

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 809**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2019** **PCT/US2019/024633**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2019** **WO19191464**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2019** **E 19722256 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2024** **EP 3773715**

54 Título: **Mirikizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa**

30 Prioridad:

30.03.2018 US 201862650314 P

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

24.10.2024

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

CANAVAN, JAMES BENEDICT;
FRIEDRICH, STUART WILLIAM;
KRUEGER, KATHRYN ANN;
MILCH, CATHERINE y
TUTTLE, JAY LAWRENCE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 983 809 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

Mirikizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa

La presente invención se refiere a mirikizumab para su uso en procedimientos de tratamiento de la colitis ulcerosa.

- 5 La colitis ulcerosa (UC) es una enfermedad crónica de causa desconocida que se caracteriza por la inflamación del colon. Los pacientes presentan brotes intermitentes de la enfermedad intercalados con periodos de remisión; los síntomas principales son sangre en las heces, diarrea y dolor abdominal, que reducen la calidad de vida en general. Muchos pacientes con UC experimentan un curso clínico grave: aproximadamente el 30 % requiere colectomía en los 10 años siguientes al diagnóstico (Ordás et al., Lancet, Vol. 380, No. 9853, pp1606-1619, 2012). El objetivo del tratamiento en la UC es la inducción y el mantenimiento de la remisión (incluida la remisión sin esteroides). Los medicamentos convencionales utilizados para el tratamiento de la UC incluyen el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), los esteroides y los fármacos inmunosupresores tales como la azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (6-MP). Sin embargo, hasta un 40 % de los pacientes con UC no responden o mantienen una respuesta a los medicamentos convencionales y requieren un tratamiento farmacológico secundario o una colectomía (Burger D et al., Gastroenterology, vol. 140, No. 6, pp1827-1837, 2011). En consecuencia, se han estudiado diversos productos biológicos dirigidos a rutas inmunológicas específicas como posibles terapias para la UC. Los anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α) y, más recientemente, el vedolizumab, un antagonista del receptor de la integrina, han sido aprobados por la Food and Drug Administration y por la Agencia Europea del Medicamento.
- 10 20 La interleucina-23 (IL-23), miembro de la familia de citocinas de la interleucina-12 (IL-12), es una proteína heterodimérica compuesta por dos subunidades: la subunidad p40, que es compartida por la IL-12, y la subunidad p19, que es específica de la IL-23. La IL-23 es producida por las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas y los macrófagos, y participa de forma crítica en el mantenimiento y la amplificación de los linfocitos T colaboradores 17 (Th17). La estimulación de estas células con IL-23 induce una firma inflamatoria única que incluye interleucina-17A, interleucina-17F, interleucina-6, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, factor α de necrosis tumoral, ligando de quimiocinas 20, ligando de quimiocinas 22 y receptor de IL-23. Además de las células Th17, muchas células inmunitarias innatas responden a la IL-23 y son importantes tanto en la resistencia a las infecciones como en la mediación de la patología en muchas enfermedades autoinmunes/inflamatorias, incluidas la UC y la enfermedad de Crohn (CD). Varias empresas están trabajando en el tratamiento de un número de enfermedades con terapias dirigidas a la IL-23. El primer producto biológico de este tipo que demostró beneficios clínicos en las enfermedades autoinmunes fue el ustekinumab, un anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica y la CD. Ustekinumab se une a la subunidad p40 común de la IL-12 y la IL-23; por lo tanto, se dirige a ambas citocinas, en lugar de a la IL-23 específicamente. El bloqueo de la ruta de la IL-12 puede impedir el bloqueo del desarrollo de las células Th17 inducido por el interferón de las células Th1, limitando de esta manera potencialmente la actividad clínica de los anticuerpos dirigidos contra la p40. Los agentes dirigidos específicamente a la subunidad p19 de la IL-23 han demostrado actividad clínica en la psoriasis y la CD (Kopp T et al., Nature, volumen 521, No. 7551, páginas 222-226, 2015; Sands BE et al., Journal of Crohn's and Colitis, volumen 9, suplemento número 1, ppS15-S16, 2015).
- 30 40 Se cree que la ruta IL-23/Th17 desempeña un papel en la UC (El-Bassat H et al, Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis, Vol. 5, No. 5, 100191, 2014). No obstante, aún no se ha llevado a cabo la evaluación clínica de un tratamiento dirigido a la IL-23 en la UC y siguen siendo necesarias opciones terapéuticas para la colitis ulcerosa que conduzcan a resultados favorables para los pacientes, por ejemplo, en términos de eficacia, seguridad y/o tolerabilidad del tratamiento. En particular, sigue existiendo la necesidad de opciones de tratamiento en forma de régimen de dosificación que proporcionen una eficacia óptima.
- 45

También se mencionan los siguientes documentos:

- Alloca et al (2018) Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 32-33: 1-2 que se refiere a la evolución de las estrategias y los objetivos del tratamiento de la colitis ulcerosa;
 - US 2017/002060 A1 que se refiere a polinucleótidos para la producción *in vivo* de anticuerpos;
 - 50 • US 2012/282269 A1 que se refiere a anticuerpos anti-IL-23;
 - WO 2010/062663 A1 que se refiere a biomarcadores de enfermedad inflamatoria intestinal y procedimientos de tratamiento relacionados; y
 - US 2007/0009526 A1 que se refiere a anticuerpos anti-IL-23, composiciones, procedimientos y usos.
- La referencia en la presente memoria a procedimientos de tratamiento indica que la presente invención proporciona mirikizumab para su uso en tales procedimientos.
- 55

De acuerdo con lo anterior, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona mirikizumab para su uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa (UC) de moderada a grave, en el que el tratamiento comprende:

- 5 a) administrar al paciente tres dosis de inducción de mirikizumab a intervalos de 4 semanas, en las que cada dosis de inducción comprende 300 mg de mirikizumab, y en las que cada dosis de inducción se administra mediante infusión intravenosa; y
- b) administrar múltiples dosis de mantenimiento de mirikizumab al paciente mediante inyección subcutánea, en la que la primera dosis de mantenimiento se administra entre 2 y 8 semanas después de la administración de la última dosis de inducción, en la que la dosis de mantenimiento comprende 200 mg de mirikizumab.

- 10 El procedimiento de la presente invención comprende la administración de al menos tres dosis de inducción del anticuerpo anti-IL-23p19 mirikizumab a un paciente que lo necesite en un periodo de inducción para inducir un efecto terapéutico deseado, siendo el efecto terapéutico deseado remisión clínica, respuesta clínica, remisión endoscópica, curación endoscópica y/o remisión sintomática. Si el paciente consigue un efecto terapéutico deseado al final del periodo de inducción, se le administran posteriormente múltiples dosis de
- 15 mantenimiento para mantener al menos uno de los efectos terapéuticos obtenidos durante el periodo de inducción, siendo el(los) efecto(s) terapéutico(s) la remisión clínica, la respuesta clínica, la remisión endoscópica, la curación endoscópica y/o la remisión sintomática.

- No existe una duración máxima del periodo de inducción, pero por lo general es de 12 semanas, siendo el final del periodo de inducción una evaluación al final de la inducción que por lo general ocurre 4 u 8 semanas después de que se haya administrado la última dosis de inducción. Por ejemplo, un periodo de inducción de 12
- 20 semanas puede comprender la administración de dosis de inducción en la semana 0, semana 4 y semana 8 y una evaluación al final de la inducción en la semana 12.

En la presente invención, la colitis ulcerosa es de moderada a grave.

- 25 En otra realización de la presente invención, el paciente no ha recibido tratamiento biológico previo. En una realización alternativa de la presente invención, el paciente tiene experiencia en tratamiento biológico. En otra realización alternativa de la presente invención, el paciente con tratamiento biológico fallido o con tratamiento convencional fallido.

Preferentemente, la primera dosis de mantenimiento se administra entre 4 y 6 semanas después de la administración de la última dosis de inducción.

- 30 Más preferentemente, la primera dosis de mantenimiento se administra 4 semanas después de la administración de la última dosis de inducción.

Aún más preferentemente, la(s) dosis(s) de mantenimiento posterior(s) se administra(n) a intervalo(s) de 4, 8 o 12 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento.

Las al menos tres dosis de inducción comprenden cada una 300 mg de mirikizumab.

- 35 Se administran al menos tres dosis de inducción a intervalos de 4 semanas mediante infusión intravenosa.

- En incluso una realización adicional de la presente invención, si el paciente no ha logrado una respuesta clínica 4-12 semanas después de la administración de la última dosis de inducción, se administra al paciente una, dos o tres dosis de inducción prolongada del anticuerpo anti-IL-23p19, en la que la primera dosis de mantenimiento de mirikizumab se administra al paciente si éste ha logrado una respuesta clínica 4-12 semanas después de la
- 40 administración de la última dosis de inducción prolongada, y en la que la respuesta clínica se define como el logro de una disminución en la subpuntuación de 9 puntos de la Puntuación de Mayo Modificada (MMS) de ≥ 2 puntos y $\geq 30-35\%$ con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación de hemorragia rectal (RB) de ≥ 1 o una subpuntuación de RB de 0 o 1.

- Esta realización de la presente invención proporciona mirikizumab para su uso en el procedimiento, en el que
- 45 el procedimiento comprende la administración de una, dos o tres dosis de inducción adicionales -denominadas "dosis de inducción prolongada" para distinguirlas de la dosis de inducción inicial- si el paciente no consigue una respuesta clínica al final del periodo de inducción inicial. La dosis y los intervalos de dosificación durante el periodo de inducción prolongado por lo general son los mismos que durante el periodo de inducción inicial, pero pueden modificarse si el profesional sanitario encargado tiene motivos para creer que el paciente puede beneficiarse de cambios como un aumento de la dosis de mirikizumab o una dosificación más frecuente. Si el
- 50 paciente logra una respuesta clínica al final del periodo de inducción prolongado, se administran múltiples dosis de mantenimiento de mirikizumab para mantener la respuesta clínica u otro(s) efecto(s) terapéutico(s) deseado(s), tal como la remisión clínica, la remisión endoscópica, la curación endoscópica y/o la remisión sintomática.

- La primera dosis de mantenimiento se administra entre 2 y 8 semanas después de administrar al paciente la última dosis de inducción prolongada. El periodo de 2-8 semanas tiene en cuenta la variación en el periodo entre la administración de la última dosis de inducción prolongada y el final de la evaluación de la inducción prolongada. La variación puede deberse a la variación de la frecuencia de dosificación en el periodo de inducción prolongado. Por ejemplo, la frecuencia de dosificación en el periodo de inducción prolongada es cada 4 semanas y la evaluación al final de la inducción prolongada ocurre 4 semanas después de la administración de la última dosis de inducción prolongada. Si el paciente ha logrado una respuesta clínica, la primera dosis de mantenimiento puede administrarse en la visita de evaluación al final de la inducción (es decir, 4 semanas después de la administración de la última dosis de inducción prolongada) o puede administrarse en una visita posterior programada para poco después. Alternativamente, la frecuencia de dosificación en el periodo de inducción prolongada es cada 8 semanas y la evaluación al final de la inducción prolongada ocurre 8 semanas después de la administración de la última dosis de inducción prolongada. Si el paciente ha logrado una respuesta clínica, la primera dosis de mantenimiento puede administrarse en la visita de evaluación al final de la inducción (es decir, 8 semanas después de la administración de la última dosis de inducción prolongada) o puede administrarse en una visita posterior programada para poco después.
- En incluso una realización adicional de la presente invención, se administran al paciente la una, dos o tres dosis de inducción prolongada si el paciente no ha logrado una respuesta clínica 4 semanas después de la administración de la última dosis de inducción.
- En o incluso una realización adicional de la presente invención, se administran dos o tres dosis de inducción prolongada a intervalos de 4 semanas.
- En una realización preferida de la presente invención, se administran tres dosis de inducción prolongada a intervalos de 4 semanas.
- En incluso una realización adicional de la presente invención, una, dos o tres dosis de inducción extendida comprenden 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg o 600 mg del anticuerpo anti-IL-23p19.
- En una realización preferida de la presente invención, la una, dos o tres dosis de inducción extendida comprenden 300 mg de un anticuerpo anti-IL-23p19.
- En incluso una realización adicional de la presente invención, la(s) dosis(s) de inducción prolongada se administran por infusión intravenosa.
- Las dosis múltiples de mantenimiento comprenden 200 mg de mirikizumab.
- Se administran múltiples dosis de mantenimiento a un paciente y en el que la primera dosis de mantenimiento se administra de 2 a 8 semanas después de que se administre la última dosis de inducción o la última dosis de inducción prolongada.
- Preferentemente, la primera dosis de mantenimiento se administra de 4 a 6 semanas después de la administración de la última dosis de inducción o de la última dosis de inducción prolongada.
- Como alternativa preferible, la primera dosis de mantenimiento se administra 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas u 8 semanas después de la administración de la última dosis de inducción o de la última dosis de inducción prolongada.
- Aún más preferentemente, la primera dosis de mantenimiento se administra 4 semanas después de la administración de la última dosis de inducción o de la última dosis de inducción prolongada.
- En incluso una realización adicional del procedimiento de la presente invención, se administran dosis de mantenimiento posterior(es) a intervalos de 4, 8 o 12 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento.
- Preferentemente, la(s) dosis de mantenimiento posterior(es) se administra(n) a intervalos de 4 semanas.
- Como alternativa, preferentemente se administran dosis de mantenimiento posterior(es) en intervalos de 8 semanas.
- Como alternativa, preferentemente se administra(n) otra(s) dosis de mantenimiento a intervalos de 12 semanas.
- Las dosis de mantenimiento se administran mediante inyección subcutánea.
- En incluso una realización adicional de la presente invención, si el paciente desarrolla una pérdida de respuesta durante el periodo de mantenimiento, se administran al paciente una, dos o tres dosis de rescate de un anticuerpo anti-IL-23p19, en las que se administran al paciente una o más dosis de mantenimiento adicionales de mirikizumab si el paciente alcanza una respuesta clínica 4-12 semanas después de la administración de la última dosis de rescate, en la que la pérdida de respuesta se define como: (a) aumento $>_2$ puntos con respecto

al valor basal en las puntuaciones combinadas de frecuencia de deposiciones (SF) y hemorragia rectal (RB) (b) puntuación combinada de SF y RB de ≥ 4 , en 2 visitas consecutivas con ≥ 7 días de diferencia con confirmación de pruebas de *Clostridium difficile* negativas y (c) subpuntuación endoscópica (ES) de 2 o 3, y en la que la respuesta clínica se define como el logro de una disminución en la subpuntuación de 9 puntos de la Puntuación Mayo modificada (MMS) de ≥ 2 puntos y ≥ 30 -35 % con respecto al valor inicial, con una disminución de la subpuntuación de la hemorragia rectal (RB) de ≥ 1 o una subpuntuación RB de 0 o 1.

