos, kits, antagonistas de IL-17 y usos divulgados, el paciente no tiene tratamiento biológico, tiene tratamiento biológico, no ha sido tratado con TNF, ha sido tratado con TNF o TNF-IR.

Como se usa en la presente, "seleccionar" y "seleccionado" en referencia a un paciente significa que un paciente particular se elige específicamente de entre 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 se elige específicamente de 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 ha elegido 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 el historial personal del paciente (por ejemplo, intervenciones terapéuticas previas, por ejemplo, tratamiento previo con productos biológicos, por ejemplo, tratamiento previo con un antagonista de TNF alfa) y/o biología, en lugar de administrarle un régimen de tratamiento basado únicamente en que el paciente tiene una enfermedad particular. La selección, en referencia a 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 un 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 con una enfermedad dada, independientemente de su historial y/o biología.

Como se usa en la presente, "seleccionar un paciente para el tratamiento sobre la base de que el paciente ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF" y similares significa que un paciente de APs particular se elige de un grupo más grande o pacientes de APs sobre la base de la exposición previa de ese paciente particular a un antagonista de TNF alfa. En algunas realizaciones de los métodos, kits, antagonistas de IL-17 y usos divulgados, un paciente con APs es seleccionado para tratamiento con un antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) basándose en que al paciente se le ha administrado previamente un antagonista de TNF alfa.

Como se usa en la presente, "DMARD" se refiere a un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, por ejemplo, metotrexato.

Como se usa en la presente, "APs activa" se refiere a la artritis psoriásica activa, definida como >3 articulaciones inflamadas y >3 sensibles. En algunas realizaciones, el paciente a tratar tiene APs activa.

Como se usa en la presente, un paciente que tiene "psoriasis concomitante" se refiere a un paciente con APs que además tiene psoriasis en placas. En algunas realizaciones de los métodos, kits, antagonistas de IL-17 y usos divulgados, el paciente tiene psoriasis concomitante, por ejemplo, psoriasis en placas de moderada a grave. Los practicantes clínicos definen habitualmente la psoriasis de moderada a grave como pacientes que tienen un área de superficie corporal (BSA) de > 10 o un índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI) de > 10, junto con un índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) de > 10 (consultar, por ejemplo, Mrowietz et al. (2011) Arch. Dermatol. Res. 303:1-10).

Antagonistas de IL-17

Los varios procesos, kits y métodos divulgados utilizan un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, receptor soluble de IL-17, anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de receptor de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo). En algunas realizaciones, el antagonista de IL-17 es una molécula de unión a IL-17, preferiblemente un anticuerpo de IL-17 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

En una realización, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende por lo menos un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende las regiones hipervariables CDR1, CDR2 y CDR3 de , teniendo dicha CDR1 la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:1, dicha CDR2 teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:2, y dicha CDR3 teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:3. En una realización, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende por lo menos un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que comprende las regiones hipervariables CDR1', CDR2' y CDR3', teniendo dicha CDR1' la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:4, dicha CDR2' teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5 y dicha CDR3' teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6. En una realización, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende por lo menos un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende las regiones hipervariables CDR1-x, CDR2-x y CDR3-x, dicha CDR1-x teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:11, dicha CDR2-x teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:12, y dicha CDR3-x teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:13.

En una realización, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende por lo menos un dominio V_H de inmunoglobulina (Ig) y por lo menos un dominio V_L de inmunoglobulina, en donde: a) el

dominio V_H de Ig comprende (por ejemplo, en secuencia): i) las regiones hipervariables CDR1, CDR2 y CDR3, dicha CDR1 teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:1, dicha CDR2 teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:2, y dicha CDR3 teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:3; o ii) las regiones hipervariables CDR1-x, CDR2-x y CDR3-x, teniendo dicha CDR1-x la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:11, dicha CDR2-x teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:12, y dicha CDR3-x teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:13; y b) el dominio V_L de Ig comprende (por ejemplo, en secuencia) las regiones hipervariables CDR1', CDR2' y CDR3', dicha CDR1' teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:4, dicha CDR2' teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5, y dicha CDR3' teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6.

En una realización, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende: a) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:8; b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) de Ig que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:10; c) un dominio V_H de Ig que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:8 y un dominio V_L de Ig que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:10; d) un dominio V_H de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3; e) un dominio V_L de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; f) un dominio V_H de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 y SEQ ID NO:13; g) un dominio V_H de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3 y un dominio V_L de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; o h) un dominio V_H de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 y SEQ ID NO:13 y un dominio V_L de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6.

Para facilitar la referencia, en la **Tabla 1** siguiente se proporcionan 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.

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos de las regiones hipervariables de los anticuerpos monoclonales de secukinumab.

Cadena ligera		
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)
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)
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		
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)
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)
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)

En realizaciones preferidas, los dominios de región constante también comprenden preferiblemente dominios de región constante humanos adecuados, por ejemplo como se describe en "Sequences of Proteins of Immunological Interest", Kabat E.A. et al, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health. El ADN que codifica la V_L de secukinumab se expone en la SEQ ID NO:9. El ADN que codifica la V_H de secukinumab se expone en la SEQ ID NO:7.

En algunas realizaciones, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, secukinumab) comprende las tres CDR de la SEQ ID NO: 10. En otras realizaciones, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las tres CDR de la SEQ ID NO: 8. En otras realizaciones, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo 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: 10 y SEQ ID NO: 8 pueden encontrarse en la **Tabla 1**.

En algunas realizaciones, el anticuerpo de IL-17 o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la cadena ligera de la SEQ ID NO: 14. En otras realizaciones, el anticuerpo de IL-17 o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la cadena pesada de la SEQ ID NO: 15. En otras realizaciones, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la cadena ligera de la SEQ ID NO: 14 y el dominio pesado de la SEQ ID NO: 15. En algunas realizaciones, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las tres CDR de la SEQ ID NO: 14. En otras realizaciones, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a

antígeno del mismo comprende las tres CDR de la SEQ ID NO:15. En otras realizaciones, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo 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 la SEQ ID NO: 15 pueden encontrarse en **la Tabla 1**.

Las regiones hipervariables pueden asociarse a cualquier tipo de regiones marco, aunque preferiblemente son de origen humano. Las regiones marco adecuadas se describen en Kabat E.A. et al, ibid. El marco de cadena pesada preferido es un marco de cadena pesada humana, por ejemplo el del anticuerpo secukinumab. Consiste en secuencia, por ejemplo, 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 de secukinumab mediante análisis de rayos X, otro marco de cadena pesada preferido 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, el marco 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).

En una realización, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab, es un anticuerpo de IL-17 humano que comprende por lo menos: a) una cadena pesada de inmunoglobulina o fragmento de la misma que comprende un dominio variable que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2 y CDR3 y la parte constante o fragmento de la misma de una cadena pesada humana; dicha CDR1 teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:1, dicha CDR2 teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:2, y dicha CDR3 teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 3; o b) una cadena ligera de inmunoglobulina o fragmento de la misma que comprende un dominio variable que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1', CDR2', y CDR3' y la parte constante o fragmento de la misma de una cadena ligera humana, dicha CDR1' teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 4, dicha CDR2' teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5, y dicha CDR3' teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6.

En una realización, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona de entre un anticuerpo de cadena sencilla o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende un sitio de unión a antígeno que comprende: a) un primer dominio que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2 y CDR3, dicha CDR1 teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:1, dicha CDR2 teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:2, y dicha CDR3 teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:3; y b) un segundo dominio que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1', CDR2' y CDR3', dicha CDR1' teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:4, dicha CDR2' teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5, y dicha CDR3' teniendo la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6; y c) un conector peptídico que está unido o al extremo N-terminal del primer dominio y al extremo C-terminal del segundo dominio o al extremo C-terminal del primer dominio y al extremo N-terminal del segundo dominio.

Alternativamente, un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo como se usa en los métodos divulgados puede comprender un derivado de los anticuerpos de IL-17 expuestos en la presente por secuencia (por ejemplo, una versión pegilada de secukinumab). Alternativamente, el dominio V_H o V_L de un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo usado en los métodos divulgados puede tener dominios V_H o V_L que son sustancialmente idénticos a los dominios V_H o V_L expuestos en la presente (por ejemplo, los expuestos en la SEQ ID NO:8 y 10). Un anticuerpo de IL-17 humano divulgado en la presente puede comprender una cadena pesada que es sustancialmente idéntica a la que se expone como SEQ ID NO: 15 y/o una cadena ligera que es sustancialmente idéntica a la que se expone como SEQ ID NO: 14. Un anticuerpo de IL-17 humano divulgado en la presente puede comprender una cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 15 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 14. Un anticuerpo de IL-17 humano divulgado en la presente puede comprender: a) una cadena pesada, que comprende un dominio variable que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la que se muestra en la SEQ ID NO:8 y la parte constante de una cadena pesada humana; y b) una cadena ligera, que comprende un dominio variable que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la que se muestra en la SEQ ID NO: 10 y la parte constante de una cadena ligera humana.

Alternativamente, un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo usado en los métodos divulgados puede ser una variante de secuencia de aminoácidos de los anticuerpos de IL-17 de referencia expuestos en la presente. La divulgación también incluye anticuerpos de IL-17 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos (por ejemplo, secukinumab) en los que se cambian uno o más de los residuos de aminoácidos del dominio V_H o V_L del secukinumab (por ejemplo, Cys97 de la cadena ligera), típicamente sólo unos pocos (por ejemplo, 1-10); por ejemplo, por mutación, por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio de las secuencias de ADN correspondientes. En todos estos casos de derivados y variantes, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo es capaz de inhibir la actividad de aproximadamente 1 nM (= 30 ng/ml) de IL-17 humana a una concentración de aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 20 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 5 nM o menos, aproximadamente 2 nM o menos, o más preferiblemente aproximadamente 1 nM o menos de dicha molécula en un 50%, dicha actividad inhibidora midiéndose sobre la producción de IL-6 inducida por hu-IL-17 en fibroblastos dérmicos humanos como se describe en el Ejemplo 1 de la WO 2006/013107.

En algunas realizaciones, los anticuerpos de IL-17 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, por ejemplo, secukinumab, se unen a un epítipo de IL-17 humana madura que comprende Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129. En algunas realizaciones, el anticuerpo de IL-17, por ejemplo, secukinumab, se une a un epítipo de IL-17 humana madura que comprende Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80. En algunas realizaciones, el anticuerpo de IL-17, por ejemplo secukinumab, se une a un epítipo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas de IL-17 humana madura, dicho epítipo comprendiendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena y Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena. El esquema de numeración de residuos usado para definir estos epítopos se basa en que el residuo uno es el primer aminoácido de la proteína madura (es decir, la IL-17A carece del péptido señal N-terminal de 23 aminoácidos y comienza con Glicina). La secuencia de la IL-17A inmadura se expone en la entrada Q16552 de Swiss-Prot. En algunas realizaciones, el anticuerpo de IL-17 tiene una K_D de aproximadamente 100-200 pM. En algunas realizaciones, el anticuerpo de IL-17 tiene una IC_{50} de aproximadamente 0,4 nM para la neutralización *in vitro* de la actividad biológica de aproximadamente 0,67 nM de IL-17A humana. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad absoluta del anticuerpo de IL-17 administrado por vía subcutánea (s.c.) tiene un intervalo de aproximadamente 60 a aproximadamente el 80%, por ejemplo, aproximadamente el 76%. En algunas realizaciones, el anticuerpo de IL-17, como secukinumab, tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 4 semanas (por ejemplo, de aproximadamente 23 a aproximadamente 35 días, de aproximadamente 23 a aproximadamente 30 días, por ejemplo, aproximadamente 30 días). En algunas realizaciones, el anticuerpo de IL-17 (como secukinumab) tiene una T_{max} de aproximadamente 7-8 días.

Los anticuerpos de IL-17 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos particularmente preferidos usados en los métodos divulgados son anticuerpos humanos, especialmente secukinumab como se describe en los Ejemplos 1 y 2 de la WO 2006/013107. El secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante antiinterleucina-17A (IL-17A, IL-17) de alta afinidad, totalmente humano, del isotipo IgG1/kappa que se encuentra actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de afecciones inflamatorias inmunomediadas. El secukinumab (consultar, por ejemplo, la WO2006/013107 y la WO2007/117749) tiene una afinidad muy alta por la IL-17, es decir, una K_D de aproximadamente 100-200 pM y una IC_{50} para la neutralización *in vitro* de la actividad biológica de aproximadamente 0,67 nM de IL-17A humana 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 (~4 semanas), lo que permite períodos prolongados entre administraciones, una propiedad excepcional cuando se tratan trastornos crónicos de por vida, como la APs.

Otros antagonistas de IL-17 preferidos para su uso en los métodos, kits y regímenes divulgados son broadalumab y otros antagonistas expuestos en la Patente de Estados Unidos N° 7,767,206 (WO08054603) y los anticuerpos de IL-17 expuestos en las Patentes de Estados Unidos N° 8.057.794; 8.003.099; 8.110.191; y 7.838.638 y las Solicitudes de Patente de Estados Unidos Publicadas N° 20120034656 y 20110027290.

Métodos de tratamiento y usos de los antagonistas de IL-17

Los antagonistas de IL-17 divulgados, por ejemplo, moléculas de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o moléculas de unión a receptores de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo), pueden usarse *in vitro*, *ex vivo*, o incorporarse en composiciones farmacéuticas y administrarse a individuos (por ejemplo, pacientes humanos) *in vivo* para inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con APs, por ejemplo, en pacientes con APs que no han sido tratados previamente con un inhibidor del TNF (pacientes no tratados con TNF) y pacientes con APs que han sido tratados previamente con un inhibidor del TNF, por ejemplo, pacientes que han sido tratados con un inhibidor del TNF, pero que tuvieron una respuesta inadecuada (por ejemplo, fallida o menor que la deseable) al mismo (pacientes TNF-IR).

Los antagonistas de IL-17, por ejemplo, moléculas de unión a la IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o moléculas de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo del receptor de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo), pueden usarse como una composición farmacéutica cuando se combinan con un portador farmacéuticamente aceptable. Dicha composición puede contener, además de un antagonista de la IL-17, portadores, varios 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, por ejemplo, moléculas de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o moléculas de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de receptor de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo).

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 deseable elaborar 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, anticuerpos contra IL-17, se formulan típicamente o en forma acuosa lista para administración parenteral o como liofilizados para su reconstitución con un diluyente adecuado antes de la administración. En algunas realizaciones de los métodos y usos divulgados, el antagonista de IL-17, por ejemplo, el anticuerpo de IL-17, por ejemplo, secukinumab, se formula como un liofilizado. Las formulaciones liofilizadas adecuadas pueden reconstituirse en un pequeño volumen de líquido (por ejemplo, 1 ml) para permitir la administración subcutánea y pueden proporcionar soluciones con bajos niveles de agregación de anticuerpos. El uso de anticuerpos como principio activo de productos farmacéuticos está ahora muy extendido, incluyendo los productos HERCEPTIN™ (trastuzumab), RITUXAN™ (rituximab), SYNAGIS™ (palivizumab), etc. Las técnicas para la purificación de anticuerpos hasta un grado farmacéutico son bien conocidas en la técnica. Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de IL-17, por ejemplo, moléculas de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o moléculas de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo del receptor de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) por inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, el antagonista de IL-17 estará en forma de una solución libre de pirógenos, parenteralmente aceptable. Una composición farmacéutica para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea puede contener, además del antagonista de IL-17, un vehículo isotónico como cloruro sódico, Ringer, dextrosa, dextrosa y cloruro sódico, Ringer lactato u otro vehículo como se conoce en la técnica.

La dosificación apropiada variará dependiendo, por ejemplo, de los antagonistas de IL-17 particulares, por ejemplo, moléculas de unión a la IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o moléculas de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo del receptor de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) que se vayan a emplear, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y la 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 individual. 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 generalmente la dosificación no se aumenta más.