Esta realización de la presente invención comprende la administración de una, dos o tres dosis de rescate de un anticuerpo anti-IL-23p19 si el paciente desarrolla una pérdida de respuesta durante el periodo de mantenimiento. La dosis de rescate es una dosis de un anticuerpo anti-IL-23p 19 administrada a un paciente para volver a inducir/lograr el efecto terapéutico conseguido al final del periodo de inducción, siendo el efecto terapéutico la remisión clínica, la respuesta clínica, la remisión endoscópica, la curación endoscópica y/o la remisión sintomática. La dosis de rescate y los intervalos de dosificación durante el periodo de dosificación de rescate por lo general son los mismos que la dosis y los intervalos de dosificación durante el periodo de inducción inicial, pero pueden modificarse si el profesional sanitario que atiende al paciente tiene motivos para creer que éste puede beneficiarse de cambios tal como un aumento de la dosis de un anticuerpo anti-IL-23p19 o una dosificación más frecuente.

Si el paciente logra una respuesta clínica al final del periodo de dosificación de rescate, se reinicia la terapia de mantenimiento y se administra al paciente una o más dosis de mantenimiento adicional(es) de mirikizumab. Estas dosis de mantenimiento se denominan "dosis de mantenimiento adicionales" para identificarlas como las dosis de mantenimiento que se administran cuando se reinicia la terapia de mantenimiento. La dosis de mantenimiento adicional es una dosis de mirikizumab administrada a un paciente para mantener o continuar una respuesta clínica u otro(s) efecto(s) terapéutico(s) deseado(s), tal como la remisión clínica, la remisión endoscópica, la curación endoscópica y/o la remisión sintomática que se consigue tras la administración de la(s) dosis de rescate durante el periodo de rescate. La(s) dosis de mantenimiento adicional(es) y los intervalos de dosificación durante el tratamiento de mantenimiento reiniciado por lo general son los mismos que la(s) dosis de mantenimiento y los intervalos de dosificación durante el periodo de mantenimiento inicial, pero pueden modificarse si el profesional sanitario que atiende al paciente tiene motivos para creer que éste puede beneficiarse de cambios tales como un aumento de la dosis de un anticuerpo anti-IL-23p19 o una dosificación más frecuente.

La primera dosis adicional de mantenimiento se administra entre 4 y 12 semanas después de administrar al paciente la última dosis de rescate. El periodo de 4-12 semanas tiene en cuenta la variación en el periodo entre la administración de la última dosis de rescate y la evaluación al final del rescate. La variación puede deberse a la variación de la frecuencia de dosificación en el periodo de rescate. Por ejemplo, la frecuencia de dosificación en el periodo de rescate es cada 4 semanas y la evaluación al final de la inducción prolongada ocurre 4 semanas después de la administración de la última dosis de inducción prolongada. Si el paciente ha logrado una respuesta clínica, la primera dosis adicional de mantenimiento puede administrarse en la visita de evaluación del fin de rescate (es decir, 4 semanas después de la administración de la última dosis de rescate) o puede administrarse en una visita posterior programada para poco después. Alternativamente, la frecuencia de dosificación en el periodo de rescate es cada 8 semanas y la evaluación al final del periodo de rescate ocurre 8 semanas después de la administración de la última dosis de rescate. Si el paciente ha logrado una respuesta clínica, la primera dosis adicional de mantenimiento puede administrarse en la visita de evaluación al final de la inducción (es decir, 8 semanas después de la administración de la última dosis de rescate) o puede administrarse en una visita posterior programada para poco después.

En incluso una realización adicional de la presente invención, se administran dos o tres dosis de rescate a intervalos de 4 semanas.

En una realización preferida de la presente invención, se administran tres dosis de rescate a intervalos de 4 semanas.

En incluso una realización adicional de la presente invención, la(s) dosis(s) de rescate comprenden 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg o 600 mg de un anticuerpo anti-IL-23p19.

Preferentemente, la(s) dosis(s) de rescate comprenden 300 mg de un anticuerpo anti-IL-23p19. En incluso una realización adicional del procedimiento de la presente invención, la(s) dosis(s) de rescate se administran por infusión intravenosa.

La(s) dosis(s) de mantenimiento adicional(es) comprende(n) 200 mg de mirikizumab.

La(s) dosis(s) de mantenimiento adicional(es) comprende(n) 200 mg de mirikizumab.

En incluso una realización adicional de la presente invención, se administran múltiples dosis adicionales de mantenimiento a un paciente y la primera dosis adicional de mantenimiento se administra 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas u 8 semanas después de la administración de la última dosis de rescate.

Preferentemente, la primera dosis adicional de mantenimiento se administra 4 semanas después de la administración de la última dosis de rescate.

En incluso una realización adicional de la presente invención, se administran dosis de mantenimiento posterior(es) en intervalos de 4, 8 o 12 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento.

- 5 Preferentemente, se administra(n) otra(s) dosis de mantenimiento a intervalos de 4 semanas.

Como alternativa, preferentemente se administra(n) otra(s) dosis de mantenimiento a intervalos de 8 semanas.

Además, preferentemente, se administran dosis de mantenimiento posterior(es) a intervalos de 12 semanas.

En el procedimiento de la presente invención, la(s) dosis(s) adicional(es) de mantenimiento se administran mediante inyección subcutánea.

- 10 En la presente invención, el anticuerpo anti-IL-23p19 administrado como las tres dosis de inducción y las dosis de mantenimiento es mirikizumab. Otros anticuerpos anti-IL-23p19 incluyen guselkumab, tildrakizumab, risankizumab o brazikumab.

En incluso una realización adicional, la presente invención proporciona mirikizumab para su uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa (UC) de moderada a grave, en el que el tratamiento comprende:

- 15 a) administrar al paciente tres dosis de inducción de mirikizumab mediante infusión intravenosa a intervalos de 4 semanas, en las que cada dosis de inducción comprende 300 mg de mirikizumab; y
- b) administrar al paciente dosis de mantenimiento de mirikizumab mediante inyección subcutánea a intervalos de 4 o 12 semanas, en las que la primera dosis de mantenimiento se administra entre 2 y 8 semanas después de la administración de la última dosis de inducción y en las que cada dosis de mantenimiento comprende 200 mg de mirikizumab.
- 20

En una realización preferida de la presente invención, la primera dosis de mantenimiento se administra 4-6 semanas después de la administración de la última dosis de inducción.

- 25 En incluso una realización adicional preferida de la presente invención, se administran dosis de mantenimiento posterior(es) de mirikizumab a intervalos de 4 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento.

En una realización preferida alternativa de la presente invención, se administran dosis de mantenimiento posterior(es) de mirikizumab a intervalos de 12 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento.

- 30 En incluso una realización adicional de la presente invención, se proporciona mirikizumab para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa (UC) de moderada a grave, en el que el tratamiento comprende:

- 35 a) administrar al paciente tres dosis de inducción de mirikizumab mediante infusión intravenosa a intervalos de 4 semanas, en las que, si el paciente no ha logrado una respuesta clínica 4 semanas después de la administración de la última dosis de inducción, se administran al paciente tres dosis de inducción prolongadas de mirikizumab, y, en las que cada dosis de inducción y cada dosis de inducción prolongada comprenden 300 mg de mirikizumab; y
- b) administrar al paciente dosis de mantenimiento de mirikizumab mediante inyección subcutánea a intervalos de 4 o 12 semanas, en las que la primera dosis de mantenimiento se administra entre 2 y 8 semanas después de la administración de la última dosis de inducción y en las que cada dosis de mantenimiento comprende 200 mg de mirikizumab.

- 40 En una realización preferida de la presente invención, la primera dosis de mantenimiento se administra 4-6 semanas después de la administración de la última dosis de inducción o de la última dosis de inducción prolongada.

- 45 En incluso una realización adicional preferida de la presente invención, las dosis de mantenimiento posteriores de mirikizumab se administran a intervalos de 4 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento.

En una realización preferida alternativa de la presente invención, se administran dosis de mantenimiento posteriores de mirikizumab a intervalos de 12 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento.

- 50 En incluso una realización adicional, la presente invención proporciona mirikizumab para su uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa (UC) de moderada a grave, en el que el tratamiento comprende:

a) administrar al paciente tres dosis de inducción de mirikizumab mediante infusión intravenosa a intervalos de 4 semanas, en las que cada dosis de inducción comprende 300 mg de mirikizumab; y

b) administrar al paciente dosis de mantenimiento de mirikizumab mediante inyección subcutánea a intervalos de 4 o 12 semanas, en las que la primera dosis de mantenimiento se administra entre 2-8 semanas después de la administración de la última dosis de inducción,

en el que si el paciente desarrolla una pérdida de respuesta durante el periodo de mantenimiento, se administran al paciente tres dosis de rescate de mirikizumab a intervalos de 4 semanas, en las que cada dosis de rescate comprende 300 mg de mirikizumab,

en el que se administran al paciente más dosis de mantenimiento de mirikizumab si el paciente logra una respuesta clínica 4 semanas después de la administración de la última dosis de rescate, en el que la primera dosis de mantenimiento adicional se administra entre 2-8 semanas después de la administración de la última dosis de rescate,

en el que la pérdida de respuesta se define como: (a) aumento $>_2$ puntos con respecto al valor basal en las puntuaciones combinadas de frecuencia de deposiciones (SF) y hemorragia rectal (RB) (b) puntuación combinada de SF y RB de ≥ 4 , en 2 visitas consecutivas con ≥ 7 días de diferencia con confirmación de pruebas de Clostridium. difficile negativas y (c) subpuntuación endoscópica (ES) de 2 o 3,

en la que la respuesta clínica se define como el logro de una disminución de la subpuntuación de la puntuación Mayo modificada (MMS) de 9 puntos de ≥ 2 puntos y $\geq 30-35\%$ con respecto al valor inicial, con una disminución de la subpuntuación de la hemorragia rectal (RB) de ≥ 1 o una subpuntuación de la RB de 0 o 1; y

en el que cada dosis de mantenimiento comprende 200 mg de mirikizumab.

En una realización preferida de la presente invención, la primera dosis de mantenimiento se administra 4-6 semanas después de la administración de la última dosis de inducción y la primera dosis adicional de mantenimiento se administra 4-6 semanas después de la administración de la última dosis de rescate.

En incluso una realización adicional preferida de la presente invención, se administran dosis de mantenimiento posterior(es) de mirikizumab a intervalos de 4 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento y se administran dosis de mantenimiento posterior(es) adicionales de mirikizumab a intervalos de 4 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento adicional.

En una realización preferida alternativa de la presente invención, se administran dosis de mantenimiento posterior(es) de mirikizumab a intervalos de 12 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento y se administran dosis de mantenimiento posterior(es) adicionales de mirikizumab a intervalos de 12 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento adicional.

En incluso una realización adicional, la presente invención proporciona mirikizumab para su uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa (UC) de moderada a grave, en el que el tratamiento comprende:

a) administrar al paciente tres dosis de inducción de mirikizumab mediante infusión intravenosa a intervalos de 4 semanas, en las que, si el paciente no ha logrado una respuesta clínica 4 semanas después de la administración de la última dosis de inducción, se administran al paciente tres dosis de inducción prolongadas de mirikizumab, y, en las que cada dosis de inducción y cada dosis de inducción prolongada comprenden 300 mg de mirikizumab; y

b) administrar al paciente dosis de mantenimiento de mirikizumab mediante inyección subcutánea a intervalos de 4 o 12 semanas, en las que la primera dosis de mantenimiento se administra entre 2-8 semanas después de la administración de la última dosis de inducción,

en el que si el paciente desarrolla una pérdida de respuesta durante el periodo de mantenimiento, se administran al paciente tres dosis de rescate de mirikizumab a intervalos de 4 semanas, en las que cada dosis de rescate comprende 300 mg de mirikizumab,

en la que se administra(n) al paciente otra(s) dosis de mantenimiento de mirikizumab si el paciente alcanza una respuesta clínica 4 semanas después de la administración de la última dosis de rescate, en la que la(s) primera(s) dosis de mantenimiento adicional(es) se administra(n) 2-8 semanas después de la administración de la última dosis de rescate,

en el que la pérdida de respuesta se define como: (a) aumento $>_2$ puntos con respecto al valor basal en las puntuaciones combinadas de frecuencia de deposiciones (SF) y hemorragia rectal (RB) (b) puntuación combinada de SF y RB de ≥ 4 , en 2 visitas consecutivas

con ≥ 7 días de diferencia con confirmación de pruebas de *Clostridium. difficile* negativas y (c) subpuntuación endoscópica (ES) de 2 o 3,

5 en la que la respuesta clínica se define como el logro de una disminución de la subpuntuación de la Puntuación Mayo Modificada (MMS) de 9 puntos de ≥ 2 puntos y $\geq 30-35\%$ con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación de la hemorragia rectal (RB) de ≥ 1 o una subpuntuación de la RB de 0 o 1,

y en el que cada dosis de mantenimiento y cada dosis de mantenimiento adicional comprenden 200 mg de mirikizumab.

10 En una realización preferida de la presente invención, la primera dosis de mantenimiento se administra 4-6 semanas después de la administración de la última dosis de inducción o de la última dosis de inducción prolongada y la primera dosis de mantenimiento adicional se administra 4-6 semanas después de la administración de la última dosis de rescate.

15 En incluso una realización adicional preferida de la presente invención, se administran dosis de mantenimiento posterior(es) de mirikizumab a intervalos de 4 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento y se administran dosis de mantenimiento posterior(es) adicionales de mirikizumab a intervalos de 4 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento adicional.

20 En una realización preferida alternativa de la presente invención, las dosis de mantenimiento posteriores de mirikizumab se administran a intervalos de 12 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento y las dosis de mantenimiento posteriores adicionales de mirikizumab se administran a intervalos de 12 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento adicional.

Figuras

La figura 1 ilustra las concentraciones séricas promedio de mirikizumab estimadas por el modelo PK poblacional en el estudio clínico.

25 **La figura 2** ilustra las tasas en la semana 12 para los criterios de valoración de inducción de interés en relación con la concentración media de mirikizumab en cada grupo de dosis.

La figura 3 muestra una concentración media de mirikizumab estimada mediante un modelo durante la inducción en pacientes según el estado de respuesta clínica (panel superior) o remisión clínica (panel inferior).

30 **La figura 4** representa la concentración observada en la semana 12 de mirikizumab durante la inducción en pacientes según el estado de respuesta clínica (panel superior) o remisión clínica (panel inferior).

La figura 5 representa el cambio simulado por el modelo en la Puntuación de Mayo modificada (MMS) en la semana 12 frente a la concentración de mirikizumab en la Semana 12.

Descripción detallada

35 La UC es una forma de colitis, una enfermedad inflamatoria del intestino, normalmente el colon, que incluye úlceras características. Los síntomas de la enfermedad activa suelen incluir diarrea mezclada con sangre, generalmente acompañada de diversos grados de dolor abdominal, desde molestias leves hasta calambres muy dolorosos.

40 Existen un número de procedimientos para evaluar la gravedad de la enfermedad, incluyendo la Puntuación Mayo, la Puntuación Mayo Modificada (MMS) y el Índice de Actividad de la Enfermedad de Colitis Ulcerosa (UCDAI).

La Puntuación Mayo es un instrumento compuesto formado por las 4 subpuntuaciones siguientes:
 45 (i) Frecuencia de deposiciones (SF): La subpuntuación SF es una medida comunicada por el paciente. Este ítem informa sobre el número de deposiciones en un período de 24 horas, en relación con el número normal de deposiciones para ese paciente en el mismo período, en una escala de 4 puntos. Una deposición se define como una ida al baño en la que el paciente evacua, o bien sangre sola, sangre y moco, o moco solo. El paciente registra el número total de deposiciones realizadas en un período de 24 horas. El SF "normal" de referencia para ese paciente suele registrarse al inicio de un estudio o periodo de observación. La SF normal para ese paciente es la SF notificada cuando el paciente estaba en remisión o, si el paciente nunca ha alcanzado la remisión, la SF notificada antes de la aparición inicial de signos y síntomas de UC.
 50

Subpuntuación de la frecuencia de deposiciones Puntuación

Número normal de deposiciones para el sujeto	0
1 a 2 deposiciones más de lo normal	1

(continuación)

Subpuntuación de la frecuencia de deposiciones Puntuación

de 3 a 4 deposiciones más de lo normal	2
5 o más deposiciones de lo normal	3

- 5 (ii) Hemorragia rectal (RB): La subpuntuación RB es una medida comunicada por el paciente. Este ítem informa sobre la cantidad más grave de sangre expulsada por el recto durante un día determinado, en una escala de 4 puntos.

Subpuntuación de hemorragia rectal	Puntuación
No se ve sangre	0
Vetas de sangre con las heces menos de la mitad de las veces	1
Sangre evidente (más que rayas) o rayas de sangre con las heces la mayoría de las veces	2
La sangre sola pasó	3

- 10 (iii) Subpuntuación endoscópica (ES): La ES es una medida notificada por el médico que informa del peor aspecto de la mucosa en la sigmoidoscopia flexible o la colonoscopia, en una escala de 4 puntos. De acuerdo con la práctica clínica actual, la friabilidad se excluye de la definición de una ES de 1.

Subpuntuación endoscópica	Puntuación
Enfermedad normal o inactiva	0
Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular)	1
Enfermedad moderada (eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones)	2
Enfermedad grave (hemorragia espontánea, ulceración)	3

- (iv) Evaluación global del médico (PGA): La PGA es una medida comunicada por el médico que resume la evaluación de la actividad de la enfermedad de la UC del paciente en una escala de 4 puntos.

Evaluación global del médico Puntuación

Normal	0
Enfermedad leve	1
Enfermedad moderada	2
Enfermedad grave	3

15

Cada subpuntuación se puntúa en una escala de 4 puntos, que va de 0 a 3, para dar una Puntuación Mayo máxima de 12.

La MMS es una modificación de la referencia original del Índice Mayo (Schroeder et al., New Eng J Med, 317(26):1625-1629, 1987) e incluye 3 de las 4 subpuntuaciones del Índice Mayo. No incluye la Evaluación Global del Médico. La MMS evalúa tres subpuntuaciones, cada una de ellas en una escala de 0 a 3, con una puntuación total máxima de 9. La siguiente tabla resume las respectivas subescalas MMS para la puntuación.

5

Tabla 1: Puntuación Mayo modificada

Puntuación de Mayo modificada (MMS)			
Índice	Frecuencia de deposiciones (SF)	Hemorragia rectal (RB)	Puntuación de endoscopia (ES)
MMS	0 = Número normal de deposiciones al día para este paciente	0 = No se observa sangre	0 = enfermedad normal o inactiva
	1 = 1 a 2 deposiciones más al día para este paciente	1 = vetas de sangre con las deposiciones menos de la mitad de las veces	1 = enfermedad leve (eritema con patrón vascular disminuido)
	2 = de 3 a 4 deposiciones más de lo normal	2 = sangre evidente con las deposiciones la mayor parte del tiempo	2 = enfermedad moderada (eritema marcado, patrón vascular ausente, erosiones friables)
	3 = 5 o más deposiciones de lo normal	3 = sólo pasó sangre	
			3 = enfermedad grave (hemorragia espontánea, ulceración)

Los pacientes que tienen una Puntuación Mayo de 6-12 o una MMS de 4-9, cada una con una ES de ≥ 2 , se definen como pacientes con colitis ulcerosa de moderada a gravemente activa.

10 Como se utiliza en la presente memoria, el término "con experiencia en tratamiento biológico" se refiere a pacientes a los que se ha administrado un producto biológico, por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF- α , para el tratamiento de la UC, en particular, para el tratamiento de la UC de moderada a grave. A estos pacientes se les puede haber administrado o no un medicamento convencional para el tratamiento de la UC. Los medicamentos convencionales para el tratamiento de la UC incluyen el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), los esteroides y los fármacos inmunosupresores como la azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (6-MP).

15 Como se utiliza en la presente memoria, el término "tratamiento biológico fallido" se refiere a pacientes a los que se ha administrado un producto biológico, por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF- α , para el tratamiento de la UC, en particular, para el tratamiento de la UC de moderada a grave. A estos pacientes se les puede haber administrado o no un medicamento convencional para el tratamiento de la UC. Medicamentos convencionales para el tratamiento de la UC, Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), esteroides y fármacos inmunosupresores como la azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (6-MP). Estos pacientes presentan una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento producto biológico de la UC (tal como los anticuerpos anti-TNF o los anticuerpos anti-integrina) o a los inhibidores de la janus cinasa (JAK) (tal como el tofacitinib). En el contexto de los términos "tratamiento biológico fallido", respuesta inadecuada significa signos y síntomas de enfermedad persistentemente activa a pesar del tratamiento de inducción a la dosificación de la inducción aprobada que se indicaba en la etiqueta del producto en el momento del uso. En el contexto del término "tratamiento biológico fallido", la pérdida de respuesta se define como la reaparición de signos y síntomas de enfermedad activa durante la dosificación de mantenimiento aprobada tras un beneficio clínico previo (la interrupción a pesar del beneficio clínico no se considera fracaso o intolerancia al tratamiento producto biológico de la UC). En el contexto del término "tratamiento biológico fallido", intolerancia significa antecedentes de intolerancia a infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib u otros biológicos o inhibidores de JAK aprobados (incluidos, pero no limitados a, acontecimientos relacionados con la infusión, desmielinización, insuficiencia cardíaca congestiva o cualquier otro AE relacionado con el fármaco que haya dado lugar a una reducción de la dosis o a la interrupción de la medicación).

35 Como se utiliza en la presente memoria, el término "sin tratamiento biológico previo" se refiere a pacientes a los que no se les ha administrado un producto biológico, por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF- α , para el tratamiento de la UC, en particular, para el tratamiento de la UC de moderada a grave. A estos pacientes se les puede haber administrado o no un medicamento convencional para el tratamiento de la UC. Medicamentos

convencionales para el tratamiento de la UC, Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), esteroides y fármacos inmunosupresores como la azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (6-MP).

Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento biológico fallido" se refiere a pacientes que tienen una respuesta inadecuada a, pérdida de respuesta a, o son intolerantes a al menos uno de los siguientes medicamentos:

(i) corticosteroides

- La colitis refractaria a los corticosteroides se define como signos y/o síntomas de UC activa a pesar de prednisona oral (o equivalente) a dosis de al menos 30 mg/día durante un mínimo de 2 semanas.
- Colitis dependiente de corticosteroides, definida como (a) incapacidad para reducir los corticosteroides por debajo del equivalente a 10 mg/día de prednisona en los 3 meses siguientes al inicio de los corticosteroides sin reaparición de signos y/o síntomas de UC activa y (b) recaída en los 3 meses siguientes a la finalización de un tratamiento con corticosteroides.
- Los antecedentes de intolerancia a los corticosteroides incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Cushing, osteopenia/osteoporosis, hiperglucemia o efectos secundarios neuropsiquiátricos, incluido el insomnio, asociados al tratamiento con corticosteroides).

(ii) inmunomoduladores:

- signos y/o síntomas de enfermedad persistentemente activa a pesar de un tratamiento de al menos 3 meses con uno de los siguientes:

(a) AZA oral ($\geq 1,5$ mg/kg/día) o 6-MP ($\geq 0,75$ mg/kg/día), o

(b) AZA o 6-MP por vía oral dentro de un intervalo terapéutico según las pruebas de metabolitos de tioguanina, o bien

(c) una combinación de tiopurina y alopurinol dentro de un intervalo terapéutico determinado mediante pruebas de metabolitos de tioguanina

- Antecedentes de intolerancia a al menos un inmunomodulador incluye, pero no se limita a, náuseas/vómitos, dolor abdominal, pancreatitis, anomalías en las pruebas de función hepática y linfopenia.

Los pacientes con tratamiento convencional fallido no han fracasado ni han demostrado intolerancia a un medicamento biológico (anticuerpo anti-TNF o anticuerpo anti-integrina) indicado para el tratamiento de la UC.

Usando la MMS, como se utiliza en la presente memoria, la "remisión clínica" se define como una subpuntuación RB de 0, una subpuntuación SF de 0 o 1 (con una disminución de ≥ 1 punto con respecto al valor basal), y una ES de 0 o 1 (excluyendo la friabilidad). Utilizando la MMS, como se utiliza en la presente memoria, "respuesta clínica" se define como el logro de una disminución en la subpuntuación MMS de 9 puntos de ≥ 2 puntos y $\geq 30-35$ % con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación RB de ≥ 1 o una subpuntuación RB de 0 o 1. Según la MMS, "remisión endoscópica" se define como el logro de una ES de Mayo de 0. Utilizando la MMS, como se utiliza en la presente memoria, "curación endoscópica" se define como haber alcanzado una ES de Mayo de 0 o 1. Según la MMS, la "remisión sintomática" se define como el logro de una SF = 0 o SF = 1 con una disminución de ≥ 1 punto con respecto al valor basal, y una RB = 0. Utilizando la MMS, como se utiliza en la presente memoria, "pérdida de respuesta" se define como: (a) aumento ≥ 2 puntos con respecto al valor basal en las puntuaciones combinadas de frecuencia de deposiciones (SF) y hemorragia rectal (RB) (b) puntuación combinada de SF y RB de ≥ 4 , en 2 visitas consecutivas con ≥ 7 días de diferencia con confirmación de pruebas de Clostridium difficile negativas y (c) subpuntuación endoscópica (ES) de 2 o 3.

Como se utiliza en la presente memoria, "dosis" o "dosificación" se refiere a la administración de una sustancia (por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-23p19) para lograr un objetivo terapéutico (por ejemplo, el tratamiento de la colitis ulcerosa).

Como se utiliza en la presente memoria, "periodo de inducción" se refiere a un periodo de tratamiento de un paciente que comprende la administración de mirikizumab al paciente con el fin de inducir la remisión clínica, la respuesta clínica, la remisión endoscópica, la curación endoscópica y/o la remisión sintomática, cada uno de estos términos tal y como se han definido anteriormente. No existe una duración máxima del "periodo de inducción", pero por lo general es de 12 semanas. El final del periodo de inducción por lo general es una evaluación al final de la inducción que ocurre 4 u 8 semanas después de que se haya administrado la última dosis de inducción.

Como se utiliza en la presente memoria, "dosis de inducción" se refiere a una primera dosis de mirikizumab administrada a un paciente con el fin de inducir la remisión clínica, la respuesta clínica, la remisión endoscópica,

la curación endoscópica y/o la remisión sintomática, cada uno de estos términos tal como se definen anteriormente. La "dosis de inducción" puede ser una dosis única o, alternativamente, un conjunto de dosis. La "dosis de inducción" se administra durante el periodo de inducción.

Como se utiliza en la presente memoria, "periodo de inducción prolongado" se refiere a un periodo de tratamiento de un paciente que comprende la administración de un anticuerpo anti-IL-23p19 al paciente que se requiere para inducir la remisión clínica, la respuesta clínica, la remisión endoscópica, la curación endoscópica y/o la remisión sintomática, cada uno de estos términos tal como se definen anteriormente, porque la remisión clínica, la respuesta clínica, la remisión endoscópica, la curación endoscópica y/o la remisión sintomática no se lograron durante un periodo de inducción inicial. El "periodo de inducción prolongado" puede durar 4, 8 o 12 semanas.