En la puesta en práctica de algunos de los métodos de tratamiento o usos de la presente divulgación, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de receptor de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) a un paciente, por ejemplo, un mamífero (por ejemplo, un humano). Aunque se entiende que los métodos divulgados prevén el tratamiento de pacientes con APs usando un antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab), esto no excluye que, si el paciente va a ser tratado en última instancia con un antagonista de IL-17, dicha terapia con antagonistas de IL-17 sea necesariamente una monoterapia. De hecho, si se selecciona un paciente para el tratamiento con un antagonista de IL-17, entonces el antagonista de IL-17 (por ejemplo, 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 APs, por ejemplo, en combinación con por lo menos un agente adicional para la APs, como un agente inmunosupresor, un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD) (por ejemplo, MTX), un fármaco para el control del dolor (por ejemplo, tramadol o paracetamol), un esteroide (por ejemplo, prednisona), un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), un antagonista de citoquinas, un anabolizante óseo, un antirresortivo óseo y combinaciones de los mismos (por ejemplo, terapias duales y triples). Cuando se coadministra con uno o más agentes adicionales, un antagonista de IL-17 puede administrarse o 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, así como las dosificaciones apropiadas para la coadministración.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y los agentes para el control del dolor útiles en combinación con secukinumab para el tratamiento de pacientes con APs incluyen, derivado del ácido propiónico, derivado del ácido acético, derivados del ácido enólico, derivados del ácido fenámico, inhibidores de Cox, por ejemplo, lumiracoxib, ibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, indometacina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, nabumetona, aspirina, naproxeno, valdecoxib, etoricoxib, MK0966; rofecoxib, acetaminofeno, celecoxib, diclofenaco,

tramadol, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, tolfenámico, valdecoxib, parecoxib, etodolac, indometacina, aspirina, ibuprofeno, firocoxib. Los DMARD útiles en combinación con un antagonista de IL-17, por ejemplo, secukinumab, para el tratamiento de pacientes con APs incluyen, metotrexato (MTX), fármacos antipalúdicos (por ejemplo, hidroxicloroquina y cloroquina), sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, ciclosporina, sales de oro, minociclina, ciclofosfamida, D-penicilamina, minociclina, auranofina, tacrolimus, miocrisina, clorambucilo. Los esteroides (por ejemplo, glucocorticoides) útiles en combinación con un antagonista de IL-17, por ejemplo, secukinumab, para el tratamiento de un paciente con APs incluyen, prednisona, prednisona, dexametasona, cortisol, cortisona, hidrocortisona, metilprednisona, betametasona, triamcinolona, beclometasoma, fludrocortisona, desoxicorticosterona, aldosterona.

Los agentes biológicos útiles en combinación con un antagonista de IL-17, por ejemplo secukinumab, para el tratamiento de un paciente con APs incluyen, ADALIMLTAB (Humira®), ETANERCEPT (Enbrel®), INFILIXIMAB (Remicade®; TA-650), CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®; CDP870), GOLIMUMAB (Simponi®; CNT0148), ANAKINAS (Kineret®), RITUXIMAB (Rituxan®; MabThera®), ABATACEPT (Orencia®), TOCILIZUMAB (RoActemra®/Actemra®), antagonistas de la integrina (TYSABRI® (natalizumab)), antagonistas de la IL-1 (ACZ885 (Ilaris), AnakinAS (Kineret®)), antagonistas de la CD4, antagonistas de IL-17 adicionales (LY2439821, RG4934, AMG827, SCH900117, R05310074, MEDI-571, CAT-2200), antagonistas de IL-23, antagonistas de IL-20, antagonistas de IL-6, antagonistas del TNF alfa (por ejemplo, antagonistas del TNF alfa o antagonistas del receptor del TNF alfa, por ejemplo, pegsunercept, etc.), antagonistas de BLYS (por ejemplo, Atacicept, Benlysta®/ LymphoStat-B® (belimumab)), inhibidores de P38, antagonistas de CD20 (Ocrelizumab, Ofatumumab (Arzerra®)), antagonistas del interferón gamma (Fontolizumab).

Un antagonista de IL-17, por ejemplo, secukinumab, se administra convenientemente por vía parenteral, intravenosa, por ejemplo, en la vena antecubital u otra vena periférica, intramuscular o subcutánea. La duración de la terapia intravenosa (i.v.) usando una composición farmacéutica de la presente divulgación variará dependiendo de la gravedad de la enfermedad que se esté tratando y del estado y la respuesta personal de cada paciente individual. También se contempla la terapia subcutánea (s.c.) usando una composición farmacéutica de la presente divulgación. El profesional de la salud decidirá la duración adecuada de la terapia i.v. o s.c. y la cadencia de administración de la terapia, usando la composición farmacéutica de la presente divulgación. Los regímenes de dosificación y tratamiento preferidos (incluyendo los regímenes tanto de inducción como de mantenimiento) para el tratamiento de pacientes con APs se proporcionan en la solicitud de PCT N° PCT/US2011/064307.

En una realización, el antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) se administra al paciente por vía intravenosa (i.v.) a razón de aproximadamente 10 mg/kg cada dos semanas durante las semanas 0, 2 y 4 y, posteriormente, se administra al paciente por vía subcutánea (s.c.) a aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) mensualmente, comenzando durante la semana 8. De esta manera, se administra al paciente una dosis i.v. de aproximadamente 10 mg/kg durante las semanas 0, 2 y 4, y después se administra al paciente una dosis s.c. de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) del antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) durante las semanas 8, 12, 16, 20, etc.

En otra realización, el antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) se administra al paciente s.c. a de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) semanalmente durante las semanas 0, 1, 2 y 3, y posteriormente se administra al paciente s.c. a de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) mensualmente (cada 4 semanas), comenzando durante la semana 4. De esta manera, al paciente se le dosifican s.c. de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) del antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) durante las semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, etc.

Alternativamente, el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo de IL-17 o el fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o la molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo del receptor de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) puede administrarse al paciente sin un régimen de carga, por ejemplo, el secukinumab puede administrarse al paciente s.c. a una dosis de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) cada 4 semanas (mensualmente). De esta manera, al paciente se le dosifican s.c. de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) del antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) durante las semanas 0, 4, 8, 12, 16, 20, etc.

Se entenderá que en determinados pacientes puede ser necesario aumentar la dosis (por ejemplo, durante una fase de inducción y/o de mantenimiento), por ejemplo, pacientes que muestran una respuesta inadecuada al tratamiento con los antagonistas de IL-17, por ejemplo, moléculas de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o moléculas de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo del receptor de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo). Por tanto, las dosificaciones

s.c. de secukinumab pueden ser mayores de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg s.c., por ejemplo, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, etc.; de manera similar, las dosificaciones i.v. pueden ser mayores de aproximadamente 10 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 11 mg/kg, 12 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, etc. También se entenderá que puede ser requerirse la reducción de la dosis (por ejemplo, durante la fase de inducción y/o mantenimiento) para ciertos pacientes, por ejemplo, pacientes que presentan acontecimientos adversos o una respuesta adversa al tratamiento con el antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab). Por tanto, las dosis de secukinumab pueden ser menores de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg s.c., por ejemplo, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, etc.; de manera similar, las dosificaciones i.v. pueden ser menores de aproximadamente 10 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 9 mg/kg, 8 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg, etc. En algunas realizaciones, el antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de 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 del receptor de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) puede administrarse al paciente a una dosis inicial, por ejemplo, de 75 mg o 150 mg administrados s.c., y la dosis se aumenta luego a 150 mg o 300 mg si es necesario, según determine un médico.

En algunas realizaciones, la dosis empleada vendrá dictada por el paciente particular. Por ejemplo, en algunas realizaciones, a los pacientes con psoriasis en placas concomitante de moderada a grave, que previamente no respondieron al tratamiento con un producto biológico (por ejemplo, un antagonista de TNF alfa), o que previamente respondieron de forma inadecuada a un producto biológico (por ejemplo, un antagonista de TNF alfa) se les administra preferiblemente una dosis de 300 mg del anticuerpo de IL-17 (por ejemplo, secukinumab).

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 proveedores de atención sanitaria usan a menudo diferentes convenciones de nomenclatura para identificar los regímenes de dosificación, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2 - Convenciones de nomenclatura comunes para 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
1er 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.

En particular, algunos profesionales médicos pueden referirse a la semana cero como semana uno, mientras que algunos profesionales médicos 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. Por 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 convención de 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 de IL-17 independientemente de si el médico se refiere a una semana concreta como "semana 1" o "semana 2". Además, en un régimen de dosificación preferido, el anticuerpo se administra durante la semana 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, etc. Algunos proveedores pueden referirse a este régimen como administración del anticuerpo semanalmente durante cinco semanas y luego mensualmente (o cada 4 semanas) a partir de entonces, comenzando durante la semana 8, mientras que otros pueden referirse a este régimen como administración del anticuerpo semanalmente durante cuatro semanas y luego mensualmente (o cada 4 semanas) a partir de entonces, comenzando durante la semana 4. Un experto en la técnica apreciará que esta diferente nomenclatura identifica, no obstante, el mismo régimen. O un experto en la técnica apreciará que la dosificación semanal durante la semana 0, 1, 2, 3, y 4 seguido de dosificación cada 4 semanas es el mismo régimen que la dosificación semanal durante la semana 0, 1, 2, y 3, seguido de dosificación cada 4 semanas, comenzando durante la semana 4.

Por consiguiente, en la presente se divulgan métodos para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden la administración de un antagonista de IL-17 a un paciente con necesidad de ello. También se divulgan en la presente métodos para reducir los signos y síntomas de la APs activa en un paciente con APs, inhibir la progresión del daño estructural (por ejemplo, óseo y/o articular) en un paciente con APs, y mejorar la función física en un paciente con APs, que comprenden la administración de un antagonista de IL-17 a un paciente con necesidad de ello. En algunas realizaciones de los métodos anteriores, el paciente no se ha tratado con productos biológicos. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el paciente ha sido tratado con productos biológicos. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el paciente no ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el paciente ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el paciente tuvo una respuesta inadecuada al tratamiento previo con el antagonista de TNF alfa (respondedor

inadecuado al TNF [TNF-IR]). En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, la inhibición de la progresión del daño estructural se mide mediante la puntuación total de Sharp modificada por artritis psoriásica de van der Heijde (mTSS). En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, la inhibición de la progresión del daño estructural se mide por las puntuaciones de erosión y estrechamiento del espacio articular (JSN). En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, se inhibe la progresión de la erosión, el estrechamiento del espacio articular, los fenómenos de lápiz en la copa, el ensanchamiento articular, el estrechamiento articular, la subluxación, la proliferación ósea, la osteólisis y/o la anquilosis. En algunas realizaciones, los métodos divulgados comprenden además administrar al paciente un DMARD, por ejemplo, MTX. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el antagonista de IL-17 se administra al paciente por vía intravenosa (i.v.) a aproximadamente 10 mg/kg cada dos semanas durante las semanas 0, 2 y 4 y, posteriormente, se administra al paciente por vía subcutánea (s.c.) a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg mensualmente, comenzando durante la semana 8. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el antagonista de IL-17 se administra al paciente por vía subcutánea (s.c.) a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg semanalmente durante las semanas 0, 1, 2 y 3, y posteriormente se administra al paciente por vía subcutánea (s.c.) a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg mensualmente, comenzando durante la semana 4. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el paciente tiene psoriasis concomitante. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, la inhibición de la progresión del daño estructural se define como un cambio respecto al valor de referencia en mTSS $\leq 0,5$. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, la inhibición de la progresión del daño estructural se define como un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación de erosión $\leq 0,3$. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, la inhibición de la progresión del daño estructural se define como un cambio desde el valor de referencia en la puntuación JSN de $\leq 0,2$. En algunas realizaciones, el paciente se selecciona para el tratamiento basándose en si ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa. En algunas realizaciones, al paciente se le administra selectivamente el antagonista de IL-17 (secukinumab) sobre la base de haber sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa.

En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el antagonista de IL-17 es un anticuerpo de IL-17 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en: a) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo de IL-17 que comprende Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129; b) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo de IL-17 que comprende Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80; c) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas de proteína de IL-17 madura, dicho epítipo comprendiendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena y Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena; d) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas de proteína IL-17 madura, dicho epítipo comprendiendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena y Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena, en donde el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene una K_D de aproximadamente 100-200 pM, y en donde el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene una semivida *in vivo* de aproximadamente 23 a aproximadamente 35 días; y e) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende: i) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:8; ii) un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:10; iii) un dominio V_H de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:8 y un dominio V_L de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:10; iv) un dominio V_H de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, y SEQ ID NO:3; v) un dominio V_L de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; vi) un dominio V_H de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 y SEQ ID NO:13; vii) un dominio V_H de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, y SEQ ID NO:3 y un dominio V_L de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; viii) un dominio V_H de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 y SEQ ID NO:13 y un dominio V_L de inmunoglobulina que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; ix) una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:14; x) una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:15; o xi) una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:14 y una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:15. En algunas realizaciones de los usos, métodos y kits divulgados, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo es secukinumab.

Además, en la presente se divulgan métodos para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg de secukinumab mensualmente, en donde el paciente ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa.

Además, en la presente se divulgan métodos para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden administrar al paciente aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg de secukinumab mediante inyección subcutánea, con una dosificación inicial en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguido de una dosificación mensual a partir de la semana 4, en donde el paciente ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa.

Además, en la presente se divulgan métodos para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden administrar al paciente aproximadamente 10 mg/kg de secukinumab mediante inyección intravenosa en las semanas 0, 2 y 4, y posteriormente administrar al paciente aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg de secukinumab mediante inyección subcutánea a partir de la semana 8, en donde el paciente ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa.

Además, en la presente se divulgan antagonistas de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) para su uso en la fabricación de un medicamento para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, en donde el paciente con APs ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa).

Además, en la presente se divulgan métodos para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg de secukinumab mensualmente, en donde el paciente se selecciona para el tratamiento basándose en si ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa.

Además, en la presente se divulgan métodos para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden administrar selectivamente al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg de secukinumab mensualmente, en donde el paciente se selecciona para el tratamiento basándose en si ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa.

Además, en la presente se divulgan antagonistas de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) para su uso en la fabricación de un medicamento para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs (por ejemplo, un paciente con APs tratado previamente con un antagonista de TNF alfa) en donde el medicamento se formula para que comprenda recipientes, cada recipiente teniendo una cantidad suficiente del antagonista de IL-17 para permitir la administración de por lo menos de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) del antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) por dosis unitaria.

Además, en la presente se divulgan antagonistas de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) para su uso en la fabricación de un medicamento para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs (por ejemplo, un paciente tratado previamente con un antagonista de TNF alfa) en donde el medicamento se formula para que comprenda recipientes, cada recipiente teniendo una cantidad suficiente del antagonista de IL-17 para permitir la administración subcutánea de por lo menos de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 300 mg) de antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) por dosis unitaria.

Además, en la presente se divulgan antagonistas de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) para su uso en la fabricación de un medicamento para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs (por ejemplo, un paciente que ha sido tratado previamente con un antagonista de TNF alfa) en donde el medicamento se formula para que comprenda recipientes, cada recipiente teniendo una cantidad suficiente del antagonista de IL-17 para permitir la administración de por lo menos aproximadamente 10 mg/kg por dosis unitaria.

Además, en la presente se divulgan antagonistas de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) para su uso en la fabricación de un medicamento para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs (por ejemplo, un paciente tratado previamente con un antagonista de TNF alfa), en donde el medicamento se formula a una dosis que permite la administración intravenosa de aproximadamente 10 mg/kg por dosis unitaria.

Como se usa en la presente, la frase "formulado a una dosificación para permitir la administración [por vía de administración] de [una dosis designada]" significa que una composición farmacéutica dada puede usarse para proporcionar una dosis deseada de un antagonista de IL-17, por ejemplo, un anticuerpo de IL-17, por ejemplo, secukinumab, a través de una vía de administración designada (por ejemplo, s.c. o i.v.). Por ejemplo, si la dosis subcutánea deseada es de 300 mg, el practicante clínico puede usar 2 ml de una formulación de anticuerpo de IL-17 que tenga una concentración de 150 mg/ml, 1 ml de una formulación de anticuerpo de IL-17 que tenga una concentración de 300 mg/ml, 0,5 ml de una formulación de anticuerpo de IL-17 que tenga 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 de IL-17. La administración subcutánea requiere típicamente la administración de volúmenes de menos de aproximadamente 2 ml, preferiblemente un volumen de aproximadamente 1 ml o menos.