Como se utiliza en la presente memoria, "dosis de inducción prolongada" se refiere a una dosis de inducción adicional de un anticuerpo anti-IL-23p19 administrada a un paciente con el fin de inducir la remisión clínica, la respuesta clínica, la remisión endoscópica, la curación endoscópica y/o la remisión sintomática, cada uno de estos términos tal como se definen anteriormente, porque no se logró la remisión clínica, la respuesta clínica, la remisión endoscópica, la curación endoscópica y/o la remisión sintomática durante un periodo de inducción inicial. La "dosis de inducción prolongada" puede ser una dosis única o, alternativamente, un conjunto de dosis. No existe una duración mínima o máxima del "periodo de inducción prolongado", pero por lo general es de 12 semanas. El final del periodo de inducción prolongada por lo general es una evaluación al final de la inducción prolongada que ocurre 4 u 8 semanas después de que se haya administrado la última dosis de inducción prolongada. La "dosis de inducción prolongada" se administra durante el periodo de inducción prolongada.

Como se utiliza en la presente memoria, "periodo de mantenimiento" se refiere a un periodo de tratamiento que comprende la administración de mirikizumab a un paciente con el fin de mantener un efecto terapéutico deseado, siendo el efecto terapéutico deseado la remisión clínica, la respuesta clínica, la remisión endoscópica, la curación endoscópica y/o la remisión sintomática, cada uno de estos términos tal como se definen anteriormente. El "periodo de mantenimiento" sigue al periodo de inducción o al periodo de inducción prolongado y, por lo tanto, se inicia una vez que se ha alcanzado el efecto terapéutico deseado: remisión clínica, respuesta clínica, remisión endoscópica, curación endoscópica y/o remisión sintomática.

Como se utiliza en la presente memoria, "dosis de mantenimiento" se refiere a una dosis posterior de mirikizumab administrada a un paciente para mantener o continuar un efecto terapéutico deseado, a saber, remisión clínica, respuesta clínica, remisión endoscópica, curación endoscópica y/o remisión sintomática, cada uno de estos términos tal como se definen anteriormente. Tras la dosis de inducción se administra una "dosis de mantenimiento". Una "dosis de mantenimiento" puede ser una dosis única o, alternativamente, un conjunto de dosis.

En el contexto en el que un paciente desarrolla una pérdida de respuesta durante el periodo de mantenimiento, vuelve a alcanzar el efecto terapéutico deseado tras la administración de una o más dosis de rescate y se reinicia el tratamiento de mantenimiento, la dosis de mantenimiento se denomina "dosis de mantenimiento adicional". La "dosis de mantenimiento" o "dosis adicional de mantenimiento" se administra durante el periodo de mantenimiento de la terapia. La dosis de mantenimiento adicional y los intervalos de dosificación durante el periodo de mantenimiento reiniciado por lo general son los mismos que la dosis y los intervalos de dosificación durante el periodo de mantenimiento inicial, pero pueden modificarse si el profesional sanitario que atiende al paciente tiene motivos para creer que éste puede beneficiarse de cambios tales como un aumento de la dosis de mirikizumab o una dosificación más frecuente.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "dosis de rescate" se refiere a una dosis de un anticuerpo anti-IL-23p19 administrada a un paciente que ha desarrollado una pérdida de respuesta con el fin de volver a inducir/lograr el efecto terapéutico alcanzado al final de un periodo de inducción, siendo el efecto terapéutico remisión clínica, respuesta clínica, remisión endoscópica, curación endoscópica y/o remisión sintomática, cada uno de estos términos definidos anteriormente.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "periodo de rescate" se refiere a un periodo de tratamiento de un paciente que comprende la administración de un anticuerpo anti-IL-23p19 al paciente con el fin de reinducir la remisión clínica el efecto terapéutico logrado al final de un periodo de inducción, siendo el efecto terapéutico respuesta clínica, remisión endoscópica, curación endoscópica y/o remisión sintomática, cada uno de estos términos tal como se definen anteriormente. El "periodo de rescate" puede durar 4, 8 o 12 semanas.

La dosis de rescate y los intervalos de dosificación durante el periodo de rescate por lo general son los mismos que la dosis y los intervalos de dosificación durante el periodo de inducción inicial, pero pueden modificarse si el profesional sanitario encargado tiene motivos para creer que el paciente puede beneficiarse de cambios como un aumento de la dosis del anticuerpo anti-IL-23p19 o una dosificación más frecuente.

Como se utilizan en la presente memoria, los términos "que trata", "tratar" o "tratamiento" se refieren a disminuir, reducir o revertir la progresión o gravedad de un síntoma, trastorno o afección existente, o enfermedad

existente, o mejorar los síntomas y/o signos clínicos de una condición. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de los síntomas, la disminución de la ampliación de una enfermedad o trastorno, la estabilización de una enfermedad o trastorno (es decir, cuando la enfermedad o trastorno no empeora), el retraso o ralentización de la progresión de una enfermedad o trastorno, la mejora o paliación de la enfermedad o trastorno y la remisión (ya sea parcial o total) de la enfermedad o trastorno, ya sea detectable o indetectable. Entre las personas que necesitan tratamiento se encuentran las que ya padecen la enfermedad.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "anticuerpo" pretende abarcar además anticuerpos, fragmentos de digestión, porciones especificadas y variantes de los mismos, incluidos los miméticos de anticuerpos o que comprenden porciones de anticuerpos que imitan la estructura y/o función de un anticuerpo o fragmento o porción especificada del mismo, incluidos anticuerpos de cadena sencilla y fragmentos de los mismos. Los fragmentos funcionales incluyen fragmentos de unión a antígeno que se unen a una IL-23 humana. Por ejemplo, fragmentos de anticuerpos capaces de unirse a IL-12/23 o porciones de los mismos, incluidos, entre otros, Fab (por ejemplo, por digestión con papaína), Fab' (por ejemplo, por digestión con pepsina y reducción parcial) y F(ab')₂ (por ejemplo, por digestión con pepsina), facb (por ejemplo, por digestión con plasmina), pFc' (por ejemplo, por digestión con pepsina o plasmina), Fd (por ejemplo, por digestión con pepsina, reducción parcial y reagregación), Fv o scFv (por ejemplo, por técnicas de biología molecular) (véase, por ejemplo, Colligan et al. Colligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, NY, NY, (1994-2001)).

Tales fragmentos pueden producirse por escisión enzimática, técnicas de síntesis o recombinantes, como se conoce en la técnica y/o como se describe en la presente memoria. Los anticuerpos también pueden producirse en una variedad de formas truncadas utilizando genes de anticuerpos en los que se han introducido uno o más codones de parada antes del sitio de parada natural. Por ejemplo, un gen de combinación que codifique una porción de cadena pesada F(ab')₂ puede diseñarse para incluir secuencias de ADN que codifiquen el dominio CH1 y/o la región bisagra de la cadena pesada. Las diversas porciones de anticuerpos pueden unirse químicamente mediante técnicas convencionales, o pueden prepararse como una proteína contigua utilizando técnicas de ingeniería genética.

Como se utiliza en la presente memoria, "anticuerpo anti-IL-23p19" se refiere a un anticuerpo que se une a la subunidad p19 de la IL-23 humana pero no se une a la subunidad p40 de la IL-23 humana. De esta manera pues, un anticuerpo anti-IL-23p19 se une a la IL-23 humana pero no se une a la IL-12 humana.

Ejemplos de anticuerpos anti-IL-23p19 que pueden usarse en los procedimientos de la presente invención incluyen guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, mirikizumab y brazikumab.

Guselkumab, No. de registro CAS 1350289-85-8es un anticuerpo monoclonal IgG₁ lambda totalmente humano que se une a la subunidad p19 de la IL-23 humana. El anticuerpo y los procedimientos para fabricarlo se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 7,935,344.

Tildrakizumab, No. de registro CAS 1326244-10-3es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado dirigido a la subunidad p19 de la IL-23 humana. El anticuerpo y los procedimientos para fabricarlo se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 8,293,883.

Risankizumab, No. de registro CAS 1612838-76-2es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado dirigido a la subunidad p19 de la IL-23 humana. El anticuerpo y los procedimientos para fabricarlo se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 8,778,346.

Mirikizumab, No. de registro CAS 1884201-71-1es un anticuerpo monoclonal IgG₄.kappa humanizado dirigido a la subunidad p19 de la IL-23 humana. El anticuerpo y los procedimientos para fabricarlo se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 9,023,358.

Brazikumab, No. de registro CAS 1610353-18-8es un anticuerpo monoclonal IgG₂-lambda humanizado dirigido a la subunidad p19 de la IL-23 humana. El anticuerpo y los procedimientos para fabricarlo se describen en Patente de los Estados Unidos No. 8,722,033.

El anticuerpo anti-IL-23p19, o las composiciones farmacéuticas que lo comprenden, pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular o transdérmica).

El término "infusión intravenosa" se refiere a la introducción de un agente en la vena de un animal o paciente humano durante un periodo de tiempo superior a aproximadamente 15 minutos, generalmente entre aproximadamente 30 y 90 minutos.

El término "inyección subcutánea" se refiere a la introducción de un agente bajo la piel de un paciente animal o humano, preferentemente dentro de una bolsa entre la piel y el tejido subyacente, mediante una administración relativamente lenta y sostenida desde un receptáculo de fármaco. Pellizcar o estirar la piel hacia arriba y separarla del tejido subyacente puede crear la bolsa.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-IL-23p19 para su uso en los procedimientos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition (1995), (A. Gennaro et al., Mack Publishing Co y comprenden un anticuerpo, como se desvela en la presente memoria, y uno o más portadores, diluyentes o excipientes aceptables para uso farmacéutico.

Ejemplos

Ejemplo 1: estudio clínico

Visión general

Este estudio es un estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado con placebo de mirikizumab en pacientes con colitis ulcerosa (UC) de moderada a grave. La UC de moderada a grave se define como una MMS de 6 a 12, con una subpuntuación endoscópica ≥ 2 . El estudio comprende un periodo de cribado de hasta un máximo de 28 días, un periodo de terapia intravenosa ciega de 12 semanas, un periodo de terapia subcutánea de 92 semanas para los respondedores en la semana 12, y una ampliación intravenosa y subcutánea de 92 semanas para los no respondedores en la semana 12.

Objetivos

El objetivo primario era probar la hipótesis de que el tratamiento con mirikizumab es superior al placebo en la inducción de la remisión clínica después de 12 semanas de tratamiento (Semana 12). Los objetivos secundarios eran los siguientes:

- evaluación de la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con mirikizumab;
- evaluación de la eficacia de mirikizumab para inducir una respuesta clínica en la semana 12;
- evaluación de la remisión endoscópica en la semana 12 y en la semana 52;
- evaluación del efecto del tratamiento de mantenimiento con mirikizumab sobre la durabilidad de la remisión clínica, la remisión endoscópica y la respuesta clínica en la semana 52; y
- caracterización del perfil farmacocinético (PK) de mirikizumab.

Los criterios de valoración se definieron utilizando la MMS, que es la Puntuación Mayo de 9 puntos excluyendo la Evaluación Global del Médico (PGA). Las endoscopias se leen de forma centralizada. Las tasas de curación endoscópica también se determinan en las semanas 12 y 52. Las definiciones de los criterios de valoración son las siguientes:

- **Remisión clínica:** Haber alcanzado las siguientes subpuntuaciones Mayo: una subpuntuación de hemorragia rectal (RB) de 0, una subpuntuación de frecuencia de deposiciones (SF) de 0 o 1 (con una disminución ≥ 1 punto con respecto al valor basal), y una subpuntuación de endoscopia de 0 o 1.
- **Respuesta clínica:** Haber logrado una disminución en la subpuntuación Mayo de 9 puntos de ≥ 2 puntos y ≥ 35 % con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación RB de ≥ 1 o una subpuntuación RB de 0 o 1.
- **Remisión endoscópica:** Habiendo alcanzado una ES de Mayo de 0.
- **Curación endoscópica:** Haber alcanzado una ES de Mayo de 0 o 1.

Procedimientos

Este estudio comprende un periodo de cribado, dos periodos de tratamiento para los respondedores en la semana 12 (un periodo de inducción intravenosa ciega de 12 semanas y un periodo de mantenimiento subcutáneo de 92 semanas) y dos periodos de tratamiento para los no respondedores en la semana 12 que deseen continuar en el estudio (un periodo de inducción intravenosa ciega de 12 semanas y un periodo de ampliación intravenosa y subcutánea de 92 semanas). Aproximadamente dos tercios de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento del estudio han estado expuestos previamente al menos a una terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab), y aproximadamente un tercio de los pacientes son pacientes sin terapia biológica previa.

a) Período de cribado

Se evalúa la elegibilidad de los pacientes para el estudio ≤ 28 días antes de la visita inicial. En la visita inicial, los pacientes que cumplen los criterios de elegibilidad se asignan de forma aleatoria y equitativa a 1 de los 4 grupos de tratamiento de inducción.

Los pacientes elegibles son varones o mujeres de entre 18 y 75 años en el momento del cribado inicial, con UC de moderada a gravemente activa, definida por una puntuación Mayo de 6 a 12 (o una MMS de 4-9) con una subpuntuación endoscópica ≥ 2 en los 14 días anteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio, y con evidencia de UC que se extiende proximal al recto (≥ 15 cm de colon afectado). Los pacientes deben ya sea:

(a) no haber recibido terapia biológica previa (por ejemplo, antagonistas del TNF o vedolizumab) y tener al menos 1 de los siguientes:

- respuesta inadecuada o falta de tolerancia al tratamiento actual con corticosteroides orales o IV o inmunomoduladores (6-MP o AZA) o
- antecedentes de dependencia de los corticosteroides (incapacidad para reducir el consumo de corticosteroides sin que reaparezca la UC)

o

(b) también han recibido tratamiento con 1 o más agentes biológicos (tales como antagonistas del TNF o, vedolizumab, o terapéutica experimental de la UC; productos biológicos o inhibidores orales de la cinasa) a dosis aprobadas para el tratamiento de la UC con o sin antecedentes documentados de fracaso en la respuesta o tolerancia a dicho tratamiento.

Los pacientes pueden estar recibiendo una dosis terapéutica de los siguientes fármacos:

(a) Compuestos orales de 5-ASA: si la dosis prescrita ha sido estable durante al menos dos semanas antes del inicio del estudio;

(b) tratamiento con corticosteroides orales (prednisona ≤ 20 mg/día o equivalente): si la dosis prescrita se ha mantenido estable durante al menos las 2 semanas anteriores al inicio del estudio;

(c) AZA o 6-MP: si la dosis prescrita se ha mantenido estable durante al menos 8 semanas antes del inicio del estudio.

b) Período de inducción

Se diseña un periodo de inducción de 12 semanas para establecer la eficacia y seguridad de mirikizumab administrado IV en las semanas 0, 4 y 8 en comparación con placebo. En la semana 0 (basal), los pacientes se inscriben en cuatro grupos de tratamiento de inducción (placebo, 50 mg de mirikizumab, 200 mg de mirikizumab o 600 mg de mirikizumab) para evaluar adecuadamente la respuesta clínica y los criterios de valoración de la remisión. Los pacientes incluidos en el ensayo se estratifican en los distintos grupos de tratamiento en función de su exposición previa a la terapia biológica para el tratamiento de la UC. El fármaco del estudio ciego (mirikizumab o placebo) se administra en las Semanas 0, 4 y 8.

Se utilizó el ajuste de dosis basado en la exposición para dos grupos de dosis de mirikizumab en función de las concentraciones plasmáticas de mirikizumab. Los niveles de dosis en los pacientes de los grupos de 50 mg de mirikizumab y 200 mg de mirikizumab podían aumentarse en las visitas de la semana 4 y 8 si las concentraciones mínimas previstas para esas visitas caían por debajo de los umbrales preespecificados. Los pacientes del grupo de dosis de 600 mg de mirikizumab permanecieron con una dosis fija durante todo el periodo de inducción.

c) Período de mantenimiento

El periodo de mantenimiento está diseñado para explorar la seguridad y la durabilidad de las respuestas y remisiones clínicas al tratamiento con 200 mg de mirikizumab administrados SC Q4W o Q12W. Los pacientes que lograron una respuesta con la dosis ciega de inducción de mirikizumab se vuelven a aleatorizar a uno de los dos brazos de tratamiento de mantenimiento con mirikizumab (200 mg cada 4 semanas [Q4W] subcutáneos (SC) o 200 mg cada 12 semanas [Q12W] SC). Los pacientes del brazo placebo que logran una respuesta clínica siguen recibiendo placebo. Los pacientes con respuestas clínicas en la semana 12 continúan participando en el estudio en el periodo de mantenimiento hasta la semana 52. Los pacientes que entran en el periodo de dosificación de mantenimiento con mirikizumab se estratifican según su estado de remisión en la semana 12.

d) Periodo de ampliación

Los pacientes aleatorizados en el periodo de inducción que no presenten una respuesta clínica en la semana 12 tienen la opción de continuar en un periodo de ampliación del estudio o interrumpirlo. El periodo de ampliación consta de partes de inducción y mantenimiento que son versiones modificadas de los periodos de inducción y mantenimiento del diseño del estudio primario. Durante la inducción del periodo de ampliación, los pacientes reciben 600 mg o 1000 mg de mirikizumab IV administrados en las Semanas de ampliación 0, 4 y 8. Los pacientes que obtienen una respuesta clínica con la dosis de inducción del periodo de ampliación tienen la oportunidad de continuar con el tratamiento de mantenimiento del periodo de ampliación, mientras que los que no responden durante el periodo de ampliación son excluidos del estudio. Los pacientes que continúan en el tratamiento de mantenimiento del periodo de ampliación reciben 200 mg de mirikizumab administrados SC Q4W (no cegados).

Resumen del estudio

Hubo un total de 249 pacientes en la población de intención de tratar (ITT). Las características demográficas estaban equilibradas entre el grupo de mirikizumab (total) y el de placebo (total). De los 249 pacientes aleatorizados, 100 eran mujeres. La edad media (\pm desviación estándar) era de 42,6 años (\pm 13,9 años).

Las características de la enfermedad se equilibraron entre el grupo de tratamiento total con mirikizumab y el de placebo. Aproximadamente el 42 % de los pacientes tenían una enfermedad moderadamente activa al inicio del estudio (puntuación Mayo de 6 a 8: placebo 42,9 %; mirikizumab total 41,8 %), mientras que aproximadamente el 58 % tenían una enfermedad gravemente activa al inicio del estudio (puntuación Mayo de 9 a 12: placebo 57,1 %; mirikizumab total 58,2 %). En la MMS, la calprotectina fecal y la proteína C reactiva (CRP) al inicio del estudio estaban equilibradas entre los grupos.

No hubo diferencias significativas entre el grupo de mirikizumab total y el placebo con respecto a la proporción de pacientes que recibían corticosteroides orales o 5-aminosalicilatos al inicio del estudio. Una mayor proporción de pacientes del grupo placebo recibió tratamiento con tiopurina al inicio del estudio en comparación con el grupo mirikizumab total (mirikizumab total 23,1 %; placebo 39,7 %).

Resultados: Sumario

Los vídeos endoscópicos fueron leídos de forma centralizada por expertos cegados a la asignación del tratamiento y al punto temporal. Las comparaciones de las tasas de remisión clínica (resultado primario), respuesta clínica, remisión endoscópica curativa y remisión sintomática se realizaron mediante un análisis de regresión logística. Las características basales fueron similares entre los grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes (63 %) habían estado expuestos a un tratamiento biológico o habían fracasado en él.

En la Semana 12, las tasas de remisión clínica fueron mayores ($p < 0,01$) en los pacientes tratados con mirikizumab 200-mg, pero no con mirikizumab 50-mg o mirikizumab 600-mg, en comparación con los pacientes tratados con placebo (Tabla). Las tasas de respuesta clínica en la semana 12 fueron mayores ($p < 0,05$) en todos los grupos de mirikizumab, en comparación con el grupo placebo. Las tasas de curación endoscópica fueron mayores ($p < 0,05$) en los grupos de mirikizumab 50 y 200 mg en comparación con los pacientes tratados con placebo. Las tasas de remisión endoscópica fueron similares entre todos los grupos. Las tasas de remisión sintomática fueron mayores ($p < 0,01$) en los grupos de 200 y 600 mg de mirikizumab en comparación con los pacientes tratados con placebo. Aunque la exposición a mirikizumab aumentó con la dosis, la eficacia no siguió una respuesta típica de meseta a la dosis o a la exposición. Se observaron tasas similares de eventos adversos graves (SAE) y eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) en todos los grupos de tratamiento.

En conjunto, los datos de resultados de la semana 12 indican que los pacientes del grupo de 200 mg de mirikizumab respondieron mejor al tratamiento en la semana 12 que los pacientes del grupo de placebo o de 50 mg de mirikizumab. Además, los pacientes del grupo de 200 mg de mirikizumab respondieron mejor al tratamiento en la semana 12 que los pacientes del grupo de 600 mg de mirikizumab.

Sobre la base de los datos de eficacia disponibles para el periodo de mantenimiento de este estudio, se observó que los dos regímenes de dosificación de mirikizumab SC de 200 mg Q4W y 200 mg Q12W tenían tasas similares de remisión clínica, respuesta clínica y curación endoscópica en la semana 52. Las características basales (BL) de los pacientes que entraron en el periodo de mantenimiento fueron similares entre los grupos. En la BL, el 52,7 % había recibido previamente un producto biológico. En la semana 52, el 46,8 % (Q4W) y el 37,0 % (Q12W) estaban en remisión clínica. Además, el 80,9 % (Q4W) y el 76,1 % (Q12W) tuvieron respuesta clínica, y el 57,4 % (Q4W) y el 47,8 % (Q12W) tuvieron una ES=0/1. Entre aquellos en remisión clínica en la semana 12, el 61,1 % (Q4W) y el 38,5 % (Q12W) permanecieron en remisión clínica en la semana 52. Entre los que presentaban respuesta clínica (pero no remisión) en la semana 12, el 37,9 % (Q4W) y el 36,4 % (Q12W) alcanzaron la remisión clínica en la semana 52. Durante el periodo de mantenimiento, 1 paciente interrumpió el estudio debido a un acontecimiento adverso (AE), y se notificaron frecuencias similares de AE emergentes del tratamiento y de AE graves en ambos grupos de tratamiento. Mirikizumab demostró así una eficacia duradera (evaluada mediante múltiples medidas) sin señales de seguridad inesperadas y con pocas interrupciones debidas a AE durante el periodo de mantenimiento.

Los análisis de los datos de concentración de mirikizumab indicaron que la exposición aumentaba en proporción a la dosis. La exposición fue un factor predictivo significativo del cambio respecto al valor basal en la MMS de la semana 12, pero no hubo una relación sólida entre la exposición individual de los pacientes y la respuesta clínica o la remisión.

- 5 Durante el mantenimiento, el régimen Q12W produjo un perfil de concentración de mirikizumab más intermitente, mientras que el perfil de concentración Q4W fue más consistente. El régimen Q4W también produjo concentraciones mínimas similares a las de la semana 12 en la cohorte de inducción de 200 mg.

- 10 Mirikizumab fue generalmente bien tolerado, con pocas interrupciones debidas a acontecimientos adversos (AE). No hubo hallazgos de seguridad clínicamente significativos, y no se observó ninguna relación con la dosis en los periodos de inducción o mantenimiento. En todos los grupos, los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) fueron en general de gravedad leve o moderada. No hubo muertes.

Resultados: Semana 12 - Eficacia

- 15 Los vídeos endoscópicos fueron leídos de forma centralizada por expertos cegados a la asignación del tratamiento y al punto temporal. Las comparaciones de las tasas de remisión clínica (resultado primario), respuesta clínica, curación endoscópica, remisión endoscópica y remisión sintomática se realizaron mediante un análisis de regresión logística.

Los datos de los criterios de valoración primario, secundario y exploratorio clave en la semana 12 (población no respondedora, imputación [NRI], ITT) se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Sumario de las medidas de eficacia en la semana 12

	Placebo IV Q4W	Miri IV Q4W	Miri IV Q4W	Miri IV Q4W
		50 mga	200 mga	600 mg
	(N = 63)	(N = 63)	(N = 62)	(N = 61)
Remisión clínica				
Nx	59	61	60	57
n (%)	3 (4,8 %)	10 (15,9 %)	14 (22,6 %)	7 (11,5 %)
95 % CIb	(0,0 %, 10,0 %)	(6,8 %, 24,9 %)	(12,2 %, 33,0 %)	(3,5 %, 19,5 %)
Diferencia frente a placebo		11,1 %	17,8 %	6,7 %
95 % CIb		(0,7 %, 21,6 %)	(6,2 %, 29,5 %)	((-2,9 %, 16,3 %)
p-valor vs placebo ^c		0,066	0,004	0,142
Respuesta clínica				
Nx	59	61	60	57
n (%)	13 (20,6 %)	26 (41,3 %)	37 (59,7 %)	30 (49,2 %)
95 % CIb	(10,6 %, 30,6 %)	(29,1 %, 53,4 %)	(47,5 %, 71,9 %)	(36,6 %, 61,7 %)
Diferencia frente a placebo		20,6 %	39,0 %	28,5 %
95 % CIb		(4,9 %, 36,4 %)	(23,3 %, 54,8 %)	(12,5 %, 44,6 %)
p-valor vs placebo ^c		0,014	< 0,001	0,001
Curación endoscópica				
Nx	59	61	60	57

n (%)	4 (6,3 %)	15 (23,8 %)	19 (30,6 %)	8 (13,1 %)
95 % CIb	(0,3 %, 12,4 %)	(13,3 %, 34,3 %)	(19,2 %, 42,1 %)	(4,6 %, 21,6 %)
Diferencia frente a placebo		17,5 %	24,3 %	6,8 %
95 % CIb		(5,3 %, 29,6 %)	(11,3 %, 37,3 %)	(-3,6 %, 17,2 %)
p-valor vs placebo ^c		0,012	< 0,001	0,215

(continuación)

Remisión histológica

	Placebo IV Q4W	Miri IV Q4W	Miri IV Q4W	Miri IV Q4W
		50 mga	200 mga	600 mg
	(N = 63)	(N = 63)	(N = 62)	(N = 61)
Nx	53	54	55	52
n (%)	10 (18,9 %)	7 (13,0 %)	25 (45,5 %)	19 (36,5 %)
95 % CIb	(8,3 %, 29,4 %)	(4,0 %, 21,9 %)	(32,3 %, 58,6 %)	(23,5 %, 49,6 %)
Diferencia frente a placebo		-5,9 %	26,6 %	17,7 %
95 % CIb		(-19,7 %, 7,9 %)	(9,7 %, 43,4 %)	(0,9 %, 34,5 %)
p-valor vs placebo ^c		0,411	0,004	0,044

Remisión endoscópica

Nx	59	61	60	57
n (%)	1 (1,6 %)	2 (3,2 %)	2 (3,2 %)	1 (1,6 %)
95 % CIb	(0,0 %, 4,7 %)	(0,0 %, 7,5 %)	(0,0 %, 7,6 %)	(0,0 %, 4,8 %)
Diferencia frente a placebo		1,6 %	1,6 %	0,1 %
95 % CIb		(-3,7 %, 6,9 %)	(-3,7 %, 7,0 %)	(-4,4 %, 4,5 %)
p-valor vs placebo ^c		NA	NA	NA

Abreviaturas: CI = intervalo de confianza; ES = subpuntuación endoscópica; ITT = intención de tratar a la población; IV = intravenoso; Miri = mirikizumab; N = número de pacientes en la población de análisis; n = número de pacientes en la categoría especificada; NA = no aplicable; NRI = imputación de no respondedores; Nx = número de pacientes en el análisis con datos no ausentes; Q4W = cada 4 semanas; RB = hemorragia rectal; SF = frecuencia de deposiciones; vs = frente

^a Un total de 73 % de los pacientes del grupo de 50 mg y 44 % de los pacientes del grupo de 200 mg tuvieron ajustes de dosis basados en la exposición antes de la semana 12, lo que resultó en dosis medias de mirikizumab de 100 mg y 250 mg, respectivamente.

^b Los intervalos de confianza se calculan mediante el procedimiento de Wald.

^c Análisis de regresión logística con la región geográfica y la experiencia biológica previa como factores.