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

En la presente se divulgan antagonistas de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la APs en un paciente, en donde el medicamento se formula para que comprenda recipientes, cada recipiente teniendo una cantidad suficiente del antagonista de IL-17 para permitir la administración de por lo menos de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg de antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) por dosis unitaria.

En la presente se divulgan antagonistas de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la APs en un paciente, en donde el medicamento se formula para que comprenda recipientes, cada recipiente teniendo una cantidad suficiente del antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) para permitir la administración de por lo menos aproximadamente 10 mg/kg por dosis unitaria.

En la presente se divulgan antagonistas de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la APs en un paciente, en donde el medicamento se formula a una dosificación que permita la administración intravenosa de aproximadamente 10 mg/kg por dosis unitaria.

En la presente se divulgan antagonistas de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la APs, en donde el medicamento se formula a una dosificación que permita la administración subcutánea de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg de antagonista de IL-17 por dosis unitaria.

Kits

La divulgación también abarca kits para prevenir el daño estructural (por ejemplo, óseo y articular) en un paciente con APs. Tales kits comprenden un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de receptor de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) (por ejemplo, en forma líquida o liofilizada) o una composición farmacéutica que comprende el antagonista de IL-17 (descrito 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 (descritos arriba) para el tratamiento de la APs, por ejemplo, para su administración en combinación con el antagonista de IL-17 incluyendo, por ejemplo, molécula de unión a IL-17, por ejemplo, anticuerpo de IL-17, por ejemplo, secukinumab. Tales kits también pueden comprender instrucciones para la administración del antagonista de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo de IL-17, por ejemplo, secukinumab) para inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con APs (por ejemplo, pacientes con APs no tratados con TNF y/o tratados con TNF-IR). Tales instrucciones pueden proporcionar la dosis (por ejemplo, 10 mg/kg, 75 mg, 150 mg, 300 mg), la vía de administración (por ejemplo, i.v. o s.c.) y el régimen de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 10 mg/kg administrados i.v., cada dos semanas durante las semanas 0, 2 y 4, y posteriormente aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg administrados s.c. mensualmente, comenzando durante la semana 8; o aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg administrados s.c. semanalmente durante las semanas 0, 1, 2 y 3 y posteriormente aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg administrados s.c. mensualmente, comenzando durante la semana 4) para su uso con el antagonista de IL-17 adjunto, por ejemplo, molécula de unión de IL-17, por ejemplo, anticuerpo de IL-17, por ejemplo, secukinumab.

La frase "medios de administración" se usa para indicar cualquier instrumento o recipiente disponible para administrar sistémicamente un fármaco a un paciente, incluyendo, entre otros, una jeringuilla precargada, un vial y una jeringuilla, una pluma de inyección, un autoinyector (por ejemplo, que tiene una jeringuilla en el mismo), un gotero y una bolsa i.v., una bomba, etc. Con estos elementos, un paciente puede autoadministrarse el fármaco (es decir, administrarse el fármaco por sí mismo) o un médico puede administrar el fármaco.

En la presente se divulgan kits para inhibir la progresión del daño estructural en un paciente con APs, que comprenden un antagonista de IL-17 (por ejemplo, molécula de unión a IL-17, por ejemplo, anticuerpo de IL-17 o

fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab). En algunas realizaciones, el kit comprende además medios para administrar el antagonista de IL-17 al paciente. En algunas realizaciones, el kit comprende además instrucciones para la administración del antagonista de IL-17, en donde las instrucciones indican que el antagonista de IL-17 (por ejemplo, molécula de unión a IL-17, por ejemplo, anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) debe administrarse al paciente (por ejemplo, sin tratamiento de TNF y/o con tratamiento de TNF) por vía intravenosa (i.v.) a aproximadamente 10 mg/kg cada dos semanas durante las semanas 0, 2 y 4 y, a partir de entonces, se administrará al paciente por vía subcutánea (s.c.) a de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg) mensualmente, comenzando durante la semana 8. En algunas realizaciones, el kit comprende además instrucciones para la administración del antagonista de IL-17, en donde las instrucciones indican que el antagonista de IL-17 (por ejemplo, molécula de unión a IL-17, por ejemplo, anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) debe administrarse al paciente por vía s.c. a de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg) semanalmente durante las semanas 0, 1, 2 y 3, y a partir de entonces debe administrarse al paciente por vía s.c. a de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg) mensualmente, comenzando durante la semana 4.

General

En realizaciones preferidas de los métodos, tratamientos, regímenes, usos y kits divulgados, el antagonista de IL-17 es una molécula de unión a IL-17. En realizaciones preferidas, la molécula de unión a IL-17 es un anticuerpo de IL-17 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En realizaciones preferidas de los métodos, tratamientos, regímenes, usos y kits divulgados, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en: a) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo de IL-17 que comprende Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129; b) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo de IL-17 que comprende Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80; c) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epitopo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas de proteína de IL-17 madura, dicho epitopo comprendiendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena y Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena; d) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epitopo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas de proteína de IL-17 madura, dicho epitopo comprendiendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena y Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena, en donde la molécula de unión a IL-17 tiene una K_D de aproximadamente 100-200 pM, y en donde la molécula de unión a IL-17 tiene una semivida *in vivo* de aproximadamente 23 a aproximadamente 35 días; y e) un anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende: i) un dominio variable de cadena pesada (V_H) de inmunoglobulina (Ig) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:8; ii) un dominio variable de cadena ligera (V_L) de Ig que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 10; iii) un dominio V_H de Ig que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:8 y un dominio V_L de Ig que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO:10; iv) un dominio V_H de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, y SEQ ID NO:3; v) un dominio V_L de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; vi) un dominio V_H de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 y SEQ ID NO:13; vii) un dominio V_H de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, y SEQ ID NO:3 y un dominio V_L de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; viii) un dominio V_H de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 y SEQ ID NO:13 y un dominio V_L de Ig que comprende las regiones hipervariables expuestas como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; ix) una cadena ligera de Ig que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 14; x) una cadena pesada de Ig que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 15; o xi) una cadena ligera de Ig que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 14 y una cadena pesada de Ig que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 15.

En realizaciones preferidas de los usos, métodos y kits divulgados, el anticuerpo de IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo humano del isotipo IgG1. En realizaciones preferidas, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es secukinumab. En realizaciones preferidas, el anticuerpo de IL-17, por ejemplo, secukinumab, se administra como una composición farmacéutica líquida (por ejemplo, reconstituida a partir de un liofilizado o no reconstituida a partir de un liofilizado).

Los detalles de una o más realizaciones de la divulgación se exponen en la descripción acompañante anterior. Aunque en la puesta en práctica o pruebas de la presente divulgación puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente, a continuación se describen los métodos y materiales preferidos. Otras características, objetos y ventajas de la divulgación se desprenderán de la descripción y de las reivindicaciones. 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. Los siguientes Ejemplos se presentan para ilustrar de forma más completa las realizaciones preferidas de la divulgación. Estos ejemplos no deben interpretarse de ninguna manera como limitativos del alcance de la materia pertinente divulgada, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Prueba de concepto de ensayo de APs CAIN4572206

Ejemplo 1.1 - Diseño del estudio CAIN4572206

Este fue un estudio de prueba de concepto multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de dosis múltiples (2 infusiones con 3 semanas de intervalo) de 10 mg/kg de AIN457 para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de APs activa sobre la base de los criterios de clasificación actualmente recomendados para ensayos clínicos (CASPAR). Se incluyeron pacientes con APs de moderada a grave que cumplieran los siguientes criterios: (i) criterios CASPAR (Taylor Wet al (2006) Arthritis Rheum 54:2665-73) para el diagnóstico de artritis psoriásica; con la modificación de que inflamación y sensibilidad de por lo menos tres articulaciones periféricas, (ii) PGA \geq 40, (iii) dolor inflamatorio \geq 40; (iv) la enfermedad está inadecuadamente controlada en por lo menos un DMARD administrado durante por lo menos tres meses a la dosis máxima tolerada (v) FR \leq 100 UI Y prueba ELISA CCP negativa. Las evaluaciones de eficacia se basaron en los siguientes dominios de evaluación cualificados de acuerdo con el consenso OMERACT 8: 1. afectación articular periférica (criterios de respuesta ACR con recuento articular 68/68, PsARC (Clegg et al (1996) Arthritis Rheum 39:2013-20) con articulaciones DIP que se incluirán en el recuento articular, es decir, recuento articular 78/76); DAS28; 2. evaluación cutánea (puntuación PASI) (Feldman y Krueger (2005) Ann. Rheum. Dis. 64:ii65-ii68); 3. dolor (VAS); 4. función: componente físico SF36; 5. evaluación global del paciente mediante VAS (PGA); y 6. HAQ

Recuento de sensibilidad de 78 articulaciones y recuento de inflamación de 76 articulaciones.

Las articulaciones interfalángicas distales de los pies y las articulaciones carpometacarpianas de las manos se añadieron al recuento habitual de articulaciones de ACR de 68 articulaciones sensibles y 66 articulaciones inflamadas, para proporcionar un recuento de 78 y 76 articulaciones, respectivamente. Por tanto, las articulaciones evaluadas para determinar la sensibilidad incluían las articulaciones interfalángicas distales, interfalángicas proximales y metacarpofalángicas de las manos, las articulaciones metatarsfalángicas de los pies, las articulaciones carpometacarpianas y de la muñeca (contadas por separado), las articulaciones de codos, de hombros, acromioclaviculares, esternoclaviculares, de la cadera, de la rodilla, talo-tibiales y medio-tarsianas. En todas ellas, excepto en las caderas, se evalúa la inflamación. La sensibilidad y la inflamación articulares se califican como presentes (1) o ausentes (0). Los demás elementos individuales del sistema de puntuación ACR, las puntuaciones VAS del dolor del paciente, global del paciente, global del médico, el Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) y el reactante de fase aguda, la proteína C reactiva (PCR) o la velocidad de sedimentación globular (VSG), no se modifican con respecto a la forma en que se usan en los ensayos estándar de artritis reumatoide. Para lograr una respuesta ACR 20, 50 o 70, se requiere una mejora de por lo menos el 20%, 50% o 70%, respectivamente, en los recuentos de articulaciones sensibles e inflamadas y en tres de las cinco puntuaciones de elementos individuales (puntuaciones VAS del dolor del paciente, valoración global del médico y del paciente, una medida de discapacidad (HAQ) y un reactante de fase aguda (VSG o PCR)).

Además del ACR y el PsARC, la DAS28 se calcula sobre la base de las evaluaciones de sensibilidad e inflamación de las 28 articulaciones siguientes: metacarpofalángicas I-V (10), interfalángicas del pulgar (2), interfalángicas proximales de la mano II-V (8), muñeca (2), codo (2), hombros (2) y rodillas (2).

Definiciones de respondedor a ACR20, ACR50, ACR70

Un sujeto se define como respondedor a ACR20 si, y sólo si, se cumplen las tres condiciones siguientes: 1. presentan una mejora de \geq 20% en el número de articulaciones sensibles (sobre la base de 68 articulaciones); 2. presentan una mejora de \geq 20% en el número de articulaciones inflamadas (sobre la base de 66 articulaciones); 3. presentan una mejora de \geq 20% en tres de los cinco dominios siguientes:

- Evaluación global del paciente (medida en una escala VAS, 0-100)
- Evaluación global del médico (medida en una escala VAS, 0-100)
- Dolor (medido en una escala VAS, 0-100)
- Discapacidad (medida por el Cuestionario de Evaluación de la Salud)
- Reactivo de fase aguda (medido por CRP)

Los respondedores a ACR50 y ACR70 se definen de manera similar con mejoras de \geq 50% y 70% respectivamente.

Definición de respondedor a PsARC

Un sujeto se define como respondedor al PsARC si, y sólo si, presenta una mejora en dos de los cuatro factores siguientes (siendo por lo menos un factor un recuento de articulaciones) y ningún empeoramiento en los factores restantes

- Evaluación global del paciente (escala VAS 0-100, mejora definida como una disminución de por lo menos 20 unidades)
- Evaluación global por el médico (escala VAS 0-100, mejora definida como una disminución de por lo menos 20 unidades)
- Recuento de 78 articulaciones sensibles (mejora definida como una disminución de por lo menos el 30%)
- Recuento de 76 articulaciones inflamadas (mejora definida como una disminución de por lo menos el 30%)

La proporción de sujetos que cumplen cada una de las cuatro definiciones de respondedor se resumirá por grupo de tratamiento y punto temporal. Se presentarán gráficos de estas proporciones a lo largo del tiempo.

Puntuación DAS28

La puntuación DAS28 se obtendrá usando la siguiente fórmula:

$$\text{DAS28} = 0,56 \cdot \sqrt{\text{sensible28}} + 0,28 \cdot \sqrt{\text{inflamado28}} + 0,36 \cdot \log_e(\text{CRP} + 1) + 0,014 \cdot \text{GH} + 0,96,$$

donde sensible28 = recuento de articulaciones sensibles (basado en 28 articulaciones), inflamado28 = recuento de articulaciones inflamadas (basado en 28 articulaciones), CRP = proteína C reactiva (medida en mg/l), y GH = evaluación global del paciente (medida en una escala VAS, 0 -100).

Evaluación de la intensidad del dolor por parte del paciente

La valoración del dolor por parte del paciente se realizó usando VAS de 100 mm que variaba de ausencia de dolor a dolor insoportable. En el centro del investigador se midió la distancia en mm desde el borde izquierdo de la escala y se introdujo el valor en el eCRF.

Evaluación global de la actividad de enfermedad por parte del paciente

La evaluación global de la actividad de la enfermedad **por parte** del paciente se realizó usando VAS de 100 mm que iba de no grave a muy grave, tras la pregunta "En la última semana, ¿en qué medida se vio afectado su estado general de salud?". En el centro del investigador se midió la distancia en mm desde el borde izquierdo de la escala y se introdujo el valor en el eCRF.

Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico

La evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico se realizó usando VAS de 100 mm que iba desde la ausencia de actividad de la enfermedad hasta la actividad máxima de la enfermedad, después de la pregunta "Considerando todas las formas en que la enfermedad afecta a su paciente, trace una línea en la escala de cómo es su estado en la actualidad". Para aumentar la objetividad, el médico no debe conocer la valoración global de la actividad de la enfermedad del paciente específico, cuando realice su propia valoración en ese paciente. A continuación, el investigador medía la distancia en mm desde el borde izquierdo de la escala y el valor se introducía en el eCRF.

Proteína C reactiva (CRP)

La sangre para esta evaluación se obtuvo para identificar la presencia de inflamación, determinar su gravedad y monitorizar la respuesta al tratamiento. Como los resultados de esta prueba pueden desenmascarar al personal del estudio, los resultados del laboratorio central se proporcionarán sólo para el cribado y el valor de referencia. Los resultados de CRP de las muestras recogidas durante el periodo de tratamiento se revelaron únicamente después del bloqueo de la base de datos.

Velocidad de sedimentación de eritrocitos (ESR)

Se obtuvo sangre para medir la ESR, que es útil para diagnosticar enfermedades inflamatorias y se usa para monitorizar la actividad de la enfermedad y la respuesta a la terapia. La ESR se midió localmente usando un kit estándar suministrado por el laboratorio central.

Puntuación de Actividad de Enfermedad 28 (DAS28) y pacientes en remisión

La DAS28 se realizará de acuerdo con el programa de evaluación descrito (Aletaha D, Smolen J (2005). Clin.Exp.Rheumatol; 23 (5 Suppl 39):S100-S108; Aletaha et al (2005). Arthritis Rheum; 52 (9):2625-36). El porcentaje de pacientes en remisión ($DAS28 \leq 2,6$) se determinó en las semanas 6 y 24/final del estudio.