Nota: El porcentaje de respuesta se calcula mediante $n/Nx \times 100$ %. La remisión clínica en la semana 12 se define como la consecución de una subpuntuación RB Mayo de 0, una subpuntuación SF Mayo de 0 o 1 (con

Remisión histológica

Placebo IV Q4W	Miri IV Q4W	Miri IV Q4W	Miri IV Q4W
	50 mg	200 mg	600 mg
(N = 63)	(N = 63)	(N = 62)	(N = 61)

una disminución de 1 punto respecto al valor basal) y una ES Mayo de 0 o 1. La respuesta clínica en la semana 12 se define como el logro en la semana 12 de una disminución en las subpuntuaciones Mayo de 9 puntos (que comprenden las subpuntuaciones de RB, SF y los hallazgos endoscópicos) inclusive de ≥ 2 puntos y ≥ 35 % con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación RB de ≥ 1 o una subpuntuación RB de 0 o 1. La curación endoscópica se define como la obtención de una subpuntuación de los hallazgos endoscópicos de 0 o 1. La remisión histológica se define como la obtención de una subpuntuación histológica de Geboes de 0 para los parámetros neutrófilos en lámina propia, neutrófilos en epitelio y erosión o ulceración. La remisión endoscópica en la semana 12 se define como la obtención de una puntuación endoscópica de Mayo de 0 en la semana 12.

- 5 En la semana 12, las tasas de remisión clínica fueron mayores ($p < 0,01$) en los pacientes tratados con 200 mg de mirikizumab, pero no con 50 mg de mirikizumab o 600 mg de mirikizumab, en comparación con los pacientes tratados con placebo. Las tasas de respuesta clínica en la semana 12 fueron mayores ($p < 0,05$) en todos los grupos de mirikizumab en comparación con el grupo placebo. Las tasas de curación endoscópica fueron mayores ($p < 0,05$) en los grupos de 50 mg de mirikizumab y 200 mg de mirikizumab en comparación con los pacientes tratados con placebo. Las tasas de remisión endoscópica fueron similares entre todos los grupos. Las tasas de remisión sintomática fueron mayores ($p < 0,01$) en los grupos de 200 mg y 600 mg de mirikizumab en comparación con los pacientes tratados con placebo.
- 10 En general, se observó una eficacia significativa en relación con el placebo en la semana 12 en los grupos de 50 mg y 200 mg IV Q4W del estudio y la máxima eficacia se observó en los grupos de 200 mg IV Q4W. Debido a la aplicación de ajustes de dosis basados en la exposición, la dosis de inducción media global recibida por los pacientes de las cohortes de 50 mg y 200 mg fue de 100 mg y 250 mg, respectivamente. Aunque la exposición a mirikizumab aumentó en proporción a la dosis, los pacientes del grupo de 600 mg de mirikizumab
- 15 no respondieron mejor al tratamiento en la semana 12 que los pacientes del grupo de 200 mg de mirikizumab.

Resultados: Semana 12 - Eficacia según terapia biológica previa

- 20 Para determinar si los pacientes que no habían sido tratados con productos biológicos tenían mejores resultados clínicos que los pacientes que habían sido expuestos previamente a productos biológicos, se examinaron los datos de remisión clínica, respuesta clínica y curación endoscópica por subgrupo producto biológico previo (con experiencia en tratamiento biológico frente a sin tratamiento biológico previo).

Las tasas de remisión clínica, respuesta clínica y curación endoscópica en la semana 12 fueron superiores en los pacientes sin tratamiento biológico en comparación con los pacientes con experiencia en tratamiento biológico (véanse las tablas 3-5).

- 25 Las tasas de remisión clínica en el grupo de 200 mg de mirikizumab sin tratamiento biológico fueron superiores a las de placebo (36,4 % frente a 8,7 %, $p = 0,035$, tabla 3).

Las tasas de respuesta clínica en los pacientes sin tratamiento biológico con 200 mg de mirikizumab (72,7 % frente a 34,8 %, $p = 0,017$) y los pacientes con tratamiento biológico con 200 mg de mirikizumab (52,5 % frente a 12,5 %, $p < 0,001$) y 600 mg de mirikizumab (42,1 % frente a 12,5 %, $p = 0,005$) fueron superiores a las del placebo (Tabla 4).

- 30 Las tasas de curación endoscópica fueron superiores a las del placebo en los grupos de 50 mg de mirikizumab sin tratamiento biológico (37,5 % frente a 8,7 %, $p = 0,036$) y 200 mg de mirikizumab (50,0 % frente a 8,7 %, $p = 0,003$, tabla 5).

Tabla 3: Análisis de subgrupos - Tasas de remisión clínica basadas en MMS en la semana 12 por experiencia previa con tratamiento biológico frente a sin experiencia previa con tratamiento biológico

Subgrupo	Placebo IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg ^a (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg ^a (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 61)
Terapia biológica previa				
Ns	40	39	40	38
n (%)	1 (2,5 %)	3 (7,7 %)	6 (15,0 %)	3 (7,9 %)
Sin tratamiento previo con producto biológico				
Ns	23	24	22	23
n (%)	2 (8,7 %)	7 (29,2 %)	8 (36,4 %)*	4 (17,4 %)

Abreviaturas: IV = intravenoso; Miri = mirikizumab; N = número de pacientes en la población de análisis; n = número de pacientes en la categoría especificada; NRI = imputación de no respondedores; Ns = número de pacientes en cada subgrupo; Q4W = cada 4 semanas.
^a El 73 % de los pacientes del grupo de 50 mg y el 44 % de los pacientes del grupo de 200 mg se sometieron a ajustes de dosis basados en la exposición antes de la semana 12, lo que dio lugar a dosis medias de mirikizumab de 100 mg y 250 mg, respectivamente.
 Nota: valor p frente a placebo: * p<0,05. El valor p procede de la prueba exacta de Fisher. El porcentaje de respuesta se calcula mediante $n/Ns \times 100$ %.

Tabla 4: Análisis de subgrupos - Tasas de respuesta clínica basadas en MMS en la semana 12 por experiencia previa con tratamiento biológico frente a sin experiencia previa con tratamiento biológico

Subgrupo	Placebo IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg ^a (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg ^a (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 61)
Terapia biológica previa				
Ns	40	39	40	38
n (%)	5 (12,5 %)	11 (28,2 %)	21	16
			52,5 %;	42,1 %;
Sin tratamiento previo con producto biológico				
Ns	23	24	22	23
n (%)	8 (34,8 %)	15 (62,5 %)	16 (72,7 %)*	14 (60,9 %)

Abreviaturas: IV = intravenoso; Miri = mirikizumab; N = número de pacientes en la población de análisis; n = número de pacientes en la categoría especificada; NRI = imputación de no respondedores; Ns = número de pacientes en cada subgrupo; Q4W = cada 4 semanas.
^a El 73 % de los pacientes del grupo de 50 mg y el 44 % de los pacientes del grupo de 200 mg se sometieron a ajustes de dosis basados en la exposición antes de la semana 12, lo que dio lugar a dosis medias de Miri de 100 mg y 250 mg, respectivamente.
 Nota: valor p frente a placebo: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001. El valor p procede de la prueba exacta de Fisher. El porcentaje de respuesta se calcula mediante $n/Ns \times 100$ %.

Tabla 5: Análisis de subgrupos - Tasas de cicatrización endoscópica en la semana 12 por experiencia previa con tratamiento biológico frente a sin experiencia previa con tratamiento biológico

Subgrupo	Placebo (N = 63)	IV Q4W Miri (N = 63)	IV Q4W 50 mg ^a (N = 62)	IV Q4W 200 mg (N = 61)
Terapia biológica previa				
Ns	40	39	40	38
n (%)	2 (5,0 %)	6 (15,4 %)	8 (20,0 %)	4 (10,5 %)
Sin tratamiento previo con producto biológico				
Ns	23	24	22	23
n (%)	2 (8,7 %)	9 (37,5 %)*	11 (50,0 %)**	4 (17,4 %)

Abreviaturas: IV = intravenoso; Miri = mirikizumab; N = número de pacientes en la población de análisis; n = número de pacientes en la categoría especificada; NRI = imputación de no respondedores; Ns = número de pacientes en cada subgrupo; Q4W = cada 4 semanas.

^a El 73 % de los pacientes del grupo de 50 mg y el 44 % de los pacientes del grupo de 200 mg se sometieron a ajustes de dosis basados en la exposición antes de la semana 12, lo que dio lugar a dosis medias de Miri de 100 mg y 250 mg, respectivamente.

Nota: valor p frente a placebo: * p<0,05; ** p<0,01. El valor p procede de la prueba exacta de Fisher. El porcentaje de respuesta se calcula mediante n/Ns*100 %.

Las tasas de remisión clínica, respuesta clínica y curación endoscópica fueron mayores en los pacientes sin tratamiento biológico previo que recibieron mirikizumab en comparación con los pacientes con experiencia en tratamiento biológico.

5 Resultados: Periodo de mantenimiento - Semana 52

Los pacientes con respuesta clínica en la semana 12 fueron aleatorizados de nuevo para recibir 200 mg de mirikizumab SC Q4W o 200 mg de mirikizumab SC Q12W. No hubo retirada aleatoria al grupo placebo en mantenimiento. Los datos provisionales de los criterios de valoración primarios, secundarios y exploratorios clave en la semana 52 se resumen en las tablas 6a y 6b. Los datos finales de los criterios de valoración primarios, secundarios y exploratorios clave en la semana 52 se resumen en la tabla 7.

Las tasas para cada medida de eficacia en la lectura intermedia de la Semana 52 mostradas en las tablas 6a y 6b fueron comparables entre los grupos de mantenimiento con mirikizumab Q4W y Q12W, excepto para la remisión endoscópica, que fue numéricamente mayor en el grupo Q12W.

Tabla 6a: Sumario de las medidas de eficacia en la semana 52

	200 mg Miri SC Q4W			200 mg Miri SC Q12W		
	n/N	%	(95 % CI)	n/N	%	(95 % CI)
Remisión clínica	10/23	43,48 %	(23,2 %, 63,7 %)	9/23	39,13 %	(19,2 %, 59,1 %)
Respuesta clínica	18/23	78,26 %	(61,4 %, 95,1 %)	16/23	69,57 %	(50,8 %, 88,4 %)
Curación endoscópica	12/23	52,17 %	(31,8 %, 72,6 %)	13/23	56,52 %	(36,3 %, 76,8 %)

	200 mg Miri SC Q4W			200 mg Miri SC Q12W		
	n/N	%	(95 % CI)	n/N	%	(95 % CI)
Remisión endoscópica	3/23	13,04 %	(0,0 %, 26,8 %)	10/23	43,48 %	(23,2 %, 63,7 %)
Remisión sintomática	18/24	75,00 %	(57,7 %, 92,3 %)	14/23	60,87 %	(40,9 %, 80,8 %)
Respuesta sintomática	18/24	75,00 %	(57,7 %, 92,3 %)	16/23	69,57 %	(50,8 %, 88,4 %)

Abreviaturas: CI = intervalo de confianza; Miri = mirikizumab; N = número de pacientes que interrumpieron durante el periodo de mantenimiento o que disponían de datos para la visita de la semana 52; n = número de pacientes en la categoría especificada; Q4W = cada 4 semanas; Q12W = cada 12 semanas; SC = subcutáneo.

5

Tabla 6b: Remisión clínica duradera en la semana 52

200 mg Miri SC Q4W			200 mg Miri SC Q12W		
n/Nx	%	(95 % CI)	n/Nx	%	(95 % CI)
6/8	75,0 %	(45,0 %, 100 %)	3/5	60,00 %	(17,1 %, 100 %)

Abreviaturas: CI = intervalo de confianza; Miri = mirikizumab; Nx = número de pacientes remitentes en la semana 12 que disponían de datos para la visita de la semana 52; n = número de pacientes en la categoría especificada; Q4W = cada 4 semanas; Q12W = cada 12 semanas; SC = subcutáneo.

Nota: El porcentaje de respuesta se calculó mediante $n/Nx \times 100\%$. Los intervalos de confianza se calcularon mediante el procedimiento de Wald. La remisión clínica duradera en la semana 52 se define como la remisión clínica en la semana 52 para los pacientes que tenían remisión clínica en la semana 12.

Tabla 7: Datos de criterios de valoración primarios, secundarios y exploratorios clave en la semana 52

		Grupos de tratamiento (respondedores clínicos en la semana 12)		
Media (SD) a menos que se especifique lo contrario		Miri 200 mg Q4W (N=47)	Miri 200 mg Q12W (N=46)	Total miri (N=93)
Características basales				
Edad, años		41,3 (14,1)	38,9 (12,4)	40,1 (13,3)
Varones, n (%)		27 (57,4)	22 (47,8)	49 (52,7)
Peso, kg		74,6(17,3)	72,5 (18,0)	73,5 (17,5)
Tratamiento concomitante de UC, n (%)				
Corticosteroides		22 (46,8)	19 (41,3)	41 (44,1)
5-ASA		37 (78,7)	40 (87,0)	77 (82,8)
Tiopurinas		15 (31,9)	9 (19,6)	24 (25,8)

Número de terapias biológicas previas, n (%)				
	0	21 (44,7)	23 (50,0)	44 (47,3)
	1	12 (25,5)	17 (37,0)	29 (31,2)
	2	10 (21,3)	5 (10,9)	15 (16,1)
	≥3	4 (8,5)	1 (2,2)	5 (5,4)
Puntuación Mayo modificada		6,0 (1,4)	6,1 (1,4)	-
Semana 52 (NRI)				
Remisión clínica ^a , n (%)		22 (46,8)	17 (37,0)	39 (41,9)
Respuesta clínica ^b , n (%)		38 (80,9)	35 (76,1)	73 (78,5)
ES=0/1 ^c , n (%)		27 (57,4)	22 (47,8)	49 (52,7)
ES=0 ^d , n (%)		7 (14,9)	13 (28,3)	20 (21,5)
Remisión sintomática ^e , n (%)		36 (76,6)	30 (65,2)	66 (71,0)
TEAE, n (%)		36 (76,6)	31 (67,4)	67 (72,0)
SAE, n (%)		2 (4,3)	1 (2,2)	3 (3,2)
Interrupciones debidas a AE, n (%)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (1,1)	

(continuación)

^a **Remisión clínica:** puntuación Mayo de 9 puntos: subpuntuación de hemorragia rectal (RB)=0, subpuntuación de frecuencia de deposiciones=0 o 1 con disminución ≥ 1 punto con respecto al valor basal, y subpuntuación de endoscopia=0 o 1

^b **Respuesta clínica:** Disminución de la puntuación Mayo de 9 puntos ≥ 2 puntos y ≥ 35 % con respecto al valor basal, y disminución de la subpuntuación RB ≥1 o subpuntuación RB de 0 o 1

^c **ES=0/1:** subpuntuación endoscópica Mayo leída centralmente=0 o 1

^d **ES=0:** subpuntuación endoscópica Mayo de lectura centralizada= 0

^e **Remisión sintomática:** Subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones=0 o 1 y subpuntuación de la hemorragia rectal=0

¹Sandborn WJ, et al. Presentado en la DDW 2018: 882-Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-23 Therapy with Mirikizumab (LY3074828) in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis in a Phase 2 Study. Gastroenterology. 31 de mayo de 2018;154(6):S-1360.

AE=evento adverso; Nx=número de pacientes evaluables; NRI=imputación de no respondedores:

SAE=Eventos adversos graves; TEAE=Eventos adversos emergentes del tratamiento

En la lectura final de la semana 52, entre aquellos en remisión clínica en la Semana 12, el 61,1 % (Q4W) y el 38,5 % (Q12W) permanecieron en remisión clínica en la Semana 52. Entre los que presentaban respuesta clínica (pero no remisión) en la semana 12, el 37,9 % (Q4W) y el 36,4 % (Q12W) alcanzaron la remisión clínica en la semana 52. Mirikizumab demuestra así una eficacia duradera

Resultados: Periodo de ampliación - Semana 12

Los pacientes aleatorizados al tratamiento de inducción con placebo o mirikizumab y que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 fueron elegibles para entrar en el periodo de ampliación, que comprende dos partes: un periodo de inducción de ampliación de 12 semanas seguido de un periodo de mantenimiento de ampliación de 28 semanas. En el periodo de inducción de la ampliación, los pacientes recibieron tratamiento de inducción continuado con una dosis fija de 600 mg de mirikizumab IV Q4W en las semanas 0, 4 y 8, con una evaluación de la eficacia en la semana de ampliación 12. Para explorar si una dosis de inducción de mayor ampliación podría asociarse a mejores resultados, se aumentó la dosis a 1000 mg de mirikizumab IV Q4W.

De los pacientes que recibieron tratamiento de inducción prolongado con mirikizumab, el 50,0 % tratados con 600 mg de mirikizumab IV Q4W y el 43,8 % tratados con 1000 mg de mirikizumab IV Q12W, respectivamente, lograron respuesta clínica, el 15,0 % y el 9,4 % lograron remisión clínica, el 20,0 % y el 15,6 % lograron una puntuación endoscópica de 0/1, y el 0 y el 3,0 % tuvieron una puntuación endoscópica de 0 al final del periodo de inducción prolongado (Semana 24). Entre los pacientes que no respondieron al placebo, el 58,0 % y el 71,9 % que recibieron 12 semanas de 600 mg o 1.000 mg de mirikizumab IV Q4W, respectivamente, alcanzaron la respuesta clínica, el 25,0 % y el 25,0 % alcanzaron la remisión clínica, el 25,0 % y el 37,5 % alcanzaron una puntuación endoscópica de 0/1, y el 0 y el 9,4 % alcanzaron una puntuación endoscópica de 0 al final de la inducción prolongada (semana 24). Los acontecimientos adversos (AE) emergentes del tratamiento, las interrupciones debidas a AE y los AE graves fueron similares en todos los grupos de tratamiento durante el periodo de inducción prolongado.

Tabla 8: Grupos de tratamiento de inducción prolongado (no respondedores clínicos en la semana 12)

	Inducción prolongada mirikizumab no respondedores		Inducción prolongada placebo no respondedores	
Semana 24	OL EI Miri 600mg Q4W (N=20)	OL EI Miri 1000mg Q12W (N=64)	OL EI Miri 600mg Q4W (N=12)	OL EI Miri 1000mg Q4W (N=32)
Respuesta clínica ^a , n (%)	10 (50,0)	28 (43,8)	7 (58,3)	23 (71,9)

(continuación)

	Inducción prolongada mirikizumab no respondedores		Inducción prolongada placebo no respondedores	
Semana 24	OL EI Miri 600mg Q4W (N=20)	OL EI Miri 1000mg Q12W (N=64)	OL EI Miri 600mg Q4W (N=12)	OL EI Miri 1000mg Q4W (N=32)
Remisión clínica ^b , n (%)	3 (15,0)	6 (9,4)	3 (25,0)	8 (25,0)
ES=0/1 ^c , n (%)	4 (20,0)	10 (15,6)	3 (25,0)	12 (37,5)
ES=0 ^d , n (%)	0(0)	2 (3,1)	0(0)	3 (9,4)
AE emergentes del tratamiento, n (%)	12 (60,0)	31 (48,4)	5 (41,7)	14 (43,8)
AE graves, n (%)	0 (0,0)	2 (3,1)	1 (8,3)	3 (9,4)

Interrupciones del estudio por AE, n (%)	0 (0,0)	3 (4,7)	0 (0,0)	1 (3,1)
^a Respuesta clínica: Disminución de la MMS de 9 puntos \geq 2 puntos y \geq 35 % con respecto al valor basal, y disminución de la subpuntuación de hemorragia rectal (RB) \geq 1 o subpuntuación de RB de 0 o 1				
^b Remisión clínica: puntuación Mayo de 9 puntos: Subpuntuación RB = 0, subpuntuación de frecuencia de deposiciones = 0 o 1 con disminución \geq 1 punto respecto al valor basal, y subpuntuación de endoscopia = 0 o 1				
^c ES=0/1: subpuntuación endoscópica Mayo leída centralmente = 0 o 1				
^d ES=0: subpuntuación endoscópica Mayo leída centralmente = 0				
AE=Eventos adversos; EI=Inducción prolongada; OL=Etiqueta abierta; NR = sin respuesta clínica en la Semana 12 de inducción (no respondedor)				

La inducción extendida y la dosificación de mantenimiento con mirikizumab demostraron eficacia (evaluada por múltiples medidas) hasta la semana 52 del estudio. Es importante destacar que 12 semanas adicionales de inducción prolongada con mirikizumab permitieron que el 43,8-50,0 % de los pacientes que no respondieron al mirikizumab de inducción lograran una respuesta clínica. El 65,8% de estos pacientes presentaron respuesta clínica en la semana 52 con mirikizumab 200 mg SC Q4W.

Resultados: Seguridad

Mirikizumab fue bien tolerado con pocas interrupciones debidas a acontecimientos adversos (AE). Las incidencias de acontecimientos adversos graves (SAE) y de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) fueron similares entre los grupos de tratamiento con placebo y mirikizumab, sin que se observara una relación entre las dosis en los periodos de inducción o mantenimiento. No se produjeron muertes durante el estudio. En las tablas 9-11 Ese muestran descripciones generales de los EA por periodos de estudio de inducción, mantenimiento y ampliación.

Tabla 9: Descripción general de los eventos adversos: período de inducción

	PBO Q4W (N = 63)	IV Miri Q4W 50 mg* (N = 63)	IV Miri Q4W 200 mg* (N = 62)	IV Miri Q4W 600 mg (N = 60)	IV Miri Total (n = 185)	Total (n = 248)	Valor- p ^a Miri Total vs PBO
Número de pacientes^b	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Muertes ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,999
SAE	2 (3,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	3 (5,0)	5 (2,7)	7 (2,8)	>0,999
Interrupciones del estudio debido a un AE	3 (4,8)	0 (0,0)	1 (1,6)	2 (3,3)	3 (1,6)	6 (2,4)	0,173
TEAE	32 (50,8)	36 (57,1)	32 (51,6)	32 (53,3)	100 (54,1)	132 (53,2)	0,664
TEAE relacionados con el tratamiento del estudio por el investigador ^d	10 (15,9)	12 (19,0)	7 (11,3)	11 (18,3)	30 (16,2)	40 (16,1)	>0,999

Abreviaturas: AE = acontecimiento adverso; IV = intravenoso; Miri = mirikizumab; n = número de pacientes con al menos 1 acontecimiento adverso por tipo de acontecimiento; N = número de pacientes en la población de seguridad; PBO = placebo; Q4W = cada 4 semanas; SAE = acontecimiento adverso grave; TEAE =

	PBO Q4W (N = 63)	IV Miri Q4W 50 mg* (N = 63)	IV Miri Q4W 200 mg* (N = 62)	IV Miri Q4W 600 mg (N = 60)	Miri Total (n = 185)	Total (n = 248)	Valor- p ^a Miri Total vs PBO
Número de pacientes ^b	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
acontecimiento adverso emergente del tratamiento; vs = frente a							
^a Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba exacta de Fisher. No se realizaron ajustes por multiplicidad.							
^b Los pacientes pueden contarse en más de 1 categoría.							
^c Las muertes también se incluyeron como SAE y abandonos debidos a AE.							
^d Incluye acontecimientos que se consideraron relacionados con el tratamiento del estudio a juicio del investigador.							
* Un 73 % de los pacientes del grupo de 50 mg y un 44 % de los pacientes del grupo de 200 mg se sometieron a ajustes de dosis basados en la exposición antes de la semana 12, lo que dio lugar a dosis medias de Miri de 100 mg y 250 mg, respectivamente.							

Tabla 10: Descripción general de acontecimientos adversos - Período de mantenimiento

	PBO Q4W (N = 13)	SC 200 mg Q4W (N = 47)	Miri 200 mg Q12W (N = 45)	Miri Total (N = 92)	Total (N = 105)	valor-p ^a Miri Q4W vs Miri Q12W
Número de pacientes ^b	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Muertes ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,999
SAE	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (2,2)	2 (2,2)	2 (1,9)	>0,999
Interrupciones del estudio debido a un AE	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,999
TEAE	7 (53,8)	29 (61,7)	21 (46,7)	50 (54,3)	57 (54,3)	0,209
TEAE relacionados con el tratamiento del estudio por el investigador ^d	3 (23,1)	15 (31,9)	3 (6,7)	18 (19,6)	21 (20,0)	0,003

(continuación)

Abreviaturas: AE = acontecimiento adverso; Miri = mirikizumab; n = número de pacientes con al menos 1 acontecimiento adverso por tipo de acontecimiento; N = número de pacientes en la población de seguridad; PBO = placebo; Q4W = cada 4 semanas; Q12W = cada 12 semanas; SAE = acontecimiento adverso grave; SC = subcutáneo; TEAE = acontecimiento adverso emergente del tratamiento; vs = frente a.

^a Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba exacta de Fisher. No se realizaron ajustes por multiplicidad

^b Los pacientes pueden contarse en más de 1 categoría.

^c Las muertes también se incluyeron como SAE y abandonos debidos a AE.

^d Incluye acontecimientos que se consideraron relacionados con el tratamiento del estudio a juicio del investigador.

Tabla 11: Descripción general de efectos adversos - Inducción de la ampliación y mantenimiento de la ampliación

	Ampliación abierta 600 mg Miri IV Q4W (N = 32)	Ampliación abierta 1000 mg Miri IV Q12W (N = 95)	Ampliación abierta 200 mg Miri SC Q4W (N = 44)
Número de pacientes^a	n (%)	n (%)	n (%)
Muertes ^b	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SAE	1 (3,1)	5 (5,3)	1 (2,3)
Interrupciones del estudio debido a un AE	0 (0,0)	3 (3,2)	0 (0,0)
TEAE	17 (53,1)	38 (40,0)	23 (52,3)
TEAE relacionados con el tratamiento del estudio por el investigador c	4 (12,5)	9 (9,5)	2 (4,5)

Abreviaturas: AE = acontecimiento adverso; IV = intravenoso; Miri = mirikizumab; n = número de pacientes con al menos 1 acontecimiento adverso por tipo de acontecimiento; N = número de pacientes en la población de seguridad; Q4W = cada 4 semanas; Q12W = cada 12 semanas; SAE = acontecimiento adverso grave; SC = subcutáneo; TEAE = acontecimiento adverso emergente del tratamiento.

^a Los pacientes pueden contarse en más de 1 categoría.

^b Las muertes también se incluyeron como SAE y abandonos debidos a AE.

^c Incluye acontecimientos que se consideraron relacionados con el tratamiento del estudio a juicio del investigador.

Resultados: Farmacocinética (PK) y modelos de exposición/respuesta**5 i) Resumen de los análisis PK de la población**

Se tomaron un total de 2828 muestras de concentración sérica de mirikizumab de 229 pacientes durante los periodos de inducción, mantenimiento y ampliación, que se utilizaron en el análisis PK. Los datos de concentración se analizaron utilizando procedimientos PK poblacionales. Se encontró que un modelo de 2 compartimentos con absorción de primer orden para las dosis de mantenimiento SC describía mejor la PK de mirikizumab. El aclaramiento típico estimado de la población fue de 0,023 L/h (2,8 % SD de la estimación (SEE)), y la variabilidad aleatoria entre pacientes en el aclaramiento aparente fue del 32 % (% CV). La biodisponibilidad SC estimada fue del 42 %.

Los valores poblacionales típicos estimados para los volúmenes de distribución central y periférica y el aclaramiento intercompartimental fueron de 3,5 L, 1,4 L y 0,0064 L/h, respectivamente. Un total de 303 muestras (9 %) estaban por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo de mirikizumab (100 ng/ml). La exclusión de estas muestras se comparó con la imputación estándar o los modelos de estimación condicional en el modelado PK y no se observó ningún impacto en los parámetros PK estimados.

La Figura 1 muestra la concentración sérica media de mirikizumab calculada utilizando los valores de aclaramiento de pacientes individuales estimados por el modelo PK, junto con una línea de referencia que indica dónde se esperaría la concentración media mediana para una dosis fija IV de 300 mg.

El modelo PK poblacional se utilizó para evaluar el impacto de las siguientes covariables: edad, sexo, BMI, peso corporal, origen étnico, nivel de dosis, hábito de fumar, lugar de inyección, estado biológico previo, albúmina basal, albúmina variable en el tiempo, CRP basal, calprotectina fecal basal, MMS basal, subpuntuación RB basal, ampliación de la enfermedad e inmunogenecidad (ADA +/-, TE-ADA +/-, título de ADA, ADA neutralizante +/-). Los únicos factores que resultaron tener un impacto estadísticamente significativo fueron la albúmina variable en el tiempo sobre el aclaramiento y el peso corporal sobre el volumen central de distribución.

ii) Resumen de las concentraciones observadas durante el mantenimiento

En el grupo de 200 mg de mirikizumab SC Q4W, la primera muestra se recogió entre 2 y 10 días después de la primera dosis, y todas las muestras posteriores se recogieron antes de la dosificación, por lo que representan concentraciones mínimas. La pauta Q4W produjo concentraciones mínimas constantes durante el periodo de mantenimiento. Estas concentraciones mínimas fueron similares a las concentraciones mínimas observadas en el grupo de inducción con 200 mg de mirikizumab IV en la semana 12 del periodo de inducción.