5 Puntuación de Entesitis en Espondilitis Anquilosante de Maastricht (MASES)

La Puntuación de Entesitis en Espondilitis Anquilosante de Maastricht (MASES) (Heuft- Dorenbosch L, et al (2003) Ann Rheum Dis 62:127-32; Gladman DD (2007) Curr Rheumatol Rep 9:455-60) se desarrolló a partir del índice de Mander, e incluye evaluaciones de 13 sitios. Los sitios de la entesitis incluidos en el índice MASES son: 1ª costocondral, 7ª costocondral, espina ilíaca posterosuperior, espina ilíaca anterosuperior, cresta ilíaca (todas las anteriores evaluadas bilateralmente), 5ª apófisis espinosa lumbar, Aquiles proximal (bilateral).

SPARCC (Consortio de Investigación de la EspA de Canadá)

El SPARCC (Consortio de Investigación de la EspA de Canadá) (Maksymowych et al. (2003) J. Rheumatology 30:1356-63) evalúa 18 sitios de entesis: epicóndilo medial y lateral del húmero, inserción del supraespinoso, Aquiles proximal, trocánter mayor, cóndilo medial y lateral del fémur, inserción de la fascia plantar, inserción del cuádriceps de la rótula, polo inferior de la rótula, tubérculo tibial.

20 Instrumento de Leeds para la Dactilitis (LDI)

El Instrumento de Leeds para la Dactilitis (LDI) (Helliwell et al (2005). J Rheumatol 32:1745-50) mide básicamente la relación entre la circunferencia del dedo afectado y la circunferencia del dedo de la mano o el pie opuestos, usando una diferencia mínima del 10% para definir un dedo dactilítico. El cociente de la circunferencia se multiplica por una puntuación de sensibilidad, usando una modificación del LDI que es una puntuación binaria (1 para sensibilidad, 0 para no sensibilidad). Si se considera que ambos lados están afectados, la cifra se comparará con los datos proporcionados en una tabla. Esta modificación se denomina LDI básico y se aplicará en este estudio. El LDI requiere un instrumento para medir la circunferencia digital (disponible en www.rehaboutlet.com, Miami, FL, USA).

30 Índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI)

El PASI (Feldman y Krueger (2005) Ann. Rheum. Dis. 64:ii65-ii68) evalúa la extensión de la psoriasis en cuatro zonas de la superficie corporal (cabeza, tronco y extremidades superiores e inferiores) y el grado de eritema, descamación y grosor de la placa. La puntuación PASI tiene en cuenta la extensión de la superficie corporal afectada por el eritema, la descamación y el grosor, así como la gravedad de estas medidas. La puntuación varía de 0 (ausencia de enfermedad) a 72 (enfermedad máxima).

Ejemplo 1.2 - El secukinumab mejora los signos y síntomas de la APs

CAIN4572206 evaluó la seguridad y eficacia preliminar de secukinumab que inhibe la interleucina-17A, una nueva diana para el tratamiento de la APs. Se repartieron aleatoriamente 42 pacientes con APs activa que cumplieran los criterios CASPAR 2:1 para recibir dos inyecciones de secukinumab (10 mg/kg) o placebo, administradas con 3 semanas de intervalo. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de respondedores a ACR20 en la semana 6 en pacientes activos frente a placebo (p unilateral $<0,01$). 35 (83,3%) pacientes (25 con secukinumab, 10 con placebo) completaron el estudio. 5 pacientes (4 con secukinumab y 1 con placebo) fueron excluidos del análisis de eficacia debido a violaciones del protocolo y 7 (3 con secukinumab y 4 con placebo) lo interrumpieron prematuramente por falta de eficacia o retirada del consentimiento. Los datos demográficos y las características de referencia estaban equilibrados entre los grupos, incluyendo los parámetros: SJC media \pm SD (secukinumab frente a placebo): 8,3 \pm 5,6 frente a 9,5 \pm 5,4; TJC 23,5 \pm 19,4 frente a 22,6 \pm 11,0; DAS28 4,8 \pm 1,2 frente a 4,8 \pm 1,2; MASES 3,0 \pm 4,1 frente a 3,4 \pm 2,3. La psoriasis coexistente, la exposición previa a TNFi y la medicación conjunta con DMARDS estaban presentes en 23, 11 y 21 pacientes con secukinumab y en 11, 5 y 10 con placebo, respectivamente. Los respondedores a ACR20 con secukinumab frente a placebo fueron el 39% frente al 23% ($p = 0,27$) en la semana 6, el 39% frente al 15% en la semana 12 y el 43% frente al 18% en la semana 28. Los respondedores a ACR50 y a ACR70 con secukinumab frente a placebo fueron el 17% frente al 8% y el 9% frente al 0%, respectivamente, en la semana 6. Las reducciones de CRP en la semana 6 fueron del 39% frente al 23% ($p = 0,27$). Las reducciones de CRP en la semana 6 fueron mayores con secukinumab (mediana [intervalo] en el inicio del estudio frente a la semana 6: 4,9 [0,3; 43,0] frente a 3,0 [0,2; 15,2]) que con placebo (6,2 [1,3; 39,7] frente a 5,0 [0,8; 29,6]).

La tasa global de eventos adversos (AE) fue comparable en secukinumab 26 (93%) frente a placebo 11 (79%). Se notificaron 7 AE graves en 4 pacientes con secukinumab y 1 con placebo. Se notificaron infecciones en 16 (57%) pacientes con secukinumab y 7 (50%) con placebo. En conclusión, no se alcanzó el criterio de valoración primario, aunque los pacientes mostraron mejoras rápidas y sostenidas de las puntuaciones clínicas y los niveles de PCR hasta la semana 28. El perfil de seguridad de secukinumab fue favorable.

65 Ejemplo 2: Resultados de secukinumab del ensayo AIN457F2306 (FUTURE 1) en la APs

Ejemplo 2.1: Resumen de FUTURE 1

En este estudio doble ciego de fase 3, se asignaron al azar 606 sujetos (1:1:1) a secukinumab i.v. 10 mg/kg (Semanas 0, 2, 4) seguido de secukinumab s.c. 150 mg (secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c.) o 75 mg (secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c.) cada 4 semanas, o placebo con el mismo programa de administración. El criterio de valoración primario fue una mejora del 20% en los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20) en la semana 24.

Las tasas de respuesta a ACR 20 en la semana 24 fueron significativamente superiores con secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. (50,0%) y secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c. (50,5%) frente a placebo (17,3%; $p < 0,001$), observándose mejoras significativas ya en la semana 1. Las tasas de respuesta ACR 50 y ACR 70 también fueron más altas con secukinumab. Se observaron mejoras tanto en sujetos sin tratamiento biológico como en aquellos con respuesta previa inadecuada a los mismos. El secukinumab inhibió significativamente la progresión radiográfica de la enfermedad en la semana 24 en comparación con placebo ($p < 0,05$). También se observaron mejoras significativas con secukinumab en la semana 24 en la psoriasis cutánea, la entesitis, la dactilitis, la puntuación de la actividad de la enfermedad, el funcionamiento físico y la calidad de vida. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 52. En general, el secukinumab fue bien tolerado y no se observaron efectos secundarios inesperados.

El secukinumab proporcionó mejoras rápidas, significativas y sostenidas en dominios clínicos clave de la artritis psoriásica, incluyendo la progresión radiográfica, validando la interleuquina-17A como diana terapéutica en este contexto de enfermedad.

Ejemplo 2.2: Análisis detallado de FUTURE 1

Los sujetos tenían 18 años o más, un diagnóstico de artritis psoriásica según los Criterios de Clasificación de la Artritis Psoriásica [CASPAR] (Taylor et al. (2006) *Arthritis Rheum* 2006;38:727-35) y enfermedad activa, definida como la presencia de 3 o más articulaciones sensibles y 3 o más articulaciones inflamadas, a pesar del tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y/o inhibidores del TNF. Se permitieron corticosteroides orales concomitantes (≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente) y metotrexato (≤ 25 mg a la semana) siempre que la dosis fuera estable. Los sujetos que hubieran recibido previamente un inhibidor del TNF (biológicos experimentados) debían haber experimentado una respuesta inadecuada o haber interrumpido el tratamiento por motivos de seguridad o tolerabilidad.

Los criterios de exclusión clave fueron: tratamiento previo con agentes inmunomoduladores biológicos distintos de los inhibidores del TNF; tratamiento con más de 3 inhibidores del TNF diferentes; enfermedades inflamatorias activas distintas de la artritis psoriásica; infección activa en las 2 semanas previas a la aleatorización, o antecedentes de infecciones en curso, crónicas o recurrentes.

Después de un periodo de cribado de 4 semanas, los sujetos se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 a uno de los dos grupos de tratamiento con secukinumab o a placebo. El diseño del estudio se muestra en la **Figura 1**. Los sujetos tratados con secukinumab recibieron una dosis intravenosa de 10 mg/kg al inicio (semana 0) y en las semanas 2 y 4, seguido de 150 mg de secukinumab subcutáneo (secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c.) o 75 mg (secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c.) administrados posteriormente cada 4 semanas; los sujetos del grupo de placebo fueron tratados según los mismos esquemas de dosificación intravenosa y subcutánea. En la semana 16, todos los sujetos se clasificaron (de manera ciega) como respondedores, definidos como una mejora de por lo menos el 20% respecto al valor de referencia en el recuento de articulaciones sensibles e inflamadas, o no respondedores. Los sujetos tratados con placebo se volvieron a aleatorizar (1:1) para recibir secukinumab subcutáneo 150 mg o 75 mg cada 4 semanas a partir de la semana 16 (no respondedores) o de la semana 24 (respondedores). Se estratificó a los sujetos en función de su exposición previa a un inhibidor de TNF; se exigió que aproximadamente el 70% de los sujetos no estuviesen tratados con productos biológicos.

Se realizaron evaluaciones de eficacia y seguridad en cada visita del estudio hasta la semana 52. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de sujetos que lograron una mejora del 20% en los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20; Felson et al. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35) en la semana 24. Las evaluaciones secundarias de eficacia en la Semana 24 incluyeron: Respuesta ACR 50; mejora del 75% y el 90% en la puntuación del índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI 75 y PASI 90; Weisman et al. *J Dermatolog Treat.* 2003;14:158-65) entre el subgrupo de sujetos con por lo menos un 3% de superficie corporal afectada por psoriasis al inicio del estudio; presencia de dactilitis (evaluada mediante el recuento de articulaciones dactilíticas) y entesitis (evaluada mediante un índice de entesitis de cuatro puntos) entre los sujetos con estas características al inicio del estudio; cambio desde el inicio del estudio en la puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones mediante la proteína C reactiva (DAS28-CRP; Wells et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:954-60); calidad de vida evaluada mediante el Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) versión 2 [Ware et al. *Med Care* 1992;30:473-83]; función física evaluada usando el Cuestionario de Evaluación de la Salud Índice de Discapacidad (HAQ-DI; Fries et al. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45). La progresión radiográfica se evaluó

usando la puntuación Sharp total modificada para artritis psoriásica de van der Heijde (mTSS, vdH-mTSS; van der Heijde et al. Arthritis Rheum 2005;52:49-60). Se realizaron evaluaciones radiográficas de manos/muñecas y pies al inicio del estudio, en la semana 16 o 24 (dependiendo de la respuesta) y en la semana 52. Las imágenes se puntuaron de forma centralizada por dos lectores independientes. Las evaluaciones exploratorias de la eficacia incluyeron las tasas de respuesta ACR70 y la evaluación radiográfica de las erosiones y el estrechamiento del espacio articular en la semana 24, así como la evaluación de cada criterio de valoración de la eficacia a lo largo del tiempo y más allá de la semana 24. Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados sobre la base de la terapia biológica previa para los principales criterios de valoración de la eficacia. Se llevaron a cabo otras evaluaciones exploratorias, incluyendo mediciones farmacocinéticas, que no se describen en la presente.

La seguridad se evaluó mediante la valoración de los eventos adversos, los eventos adversos graves y los valores hematológicos y de laboratorio de rutina. Para clasificar la gravedad de los eventos adversos se usaron los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 4.0, del Instituto Nacional del Cáncer. Los posibles eventos adversos cardíacos graves fueron evaluados por un comité de expertos independiente.

Se estimó que una muestra de 600 sujetos tenía una potencia del 99% para detectar una mejora del 27% en las tasas de respuesta ACR 20 con un error de tipo I alfa de 0,05 de dos caras. Para las evaluaciones de eficacia en la semana 24, los análisis estadísticos usaron la imputación de no respondedores para las variables binarias, el modelo de medidas repetidas de efectos mixtos para las variables continuas y la extrapolación lineal para los datos radiográficos, siguiendo una estrategia de prueba de hipótesis jerárquica predefinida para ajustar la multiplicidad. Los datos observados se presentan después de la semana 24, a menos que se indique lo contrario. Los análisis de seguridad incluyeron a todos los sujetos aleatorizados en el estudio que recibieron por lo menos una dosis de un fármaco del estudio.

Se seleccionó a un total de 817 sujetos, de los cuales 606 se sometieron a aleatorización (n = 202 por brazo de estudio); 553 (91,3%) sujetos completaron el periodo de evaluación de 24 semanas y 515 (85,0%) completaron el periodo de estudio de 52 semanas.

Los datos demográficos al inicio del estudio, las características de la enfermedad y el uso de medicación previa o concomitante fueron similares en todos los grupos del estudio (**Tabla 3**). Aproximadamente la mitad (53,6%) de los sujetos aleatorizados tenían psoriasis que afectaba por lo menos al 3% de su superficie corporal, el 53,4% tenía dactilitis y el 61,4% entesitis. Aproximadamente dos tercios (70,5%) de los sujetos carecían de tratamiento biológico y el 59,4% recibía metotrexato concomitante.

En la semana 24, una mayor proporción de sujetos que recibieron secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. y secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c. alcanzaron una respuesta ACR 20 en comparación con el placebo (50,0% y 50,5% frente a 17,3%; $P < 0,001$; **Tabla 4**), con mejoras significativas observadas ya en la semana 1. Las tasas de respuesta ACR 50 y ACR 70 también fueron significativamente más altas con secukinumab frente a placebo en la Semana 24 (**Tabla 4**; **Figura 2**). Se observaron mejoras significativas con ambas dosis de secukinumab frente a placebo en todos los demás criterios de valoración secundarios preespecificados en la semana 24, incluyendo las respuestas PASI 75 y PASI 90, el cambio respecto al valor de referencia en DAS28-CRP, la puntuación del componente físico SF-36 y la puntuación HAQ-DI, y la proporción de sujetos con dactilitis y entesitis (**Tabla 4**). No hubo diferencias significativas en cuanto a las respuestas clínicas entre las dosis de secukinumab hasta la Semana 24.

Tabla 3. Datos demográficos de los sujetos y características de la enfermedad al inicio del estudio.

Característica	Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. (N = 202)	Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c. (N = 202)	Placebo (N = 202)
Edad en años, media (SD)	49.6 (11.8)	48.8 (12.2)	48.5 (11.2)
Sexo femenino, n (%)	106 (52.5)	118 (58.4)	106 (52.5)
Peso en kg, media (SD)	84.2 (21.1)	84.5 (19.6)	80.0 (20.5)
Raza, n (%)			
Blanco	162 (80.2)	165 (81.7)	154 (76.2)
Negro	3 (1.5)	2 (1.0)	0
Asiático	36 (17.8)	33 (16.3)	46 (22.8)
Otros	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
Desconocido	0	1 (0.5)	0
Número de inhibidores del TNF previos, n (%)			
0	143 (70.8)	142 (70.3)	142 (70.3)
1	39 (19.3)	35 (17.3)	36 (17.8)*
≥2	20 (9.9)	25 (12.4)	24 (11.9)

(continuación)

Característica	Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. (N = 202)	Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c. (N = 202)	Placebo (N = 202)
Uso de metotrexato en la aleatorización, n (%)	118 (58.4)	118 (58.4)	124 (61.4)
Uso de glucocorticoides sistémicos en la aleatorización, n (%)	34 (16.8)	34 (16.8)	27 (13.4)
Sujetos con características específicas de la enfermedad, n (%)			
Psoriasis BSA ≥3%.	108 (53.5)	108 (53.5)	109 (54.0)
Puntuación PASI ≤10	141 (69.8)	155 (76.6)	136 (67.3)
Dactilitis	104 (51.5)	104 (51.5)	116 (57.4)
Entesitis	126 (62.4)	129 (63.9)	117 (57.9)
Puntuaciones iniciales de la enfermedad y la calidad de vida, media (SD)			
TJC (78 articulaciones)	23.8 (16.4)	23.4 (17.2)	25.1 (18.4)
SJC (76 articulaciones)	12.5(9.4)	12.7 (11.1)	14.9(13.1)
DAS28-CRP	4.8 (1.1)	4.9 (1.2)	4.9 (1.1)
PASI	9.2 (12.5)	6.4 (8.0)	8.9 (11.0)
PGA	58.3 (18.9)	54.3 (18.0)	56.7 (18.8)
HAQ-DI	1.23 (0.68)	1.25 (0.67)	1.19 (0.64)
Dolor de la artritis psoriásica (VAS)	55.7 (24.2)	55.1 (22.1)	56.7 (21.1)
Evaluación global del paciente	55,2 (24,0) (VAS)	56.1 (22.6)	55.6 (21.7)
*Nota: un sujeto recibió una dosis de infliximab que se suspendió posteriormente por motivos logísticos y no por respuesta inadecuada. La dosis de infliximab se registró como medicación previa, pero se informó de que el sujeto no había recibido tratamiento biológico. BSA: área de superficie corporal; DAS28-CRP: puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones basada en la proteína C reactiva; HAQ-DI: índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; PASI: índice de área y gravedad de la psoriasis; PGA: evaluación global del médico; APs: artritis psoriásica; SD, desviación estándar; SJC: recuento de articulaciones inflamadas; TJC: recuento de articulaciones sensibles; TNF: factor de necrosis tumoral; VAS: escala analógica visual.			

Tabla 4. Comparación de la eficacia en la semana 24 (fase controlada con placebo) entre varios resultados de artritis, psoriasis y notificados por los pacientes.

Criterio de valoración de eficacia	Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c.	Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c.	Placebo
Todos los sujetos (población general)			
Respuesta ACR 20, n/N (%)	101/202 (50.0)***	102/202 (50.5)***	35/202 (17.3)
Respuesta ACR 50, n/N (%)	70/202 (34.7)***	62/202 (30.7)***	15/202 (7.4)
Respuesta ACR 70, n/N (%)	38/202 (18.8)***	34/202 (16.8)***	4/202 (2.0)
DAS28-CRP, LS cambio medio con respecto al valor inicial (SE) [†]	-1.62 (0.084)***	-1.67 (0.085)***	-0.77 (0.123)
Sujetos con dactilitis, n/N (%)	54/104 (51.9)***	45/104 (43.3)***	98/116 (84.5)
Sujetos con entesitis, n/N (%)	68/126 (54.0)***	66/129 (51.2)***	102/117 (87.2)
Daño estructural articular (mTSS, vdH-mTSS), cambio medio con respecto al valor inicial [‡]	0.13*	0.02*	0.57
Respuesta PASI 75, n/N (%)	66/108 (61.1)***	70/108 (64.8)***	9/109 (8.3)
Respuesta PASI 90, n/N (%)	49/108 (45.4)***	53/108 (49.1)***	4/109 (3.7)
Puntuación de PCS SF-36, cambio medio de LS desde al valor inicial (SE) [†]	5.91 (0.525)***	5.41 (0.524)***	1.82 (0.715)
Puntuación HAQ-DI, cambio medio con respecto al valor inicial (SE) [†]	-0.40 (0.036)***	-0.41 (0.036)***	-0.17 (0.047)
Sujetos sin tratamiento biológico ^a			
Respuesta ACR 20, n/N (%)	78/143 (54.5)***	79/142 (55.6)***	25/143 (17.5)
Respuesta ACR 50, n/N (%)	57/143 (39.9)***	52/142 (36.6)***	12/143 (8.4)
Respuesta ACR 70, n/N (%)	32/143 (22.4)***	27/142 (19.0)***	4/143 (2.8)

(continuación)

Criterio de valoración de eficacia	Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c.	Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c.	Placebo
Sujetos con tratamiento biológico			
Respuesta ACR 20, n/N (%)	23/59 (39.0)**	23/60 (38.3)**	10/59 (16.9)
Respuesta ACR 50, n/N (%)	13/59 (22.0)*	10/60 (16.7)*	3/59 (5.1)
Respuesta ACR 70, n/N (%)	6/59 (10.2)*	7/60 (11.7)*	0/59 (0)

*P<0,05 frente a placebo; **P<0,01 frente a placebo; ***P<0,001 frente a placebo.
†N = 202 en cada grupo;‡ N = 185 en el grupo de secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c., N = 181 en el grupo de secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c. y N = 179 en el grupo de placebo. Las diferencias mínimas clínicamente importantes fueron ≥2,5 para la puntuación del componente físico de SF-36, y -0,35 para la puntuación HAQ-DI. Debido a la falta de sujetos con tratamiento biológico que alcanzaran una respuesta ACR 70 o PASI 90 con placebo, se realizó una prueba exacta de Fisher para el análisis estadístico entre tratamientos para los criterios de valoración.
ªObservar que un sujeto recibió una dosis de infliximab que se interrumpió posteriormente por motivos logísticos, y no por una respuesta inadecuada. Se informó de que este sujeto no había recibido tratamiento biológico.
ACR 20/50/70, mejora del 20%/50%/70% en los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología; Tratamiento con productos biológicos, respuesta inadecuada documentada o falta de seguridad/tolerabilidad con inhibidor o inhibidores del TNF; DAS28-CRP, puntuación de actividad de la enfermedad 28 articular 28 basada en la proteína C reactiva; HAQ-DI: índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; LS: mínimos cuadrados; MCID: diferencia mínima clínicamente importante; mTSS: puntuación de sharp total modificada; PASI 75/90: mejora del 75%/90% en el índice de área y gravedad de la psoriasis; SE: error estándar; SF-36 PCS: resumen del componente físico del formulario corto 36; TNF: factor de necrosis tumoral.

Los sujetos de ambos grupos de tratamiento con secukinumab experimentaron una progresión radiográfica significativamente menor, medida por el cambio respecto al valor de referencia en el mTSS, en la semana 24 en comparación con los sujetos tratados con placebo. Las mejoras se mantuvieron durante 52 semanas (**Figura 3**).

Se observaron mejoras en la semana 24 con secukinumab frente a placebo independientemente de la exposición previa a productos biológicos. Las tasas de respuesta ACR fueron más altas con ambas dosis de secukinumab frente a placebo tanto en sujetos sin tratamiento con productos biológicos como con tratamiento con productos biológicos, aunque la magnitud de la respuesta fue mayor en los sujetos sin tratamiento con productos biológicos (**Figura 4**). Se observaron mejoras significativas en la respuesta ACR con secukinumab frente a placebo con y sin uso concomitante de metotrexato, observándose respuestas similares en ambas poblaciones (**Figura 5**).

Los beneficios clínicos del tratamiento con secukinumab se mantuvieron durante 52 semanas de terapia (**Tabla 5**). En la semana 52, las tasas de respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70, usando un análisis observado, fueron del 69,5%, 50,0% y 28,2% para secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. y del 66,9%, 38,4% y 25,6% para secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c., respectivamente (**Tabla 5**).

Tabla 5. Resumen de los datos de eficacia observados en la semana 52 entre los sujetos aleatorizados a secukinumab al inicio del estudio. ACR 20/50/70: mejora del 20%/50%/70% en los criterios de respuesta del

Colegio Americano de Reumatología; DAS28-CRP: puntuación de la actividad de la enfermedad 28 de 28 articulaciones basada en la proteína C reactiva; HAQ-DI: índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; LS: mínimos cuadrados; PASI 75/90: mejora del 75%/90% en el índice de área y gravedad de la psoriasis; SE: error estándar; SF-36 PCS: resumen del componente físico del formulario corto 36.

Criterio de eficacia	Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c.	Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c.
Respuesta ACR 20, n/N (%)	121/174 (69.5)	115/172 (66.9)
Respuesta ACR 50, n/N (%)	87/174 (50.0)	66/172 (38.4)
Respuesta ACR 70, n/N (%)	49/174 (28.2)	44/172 (25.6)
DAS28-CRP, LS cambio medio con respecto al valor inicial (SE)	-1.82 (1.162)	-1.90 (1.223)
Sujetos con dactilitis, n/N (%)	22/179 (12.3)	18/175 (10.3)
Sujetos con entesitis, n/N (%)	33/179 (18.4)	36/175 (20.6)
Respuesta PASI 75, n/N (%)	83/99 (83.8)	71/99 (71.7)
Respuesta PASI 90, n/N (%)	64/99 (64.6)	52/99 (52.5)

(continuación)

Criterio de eficacia	Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c.	Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c.
puntuación PCS de SF-36, cambio medio de LS desde el valor inicial (SE)	6.79 (7.455)	5.56 (7.432)
Puntuación HAQ-DI, cambio medio con respecto al valor inicial (SE)	-0.46 (0.512)	-0.45 (0.606)

Ejemplo 3: Ensayo de APs AIN457F2306 (FUTURE 1) Resumen de Resultados radiográficos de Semana 24 y 52

Se asignó aleatoriamente a 606 adultos con APs de moderada a grave a placebo (PBO) o a uno de los dos brazos de tratamiento con secukinumab: secukinumab 10 mg/kg i.v. seguido de 75 mg s.c. (10 IV→75 SC) o 150 mg s.c. (10 IV→150 SC). Se evaluó la respuesta articular de todos los pacientes en la semana 16 (sobre la base de una mejora $\geq 20\%$ en los recuentos de articulaciones sensibles e inflamadas). Los pacientes tratados con OBP se volvieron a aleatorizar a secukinumab 75 o 150 mg s.c. en la Semana 16 (no respondedores) o en la Semana 24 (respondedores). Se determinaron las puntuaciones Sharp totales modificadas de van der Heijde (vdH-mTSS, mTSS), y las puntuaciones de erosión y estrechamiento del espacio articular (JSN) al inicio del estudio, en las Semanas 16/24 (dependiendo de la respuesta) y 52. Se evaluó el efecto del secukinumab sobre la progresión radiográfica desde el inicio hasta la Semana 24 usando un modelo ANCOVA no paramétrico, con extrapolación lineal para los pacientes que tenían evaluaciones de rayos X en la Semana 16. Los análisis exploratorios evaluaron la proporción de pacientes sin progresión estructural (definida como cambio desde el valor de referencia en mTSS $\leq 0,5$) y el mantenimiento de este efecto a lo largo del tiempo. Los cambios desde el valor de referencia en las puntuaciones de mTSS, erosión y JSN demostraron que los pacientes tratados con secukinumab presentaron una progresión estadísticamente significativa menor desde el valor de referencia hasta la semana 24 en comparación con los pacientes tratados con PBO, independientemente de si los pacientes habían recibido tratamiento previo con un inhibidor del TNF, estaban en monoterapia con secukinumab o recibían metotrexato (MTX) concomitante; **Tabla 6**). La inhibición del daño estructural articular se mantuvo con secukinumab hasta la semana 52. El análisis de los pacientes con PBO que cambiaron a secukinumab mostró un mayor cambio medio desde el valor de referencia en el mTSS para el grupo de PBO desde el valor de referencia hasta la semana 24 (aumento medio de 0,48) frente al período de la semana 24 a la semana 52 cuando los pacientes habían cambiado a secukinumab (disminución media de -0,03), lo que proporciona un apoyo adicional a la eficacia. Los análisis de los pacientes que se sometieron a radiografías tanto en la Semana 16/24 como en la Semana 52 (los que completaron las radiografías) mostraron que la proporción de pacientes que no experimentaron progresión (usando un umbral de $\leq 0,5$ en los que completaron de radiografías) desde la aleatorización hasta la Semana 24 frente al período de la Semana 24 a la Semana 52 fue sistemáticamente alta en los grupos de secukinumab: 92,3% frente a 85,8%, respectivamente, para 10 IV→75 SC y 82,3% frente a 85,7% para 10 IV→150 SC. En los pacientes asignados aleatoriamente inicialmente a PBO, el 75,7% no presentó progresión desde la aleatorización hasta la Semana 24 y esto aumentó al 86,8% para el período comprendido entre la Semana 24 y la Semana 52 tras el tratamiento activo con secukinumab ($P < 0,05$). El umbral de $\leq 0,5$ es, dentro del margen de error de lectura, considerado clínicamente significativo para la APs y es usado por otros estudios de biológicos en APs para cuantificar la inhibición de la progresión radiográfica (Mease et al. (2009)).

Tabla 6. Progresión radiográfica en la semana 24 por grupo de tratamiento

Semana 24 (cambio medio desde el valor de referencia)	Secukinumab 10 mg/kg IV → 75 mg SC n = 202	Secukinumab 10 mg/kg IV → 150 mg SC n = 202	Placebo n = 202
mTSS	0.02 [†]	0.13 [†]	0.57
Puntuación de erosión	0.08 [†]	0.04*	0.35
Puntuación JSN	-0.06 [†]	0.10	0.23
No tratado con TNF/IR	n = 142/n = 60	n = 143/n = 59	n = 143/n = 59
mTSS	-0.06 [†] /0,21	0.15/0.10 [†]	0.57/0.58
Puntuación de erosión	0/0.25	0.02/0.08*	0.29/0.50
Puntuación JSN	-0.06 [†] /-0,05	0.13/0.02	0.28/0.09
Uso concomitante de MTX, sí/no	n = 122/n = 80	n = 121/n = 81	n = 125/n = 77
mTSS	-0.07 [†] /0,14	0.14/0.12	0.57/0.58
Puntuación de erosión	0,01 [†] /0,17	0,04 [†] /0,02	0.34/0.37
Puntuación JSN	-0.08/-0.03	0.10/0.10	0.24/0.21
† P < 0,05 frente a placebo; *P < 0,01 frente a placebo			
JSN, estrechamiento del espacio articular; mTSS, puntuación total modificada de Sharp; MTX, metotrexato; no tratado con TNF/IR, no tratado con inhibidor del factor de necrosis tumoral/respondedor inadecuado			
Valores P basados en un modelo ANCOVA no paramétrico.			

Estos resultados demuestran que los beneficios radiográficos con secukinumab se observaron hasta la semana 24, independientemente de la exposición previa a anti-TNF. Desde la semana 24 hasta la semana 52, se observó una inhibición sostenida de la progresión radiográfica con secukinumab en el subgrupo de pacientes no tratados con inhibidores del TNF-alfa en mayor medida que en los pacientes con respuesta inadecuada a los inhibidores del TNF-alfa.

Ejemplo 4: Análisis adicional de la inhibición del daño estructural por Secukinumab en pacientes con APs (FUTURE 1)

Se realizaron análisis adicionales para determinar el efecto del secukinumab sobre el daño estructural articular en la semana 24 y en la semana 52. Como se muestra en la **Figura 6**, hubo una mejora significativa con las dosis de 75 mg y 150 mg de secukinumab frente a placebo en la puntuación de erosión, la puntuación de estrechamiento del espacio articular (75 mg) y la puntuación total modificada de Sharp de van der Heijde (mTSS, vdH-mTSS) en la semana 24 en el conjunto de análisis completo (FAS).

El gráfico de distribución acumulativa (**Figura 7**) de la puntuación total vdH-mTSS, también denominado "curva S", muestra los datos de pacientes individuales, indicando si existen valores atípicos que influyen en la media. Los círculos grises representan a los pacientes placebo y puede observarse que un mayor número de estos pacientes presentaron un mayor cambio con respecto al valor inicial (lo que sugiere una progresión del daño estructural), que el grupo de 10 mg/kg - 150 o -75. Los dos valores atípicos principales (uno en placebo y otro en secukinumab) no modifican el resultado global, lo que implica que los resultados no se deben a que unos pocos pacientes de placebo hayan experimentado una gran progresión durante este periodo.

Como se muestra en la **Figura 8**, tanto el grupo de 10mg/kg →150 mg como el de →75 mg mostraron una reducción de la progresión total de la vdH-mTSS en comparación con el placebo a lo largo del tiempo. Tener en cuenta que, en la semana 24, todos los pacientes tratados con placebo se cambiaron a secukinumab a 75 o 150 mg s.c. El cambio con respecto al valor de referencia en estos pacientes cambiados a placebo empieza a disminuir en la semana 24. Esto también se muestra en la **Tabla 7**. Por tanto, el tratamiento s.c. con secukinumab (con o sin dosis de carga) parece inhibir la progresión del daño estructural asociado con la APs.

La **Figura 9** muestra un análisis de la inhibición del daño estructural, medido por vdH-mTSS en pacientes TNF-IR (**Figura 9A**) y no tratados con TNF (**Figura 9B**) en la Semana 24. Tanto el grupo de 10mg/kg →150 mg como el de →75 mg, por separado o agrupados, mostraron una reducción del cambio medio desde el valor de referencia en comparación con el placebo a lo largo del tiempo. En particular, el secukinumab muestra una inhibición significativa del daño estructural tanto en pacientes con APs no tratados con TNF como TNF-IR (recuadro). Esto también se muestra en la **Tabla 8**. Hasta donde sabemos, el secukinumab es el primer producto biológico que muestra inhibición de la progresión del daño estructural en pacientes con APs que han sido tratados previamente con un antagonista de TNF alfa (por ejemplo, pacientes TNF-IR). El secukinumab también muestra una inhibición significativa del daño estructural en pacientes independientemente del tratamiento con MTX concomitante (**Tabla 9**).

Los pacientes que completaron las radiografías se definieron como aquellos que se sometieron a evaluaciones de rayos X al inicio del estudio, en la Semana 16 o 24 y en la Semana 52. El número de pacientes que completaron las radiografías fue de 175 (86,6%) en el grupo 10 IV→150 SC, 169 (83,7%) en el grupo 10 IV→75 SC y 152 (75,3%) en el grupo placebo. El número de pacientes a los que se aplicó la extrapolación lineal al criterio de valoración de la semana 24 fue de 55 en el grupo de secukinumab 10 IV→150 SC, 40 en el grupo de secukinumab 10 IV→75 SC y 109 en el grupo placebo. Los datos de los pacientes que completaron las radiografías demostraron un efecto terapéutico sostenido con secukinumab hasta 1 año (**Figura 10**). El cambio medio en el mTSS entre las Semanas 24 (incluyendo la extrapolación lineal para los no respondidores) y 52 (**Figura 10B**) para los pacientes de placebo que cambiaron a secukinumab fue de -0,03 en comparación con 0,48 para el periodo de placebo (valor de referencia a la Semana 24 [**Figura 10A**]), lo que indica una inhibición de la progresión de la enfermedad radiográfica con secukinumab (**Figura 10**).

Los datos de los pacientes que completaron las radiografías mostraron que una alta proporción de pacientes con secukinumab no experimentó progresión desde la aleatorización hasta la Semana 24 y desde la Semana 24 hasta la Semana 52. En el grupo de 10 IV→150 SC de secukinumab, el 82,3% de los pacientes no mostraron progresión desde la aleatorización hasta la Semana 24 y el 85,7% de los pacientes no mostraron progresión desde la Semana 24 hasta la Semana 52. Las proporciones de pacientes que no mostraron progresión en el grupo de 10 IV→75 SC secukinumab fueron del 92,3% y del 85,8%, respectivamente. La proporción de pacientes tratados con placebo sin progresión estructural aumentó significativamente del 75,7% (aleatorización a Semana 24) al 86,8% (Semana 24 a Semana 52) después del tratamiento con secukinumab ($P<0,05$).

Los resultados a 1 año del ensayo FUTURE 1 que se presentan aquí demuestran que la terapia anti-IL-17A con secukinumab inhibe la progresión radiográfica de la enfermedad en pacientes con APs. Los beneficios radiográficos del tratamiento observados a las 24 semanas se mantuvieron hasta 1 año y se observaron independientemente del tratamiento anti-TNF previo. También se observaron mejoras en pacientes que recibían

terapia concomitante con metotrexato, así como en pacientes que no habían sido tratados con metotrexato. La progresión del daño estructural articular en los pacientes tratados con placebo se inhibió al cambiar al tratamiento con secukinumab, lo que indica que el tratamiento diferido seguía siendo beneficioso y que no se requiere necesariamente un régimen de carga de secukinumab para lograr este resultado. Además, los análisis exploratorios mostraron que una elevada proporción de pacientes tratados con secukinumab no experimentaron progresión estructural.

Una revisión sistemática reciente resaltó el efecto inhibitor de los bloqueantes del TNF sobre el daño estructural en la APs (Goulabchand et al (2014) Ann Rheum Dis 73:414-9). Sin embargo, el fracaso del tratamiento anti-TNF, la pérdida de eficacia y la intolerancia en algunos pacientes hacen que haya una necesidad urgente insatisfecha de terapias con un mecanismo de acción alternativo (Mease et al (2014) Drugs 74:423-41; Saad et al (2009) Arthritis Res Ther 11:R52; Fagerli et al (2013) Ann Rheum Dis 72:1840-4). En este sentido, los resultados del presente estudio indican que la inhibición selectiva de IL-17A es beneficiosa para los pacientes con APs y puede ofrecer una oportunidad terapéutica adicional.

Tabla 7: Cambio de la puntuación de Sharp total (mTSS) desde la semana 24 a la semana 52 en el estudio F2306 para los pacientes que completaron la radiografía. Cambio desde la semana 24 = cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 52 con casos evaluables menos el cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 24 con extrapolación lineal.

Estadísticas	IV-75mg (N=169)		IV-150mg (N=175)		AIN agrupada (N=344)		Placebo (N=152)	
	Cambio de BL	Cambio de W24	Cambio de BL	Cambio de W24	Cambio de BL	Cambio de W24	Cambio de BL	Cambio de W24
n	169	169	175	175	344	344	152	152
Media (SD)	0.00 (1.627)	0.20 (1.001)	0.12 (1.151)	0.23 (2.412)	0.06 (1.404)	0.21 (1.855)	0.48 (2.528)	-0.03 (1.615)
Min	-5.0	-3.0	-6.0	-3.0	-6.0	-3.0	-3.3	-11.8
Mediana	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Max	15.0	7.0	4.6	28.5	15.0	28.5	24.0	6.0

Tabla 8: Puntuación de sharp total (mTSS) en la semana 24 según el estado del TNF alfa.

Uso concomitante	Grupo de tratamiento	n	Cambio medio	Estimación (frente a placebo)	Valores P
TNF-IR	IV-75 mg (N = 60)	53	0.21	-0.35	0.2202
	IV-150 mg (N = 59)	50	0.10	-0.64	0.0165
	AIN457 Agrupado (N = 119)	103	0.16	-0.47	0.0494
	Placebo (N = 59)	50	0.58		
sin tratamiento con TNF	IV-75 mg (N = 142)	128	-0.06	-0.62	0.0283
	IV-150 mg (N = 143)	135	0.15	-0.42	0.1084
	AIN457 Agrupado (N = 285)	263	0.05	-0.51	0.0459
	Placebo (N = 143)	129	0.57		

Tabla 9: Puntuación de sharp total (mTSS) en la semana 24 por MTX concomitante

Uso concomitante	Grupo de tratamiento	n	Cambio medio	Estimación	Valores P
MTX=Sí	IV-75 mg (N = 122)	105	-0.07	-0.58	0.0210
	IV-150 mg (N = 121)	111	0.14	-0.39	0.0749
	AIN457 Agrupado (N = 243)	216	0.04	-0.47	0.0113
	Placebo (N = 125)	114	0.57		
MTX=No	IV-75 mg (N = 80)	76	0.14	-0.44	0.2955
	IV-150 mg (N = 81)	74	0.12	-0.58	0.1540
	AIN457 Agrupado (N = 161)	150	0.13	-0.53	0.1916
	Placebo (N = 77)	65	0.58		

Ejemplo 5: Ensayo clínico CAIN457F2312 (FUTURE 2): Secukinumab mejora la APs activa en un estudio de fase 3 aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo usando un régimen de dosificación subcutánea: Resultados de la semana 24

El objetivo era evaluar la eficacia y la seguridad de la dosificación s.c. de carga y mantenimiento con secukinumab en FUTURE 2 (NCT01752634), un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

(PBO) en pacientes con APs activa.

Se asignaron aleatoriamente 397 adultos con APs activa a secukinumab s.c. (300, 150 o 75 mg) o PBO al inicio del estudio (Semana 0), Semana 1, 2, 3, 4 y posteriormente cada 4 semanas. La aleatorización se estratificó en función de la exposición previa a terapia anti-TNF. El criterio de valoración principal fue la respuesta ACR20 en la semana 24. Los criterios de valoración secundarios incluyeron PASI 75/90, puntuación de la actividad de la enfermedad 28 mediante proteína C reactiva (DAS28-CRP), resumen de los componentes físicos del formulario corto 36 (SF-36 PCS), cuestionario de evaluación de la salud-índice de discapacidad (HAQ-DI), ACR50, dactilitis y entesitis. Los criterios de valoración primarios y secundarios se incluyeron en un análisis de pruebas jerárquicas para ajustar la multiplicidad.

En la semana 24, las respuestas ACR20 fueron significativamente mayores con secukinumab 300, 150 y 75 mg que con PBO: 54,0%, 51,0% y 29,3% frente a 15,3%, respectivamente ($P < 0,0001$ para secukinumab 300 y 150 mg; $P < 0,05$ para 75 mg frente a PBO). Secukinumab 300 y 150 mg también mejoraron los criterios de valoración secundarios, incluyendo mejoras significativas en las puntuaciones PASI 75/90 y DAS-28 CRP frente a PBO (**Tabla 10**). Las tasas ajustadas por exposición de eventos adversos emergentes del tratamiento (exposición máxima a secukinumab: 372 días) fueron de 222,2 y 309,3 casos por 100 pt-año entre los sujetos tratados con secukinumab (agrupados) y con placebo, respectivamente. Las tasas respectivas de EA graves fueron de 7,8 y 8,8.

Secukinumab 300 y 150 mg s.c. demostraron mejoras clínicamente significativas en los signos y síntomas de la APs. El perfil de seguridad de secukinumab fue consistente con el comunicado previamente.

Tabla 10. Resumen de los resultados de eficacia seleccionados de FUTURE 2 a las 24 semanas

Datos de 24 semanas	Secukinumab 300 mg s.c.	Secukinumab 150 mg s.c.	Secukinumab 75 mg s.c.	PBO
ACR20 (% respondedores)	54.0*	51.0*	29.3‡	15.3
ACR50 (% respondedores)	35.0§	35.0	18.2	7.1
PASI 75 (% respondedores)	63.4*	48.3§	28.0	16.3
PASI90 (% respondedores)	48.8†	32.8§	12.0	9.3
DAS28-CRP, cambio medio de LS desde el valor de referencia	-1.61§	-1.58§	-1.12	-0.96
"Dactilitis (resolución de, %)	46.8			14.8
ªEntesitis (resolución de, %)	40.4			21.5
*P < 0,0001; †P < 0,001; §P < 0,01; ‡P < 0,05 vs PBO; valores P ajustados por multiplicidad. ªDatos de pacientes con dactilitis (n = 138) y entesitis (n = 253) al inicio del estudio. LS. Mínimos cuadrados.				

REIVINDICACIONES

- 5 1. Secukinumab para su uso en la inhibición de la progresión del daño estructural en la artritis psoriásica, que comprende administrar por vía subcutánea a un paciente una dosis de 150 mg o 300 mg de secukinumab mensualmente, en donde la inhibición de la progresión del daño estructural se mide por la puntuación total modificada de Sharp (mTSS) de la artritis psoriásica de van der Heijde.
- 10 2. El secukinumab para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cambio con respecto al valor de referencia en mTSS es de $\leq 0,5$.
3. El secukinumab para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el secukinumab se administra en combinación con metotrexato.
- 15 4. El secukinumab para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el secukinumab se administra en combinación con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID).
- 20 5. El secukinumab para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el NSAID se selecciona del grupo que consiste en un derivado del ácido propiónico, derivado del ácido acético, derivado del ácido enólico, derivado del ácido fenámico, inhibidor de Cox, lumiracoxib, ibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, indometacina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, nabumetona, aspirina, naproxeno, valdecoxib, etoricoxib, rofecoxib, acetominofeno, celecoxib, diclofenaco, tramadol, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam, ácido mefanámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, tolfenámico, parecoxib y firocoxib.

Figura 1.

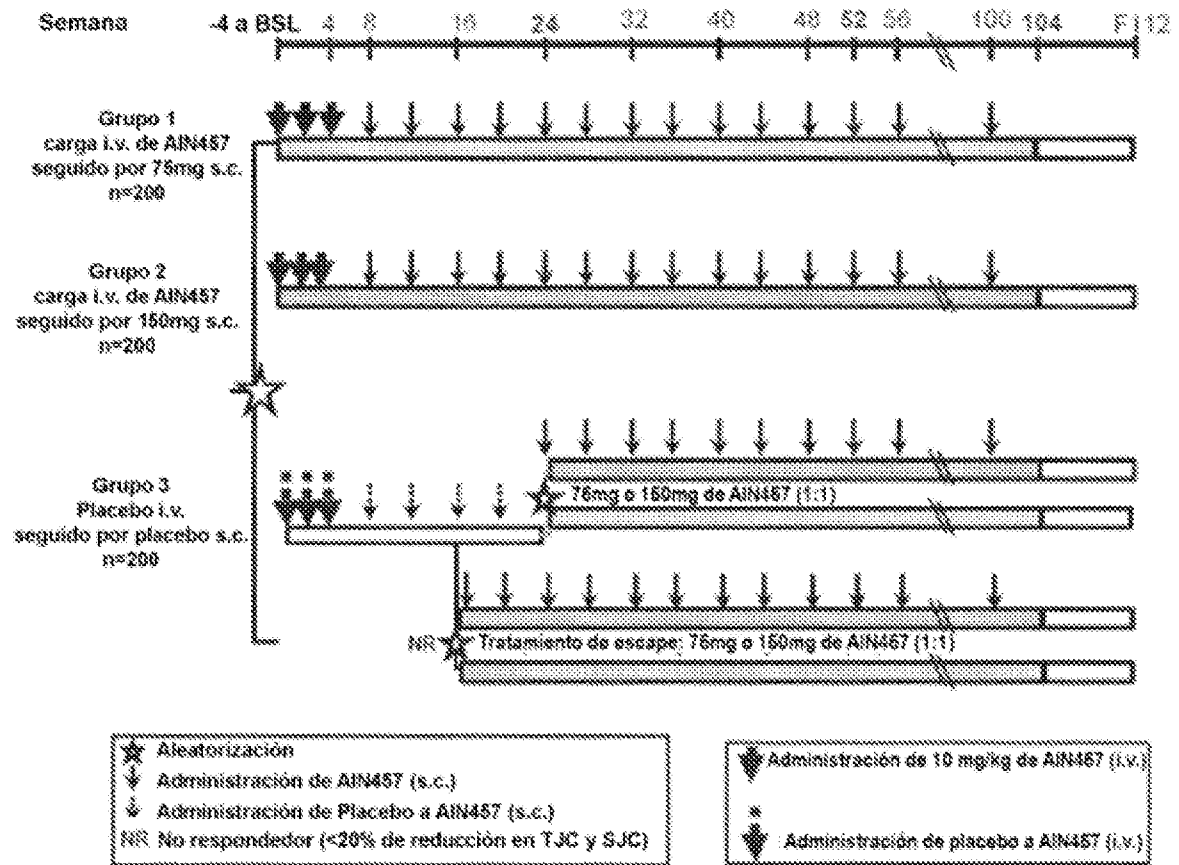
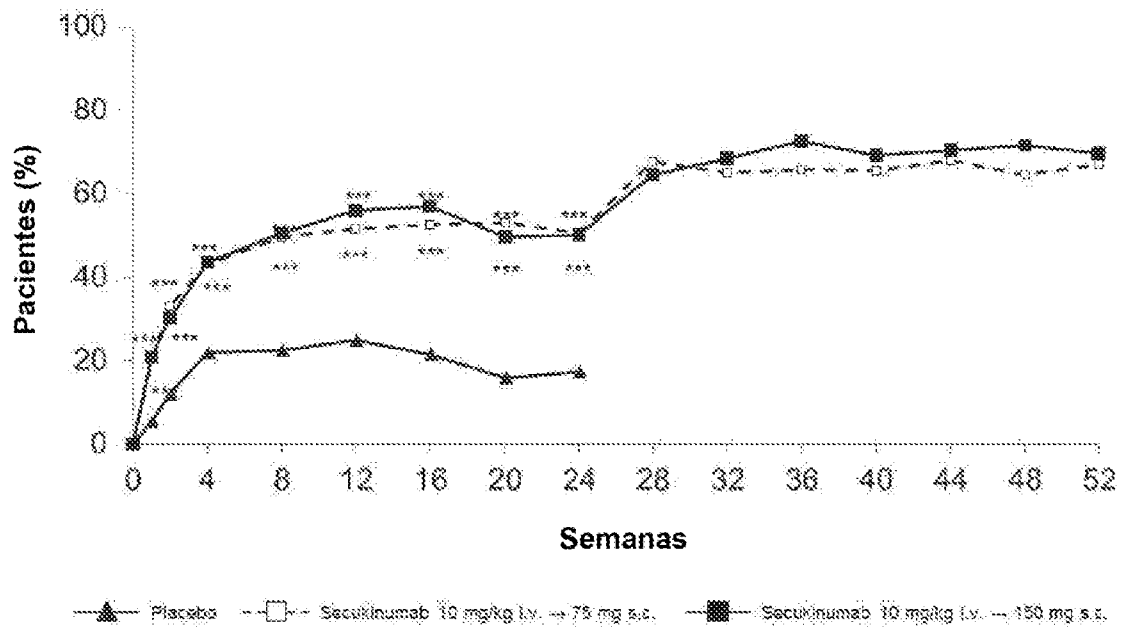
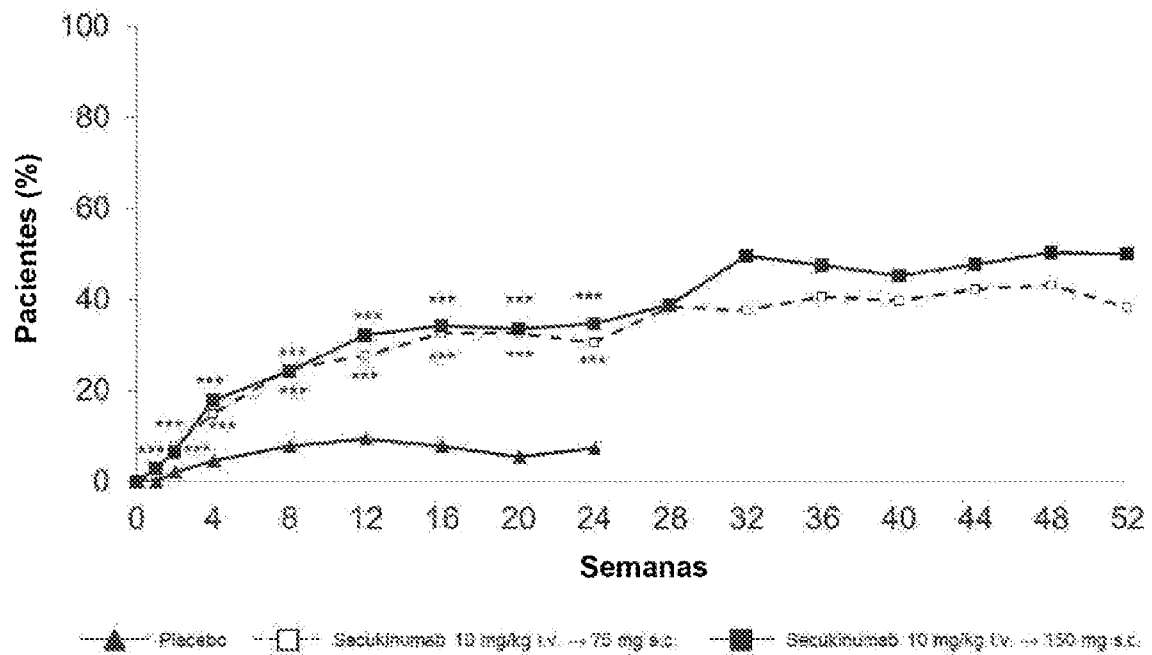


Figura 2.

A



B



c

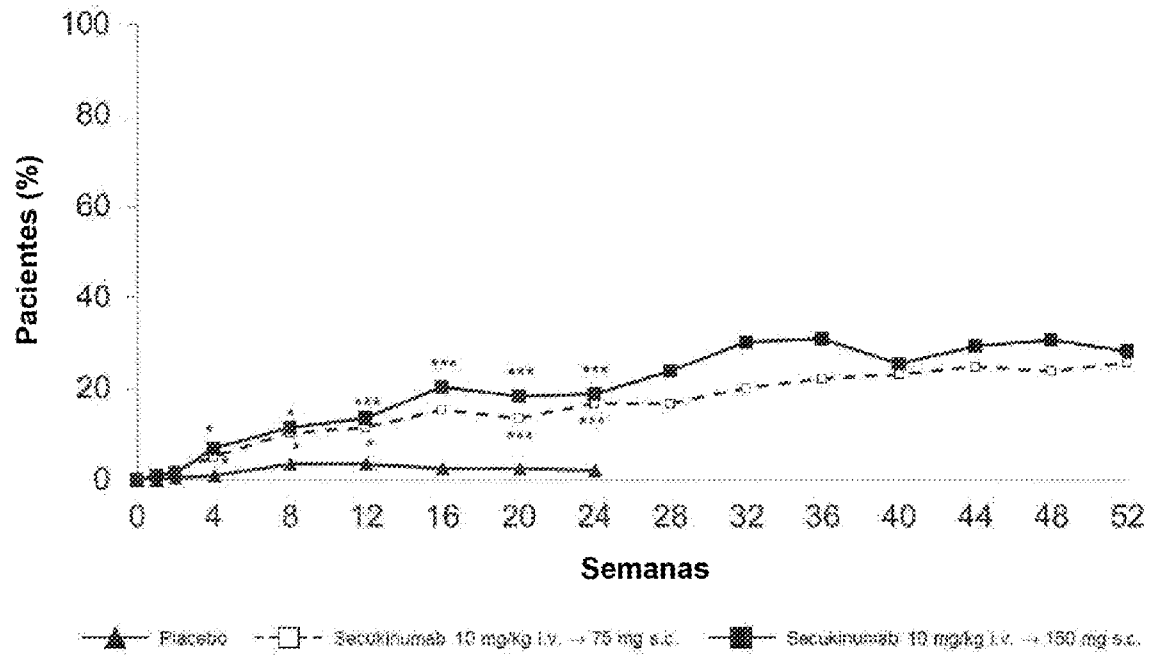
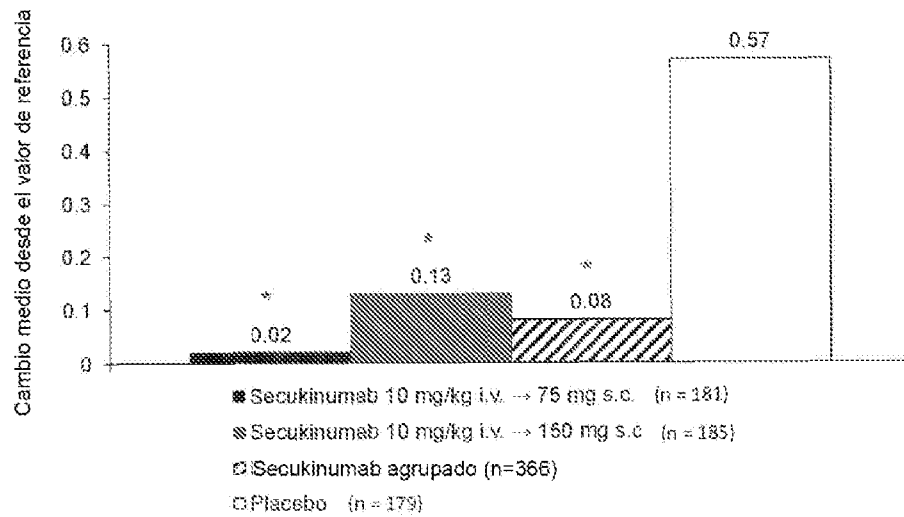


Figura 3.

A



B

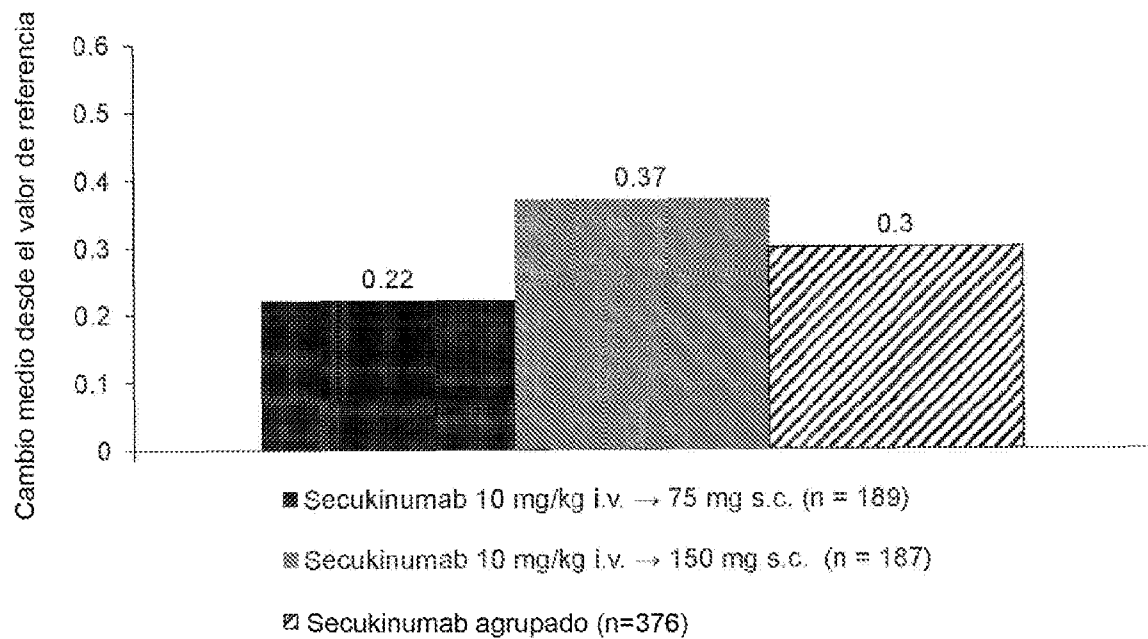
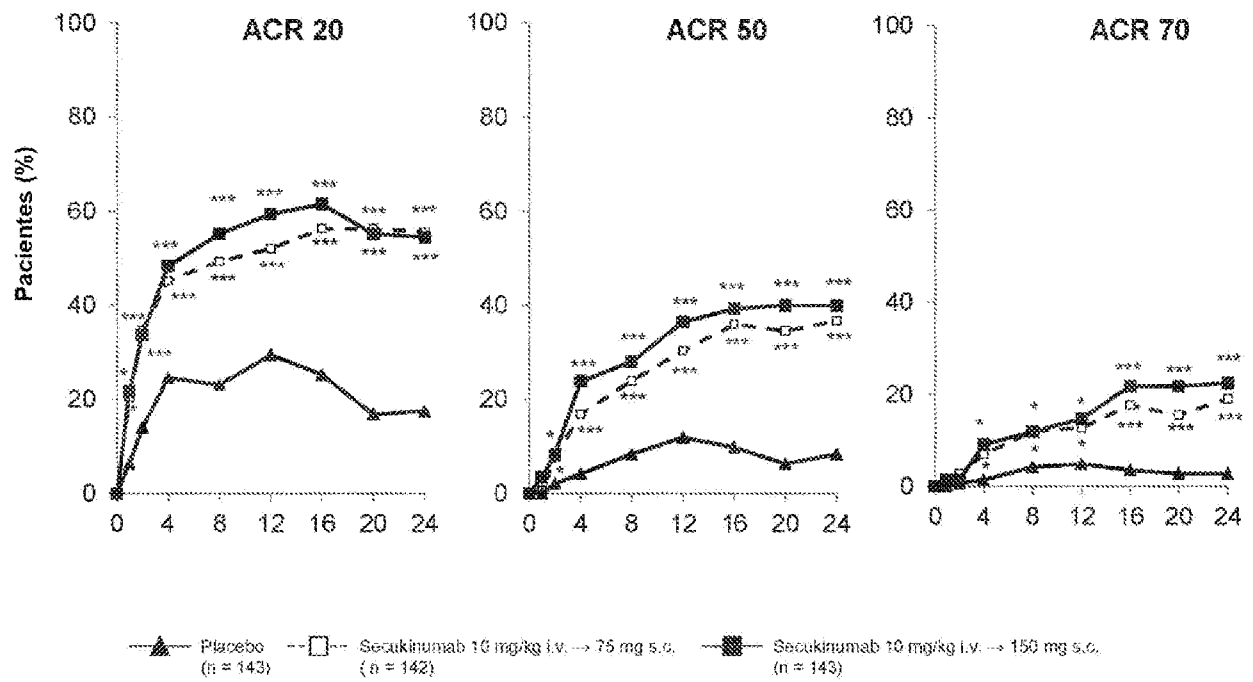


Figura 4.

A



B

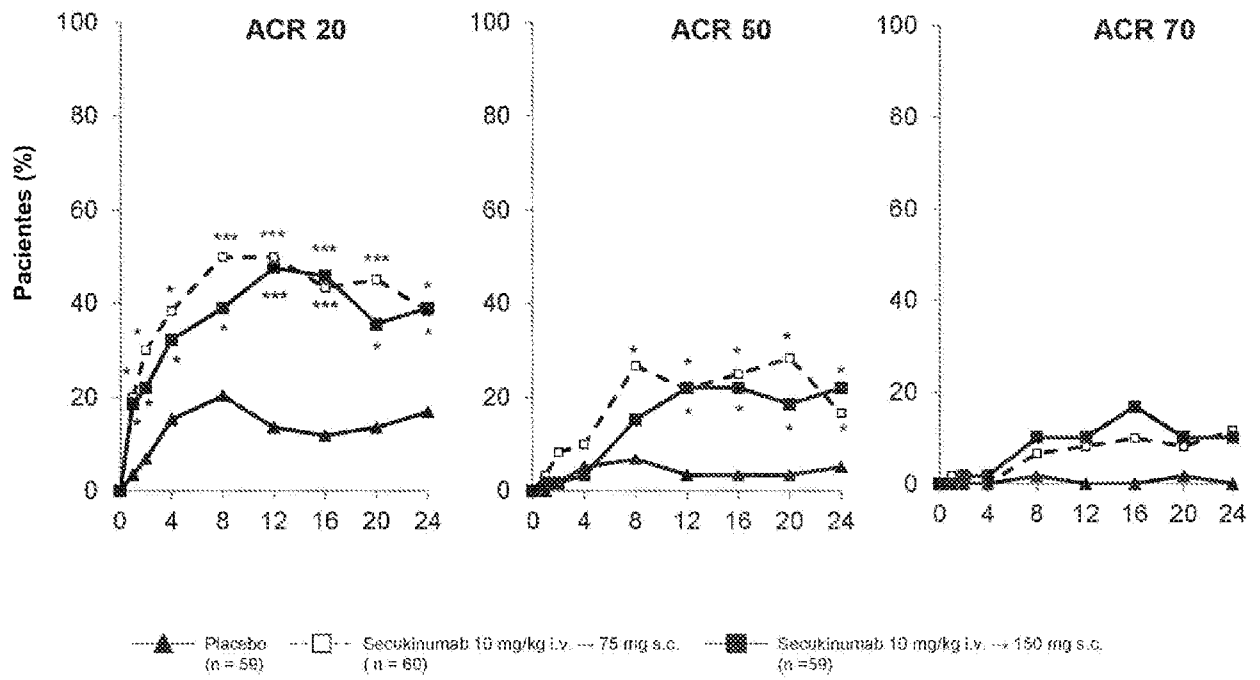
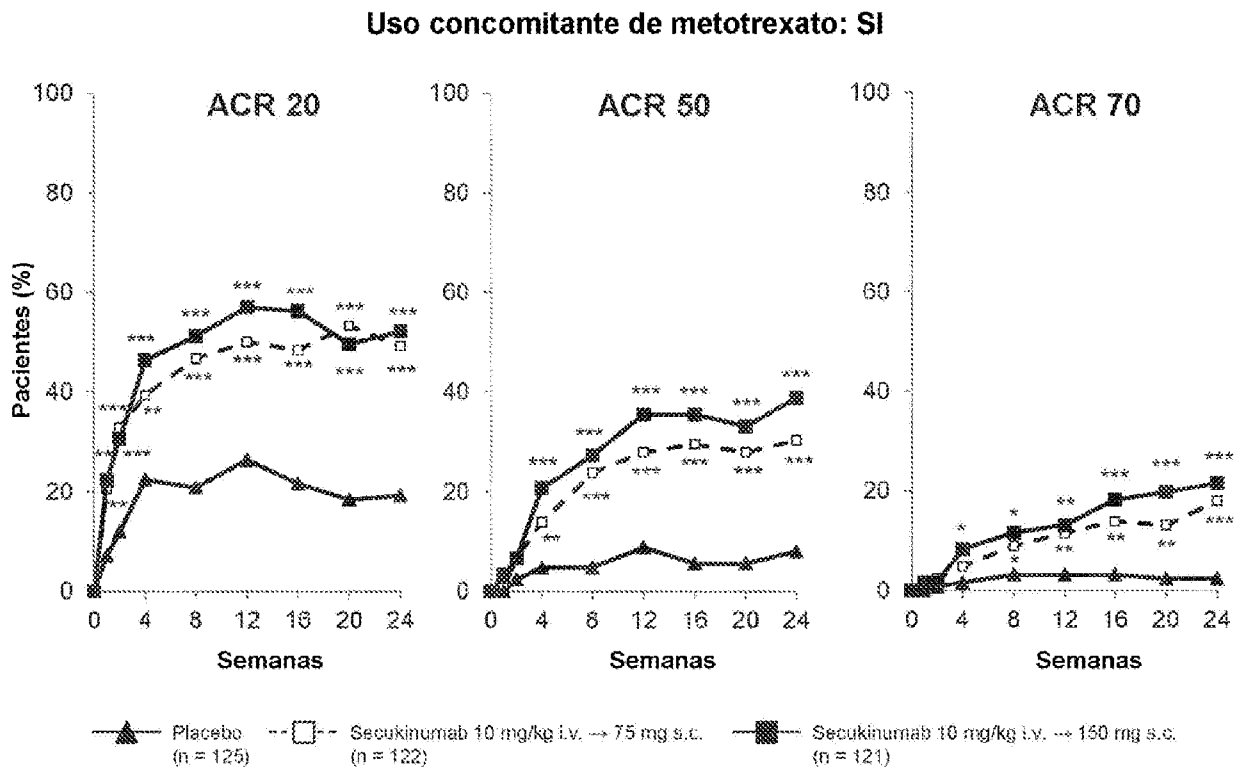


Figura 5

A



8

Uso concomitante de metotrexato: NO

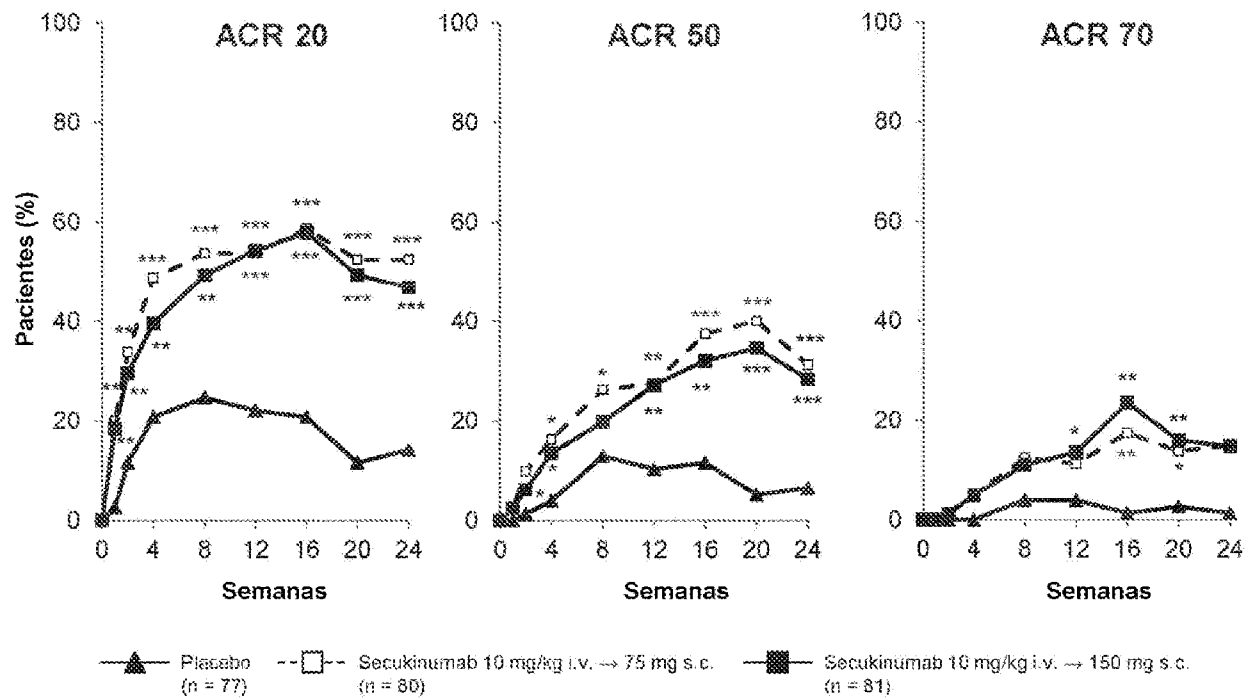


Figura 6.

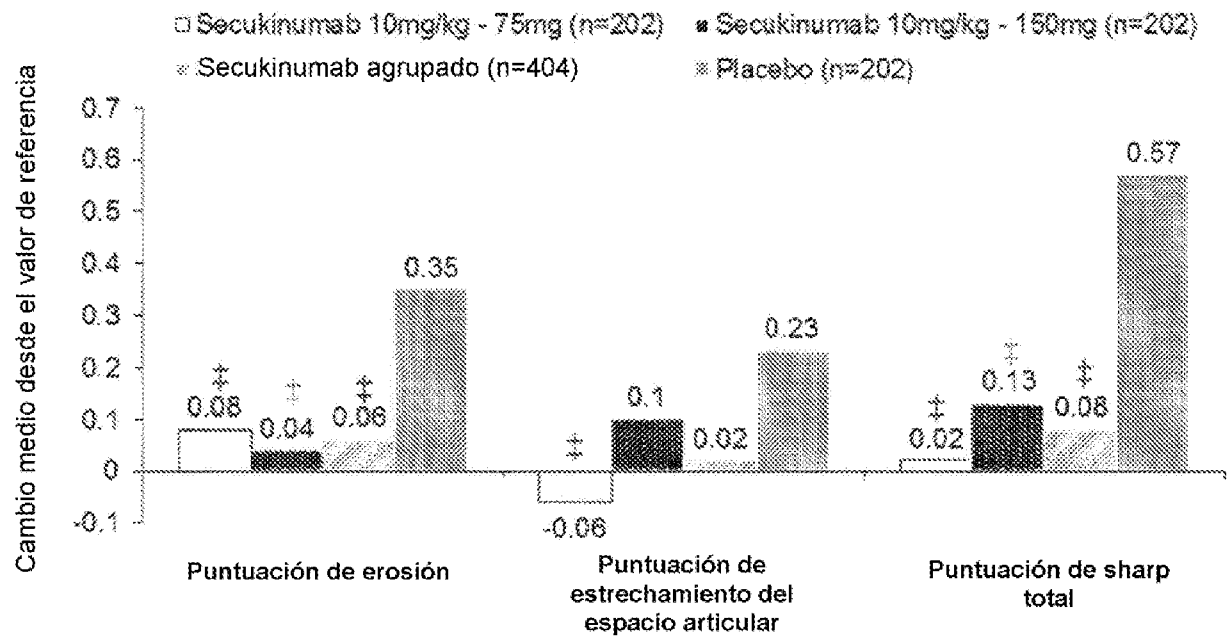


Figura 7. Gráfico de distribución acumulativa para la puntuación vdH-S total de 24 semanas

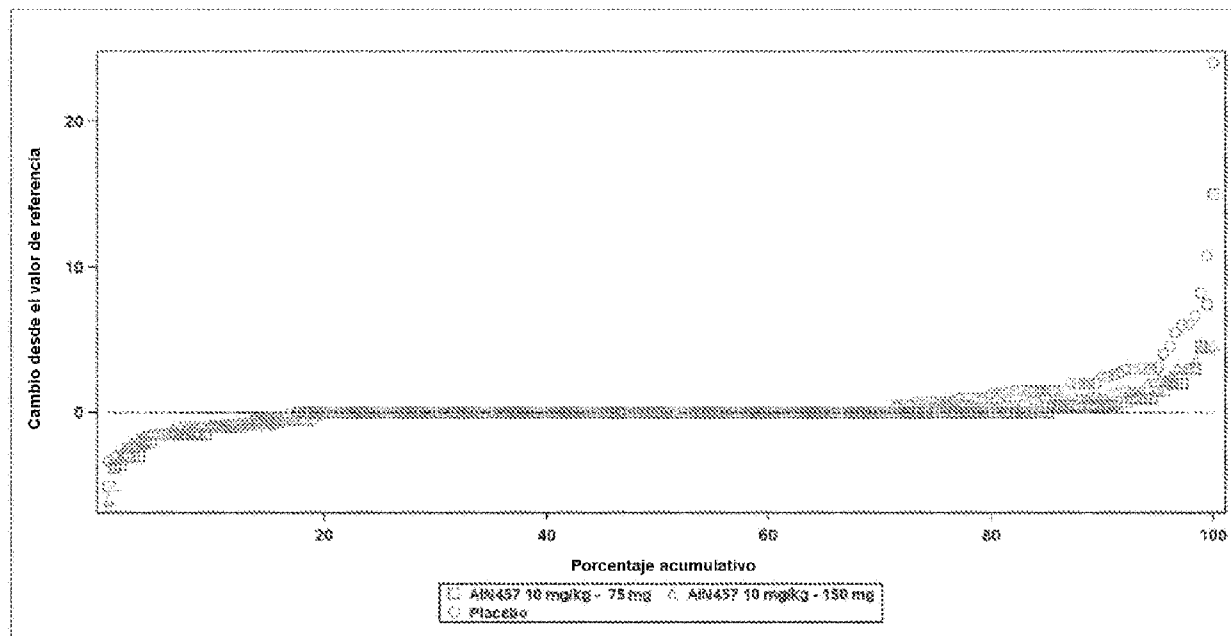


Figura 8.

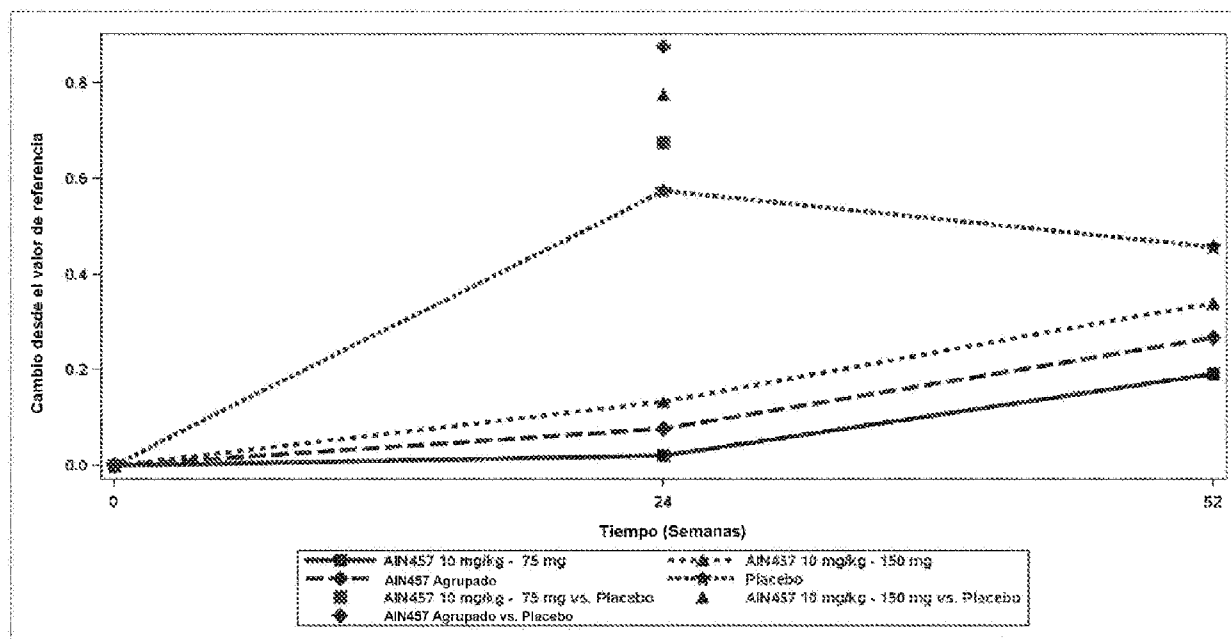


Figura 9

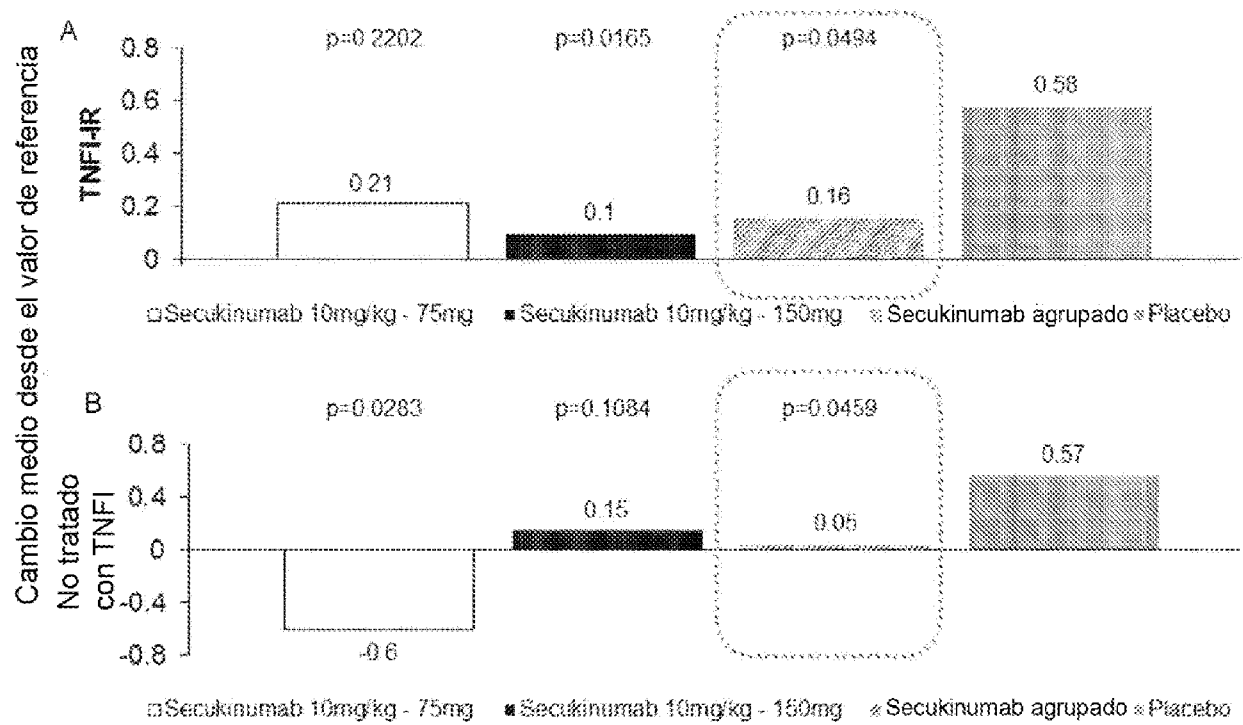


Figura 10