En el grupo de 200 mg de mirikizumab SC Q12W, la primera muestra también se recogió de 2 a 10 días después de la primera dosis, y las muestras posteriores se recogieron a las 4, 8 o 12 semanas después de la dosis. Las muestras recogidas en las semanas 24, 48 y 72 se tomaron antes de la administración de la dosis y representan concentraciones mínimas. La mayoría de los pacientes de este grupo de dosis presentaron concentraciones por debajo del límite de cuantificación (BQL) en el nivel mínimo. Esto era de esperar debido al largo intervalo entre las dosis. El régimen SC Q12W produjo un perfil de concentración más intermitente que el régimen Q4W.

iii) Resumen de los datos observados de exposición-respuesta

La **figura 2** muestra la respuesta clínica observada, la remisión clínica, la respuesta endoscópica y la respuesta sintomática frente a la mediana de la concentración media en cada grupo de inducción. La exposición aumentó de forma proporcional a la dosis. Las relaciones exposición-respuesta medias para los criterios de valoración trazados siguieron el mismo patrón general, con tasas que aumentaban entre los grupos placebo y 50 mg, y entre los grupos 50 mg y 200 mg, pero que luego disminuían entre los grupos 200 mg y 600 mg.

La **Figura 3** y la **Figura 4** muestran las concentraciones medias de pacientes individuales o las concentraciones observadas en la semana 12, agrupadas según si el paciente logró respuesta clínica o remisión. Estos gráficos muestran que hubo un solapamiento significativo en las concentraciones individuales de los pacientes que alcanzaron la respuesta o la remisión frente a los pacientes que no alcanzaron estos criterios de valoración. Los gráficos también muestran que la menor eficacia observada en el grupo de 600 mg no se debió a exposiciones bajas en algunos pacientes, ya que los pacientes de las cohortes de 50 mg y 200 mg alcanzaron respuesta clínica y remisión con exposiciones similares o inferiores a las más bajas de los pacientes individuales del grupo de 600 mg. Los pacientes con las concentraciones más bajas observadas en la semana 12 en los terciles 1 y 2 del grupo de 600 mg que no alcanzaron la remisión son similares a las concentraciones de los pacientes que sí alcanzaron la remisión en los grupos de 50 mg y 200 mg.

iv) Resumen de los análisis basados en modelos

La relación entre exposición y eficacia se exploró utilizando la MMS. La evaluación directa de la MMS proporciona una resolución de la relación exposición-eficacia, ya que es una medida que tiene más niveles en comparación con los criterios de valoración clínicos binarios de respuesta y remisión. La MMS se evaluó mediante la valoración del cambio desde el valor basal hasta la semana 12 en la MMS y se interpretó que los pacientes con la mayor disminución desde el valor basal en la MMS habían alcanzado la mejor eficacia. En el modelo se evaluaron las siguientes covariables: albúmina basal, CRP basal, calprotectina fecal basal, estado de tratamiento biológico previo, ampliación de la enfermedad, MMS basal, subpuntuación SF basal, subpuntuación RB basal, ES basal, hábito tabáquico, peso corporal y si el paciente tenía un ajuste de dosis basado en la exposición.

La relación entre la exposición a mirikizumab y la reducción del MMS en la semana 12 indica que las dosis inferiores a 300 mg pueden conducir a una disminución de la eficacia, y una dosis de 300 mg produciría el 91 % del efecto máximo posible con mirikizumab. Además, se espera que una dosis de 300 mg produzca una concentración media mediana que cubra la mayoría de las exposiciones individuales de los pacientes que se observaron en la cohorte de 200 mg del estudio (véase la **Figura 5**).

En el periodo de mantenimiento, se observó un perfil de concentración más consistente con el régimen de dosis Q4W en comparación con el régimen Q12W, que produjo un perfil de concentración más intermitente. El régimen Q4W también produjo concentraciones mínimas que fueron similares a la concentración mínima de la semana 12 producida en el grupo de inducción de 200 mg que logró la mejor eficacia. Los pacientes que alcanzaron la respuesta clínica o la remisión clínica en la semana 52 también tendieron a tener concentraciones de mantenimiento más elevadas. Estos resultados sugieren que es más probable que una pauta de 200 mg SC Q4W proporcione una mejor eficacia de mantenimiento que una pauta de 200 mg Q12W.

Ejemplo 2: estudio clínico

Parte A

Visión general

Este estudio es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de brazos paralelos, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de mirikizumab, comparado con placebo, durante un periodo de

inducción de 12 semanas. La población del estudio incluye a pacientes con UC activa de moderada a grave que presentan una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento con corticosteroides o inmunomoduladores para la UC (denominados "tratamiento convencional fallido" en este estudio), y aquellos que presentan una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento producto biológico para la UC (denominados "tratamiento biológico fallido" en este estudio). Los

Los pacientes que interrumpan el tratamiento antes de la evaluación de la semana 12, o aquellos que no puedan o no estén dispuestos a participar en la parte B completarán el seguimiento postratamiento 16 semanas después de su última visita. El estudio comprende un periodo de cribado de hasta un máximo de 28 días y un periodo de tratamiento intravenoso ciego de 12 semanas.

Objetivos

El objetivo primario es probar la hipótesis de que mirikizumab es superior a placebo en la inducción de la remisión clínica en la semana 12 en pacientes con colitis ulcerosa (UC) de moderada a gravemente activa.

Los objetivos secundarios incluyen los siguientes:

- Evaluar la eficacia del tratamiento con mirikizumab en comparación con placebo para inducir una respuesta clínica en la semana 12;
- Evaluar la eficacia del tratamiento con mirikizumab en comparación con placebo para inducir la remisión endoscópica en la semana 12;
- Evaluar la eficacia del tratamiento con mirikizumab en comparación con placebo para inducir la remisión sintomática en las semanas 4 y 12;
- Evaluar la eficacia del tratamiento con mirikizumab en comparación con placebo para inducir la respuesta clínica en la población con tratamiento biológico fallido en la semana 12; y
- Evaluar el tiempo hasta la respuesta sintomática y el tiempo hasta la remisión sintomática.

Los criterios de valoración se definieron utilizando la MMS. Las endoscopias se leen de forma centralizada. Las tasas de curación endoscópica también se determinan en la semana 12. Las definiciones de los criterios de valoración son las siguientes:

- **Remisión clínica:** Haber alcanzado las siguientes subpuntuaciones MMS: una subpuntuación de hemorragia rectal (RB) de 0, una subpuntuación de frecuencia de deposiciones (SF) de 0 o 1 (con una disminución ≥ 1 punto con respecto al valor basal) y una subpuntuación endoscópica (ES) de 0 o 1 (excluida la friabilidad).
- **Respuesta clínica:** Haber logrado una disminución en la subpuntuación Mayo de 9 puntos de ≥ 2 puntos y ≥ 30 % con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación RB de ≥ 1 o una subpuntuación RB de 0 o 1.
- **Remisión endoscópica:** Habiendo alcanzado una ES de Mayo de 0.
- **Curación endoscópica:** Haber alcanzado una ES de Mayo de 0 o 1.
- **Remisión sintomática:** SF= 0, o SF = 1 con una disminución de ≥ 1 punto con respecto al valor basal, y RB = 0.
- **Respuesta sintomática:** al menos un 30 % de disminución con respecto al valor basal en SF y RB compuestos.

Procedimientos

Este estudio comprende un periodo de cribado y un periodo de inducción intravenosa ciega de 12 semanas.

a) Periodo de cribado

Se evalúa la elegibilidad de los pacientes para el estudio ≤ 28 días antes de la visita inicial. En la visita inicial, los pacientes que cumplen los criterios de elegibilidad se asignan de forma aleatoria y equitativa a 1 de los 4 grupos de tratamiento de inducción.

Los pacientes elegibles son varones o mujeres de entre 18 y 80 años en el momento del cribado inicial. Los pacientes deben tener:

- i) un diagnóstico establecido de UC de ≥ 3 meses de duración antes del inicio (Semana 0), que incluya evidencia endoscópica de UC y un informe histopatológico que apoye el diagnóstico de UC;
- 5 ii) UC de moderada a gravemente activa, definida por una puntuación Mayo modificada (MMS) de 4 a 9 con una subpuntuación endoscópica (ES) ≥ 2 , con endoscopia realizada en los 10 días anteriores al inicio del estudio;
- iii) evidencia de UC que se extiende proximal al recto (distal a la unión rectosigmoidea, que se encuentra aproximadamente a 10-15 cm del margen anal).
- 10 iv) documentación de:
 - a) una colonoscopia de vigilancia (realizada de acuerdo con la norma local) en los 12 meses anteriores a la referencia para:
 - pacientes con pancolitis de >8 años de duración, o
 - pacientes con colitis izquierda de >12 años de duración, o
 - 15 – pacientes con colangitis esclerosante primaria.
 - O
 - b) en los pacientes a los que no se aplique a), vigilancia actualizada del cáncer colorrectal (realizada según la norma local). A discreción del investigador, se puede realizar una colonoscopia (en lugar de una sigmoidoscopia flexible) como endoscopia de cribado para este estudio. A los pacientes que no dispongan de un informe de colonoscopia en la documentación original se les realizará una colonoscopia en el cribado.
 - 20

Los pacientes pueden estar recibiendo una dosis terapéutica de los siguientes fármacos:

- (a) Compuestos orales de 5-ASA: si la dosis prescrita ha sido estable durante al menos dos semanas antes del inicio del estudio;
- 25 (b) tratamiento con corticosteroides orales prednisona ≤ 20 mg/día o equivalente, o budesonida comprimidos de liberación prolongada 9 mg/día [budesonida MMX]); si la dosis prescrita se ha mantenido estable durante al menos 2 semanas antes de la endoscopia de cribado; o
- (c) AZA, 6-MP y metotrexato: si estos inmunomoduladores se han prescrito a una dosis estable durante al menos 8 semanas antes de la endoscopia de cribado.

30 b) Período de inducción

Este estudio incluye una comparación de la administración IV de mirikizumab frente a placebo durante un periodo de inducción de 12 semanas:

Grupo de tratamiento	Descripción
Dosis de mirikizumab Brazo 1	300 mg administrados en perfusión intravenosa (Semanas 0, 4, 8)
Control	Placebo administrado en infusión intravenosa (Semanas, 0, 4, 8)

La infusión intravenosa de mirikizumab o placebo durará al menos 30 minutos.

- 35 El criterio de valoración primario es la remisión clínica en la semana 12 (mirikizumab frente a placebo). La remisión clínica se basa en la MMS.

La MMS y la puntuación compuesta SF y RB, derivada de la evaluación de la puntuación Mayo se utilizan para determinar los principales criterios de valoración secundarios.

Parte BDescripción general

La parte B es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de brazos paralelos que evalúa la seguridad y la eficacia de 200 mg de mirikizumab Q4W SC para mantener la respuesta al tratamiento en la semana 40 (es decir, en combinación con la parte A, 52 semanas de tratamiento continuo). La población del estudio incluye a pacientes con UC activa de moderada a grave que completaron la parte A.

5

La parte A incluye a pacientes que tienen una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional (producto no biológico) para la UC ("tratamiento convencional fallido"), y aquellos que tienen una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento producto biológico para la UC ("tratamiento biológico fallido").

10

Los pacientes que lograron una respuesta clínica con el tratamiento ciego con mirikizumab durante la parte A son aleatorizados 2:1 a 200 mg de mirikizumab Q4W SC ciego o placebo ciego. Los pacientes que respondieron al placebo ciego en su estudio de inducción permanecen con placebo ciego en la Parte B. Se administra un tratamiento de rescate abierto con 300 mg de mirikizumab Q4W intravenoso (IV) durante 3 dosis si los pacientes pierden la respuesta.

15

Los pacientes que no lograron una respuesta clínica ni con mirikizumab ciego ni con placebo ciego durante la parte A reciben un tratamiento de inducción prolongado abierto con 300 mg de mirikizumab Q4W IV administrado durante 3 dosis. Los pacientes que logran una respuesta clínica retardada (definida utilizando el valor basal del estudio de inducción) reciben 200 mg de mirikizumab Q4W SC en abierto. Se interrumpe el estudio de inducción prolongada a los pacientes no respondedores y no logran una respuesta clínica en la semana 12 de la parte A.

20

Objetivos

El objetivo primario es probar la hipótesis de que mirikizumab es superior a placebo en el mantenimiento de la remisión clínica en la semana 40 (semana 52 de terapia continua) entre los pacientes inducidos a la remisión clínica con mirikizumab. Se trata de determinar la proporción de pacientes que estaban en remisión clínica en la semana 12 de la parte A y que están en remisión clínica en la semana 40, es decir, con remisión clínica duradera.

25

Los objetivos secundarios incluyen los siguientes:

- Evaluar la eficacia de mirikizumab en comparación con placebo para lograr la remisión clínica en la semana 40 entre los pacientes inducidos a la respuesta clínica con mirikizumab.
- Evaluar la eficacia de mirikizumab en comparación con placebo en la remisión endoscópica en la semana 40 entre los pacientes inducidos a la respuesta clínica con mirikizumab.
- Evaluar la eficacia de mirikizumab en comparación con placebo para conseguir una remisión sin corticosteroides y sin cirugía entre los pacientes inducidos a respuesta clínica con mirikizumab y que recibían corticosteroides al inicio de la inducción.
- Evaluar, en el subgrupo de pacientes en los que los agentes biológicos han fracasado o causado intolerancia, la remisión clínica en la semana 40 entre los pacientes inducidos a respuesta clínica con mirikizumab.
- Evaluar, en el subgrupo de pacientes en los que los agentes biológicos han fracasado o causado intolerancia, la remisión endoscópica en la semana 40 entre los pacientes inducidos a respuesta clínica con mirikizumab.
- Evaluar, en el subgrupo de pacientes en los que los agentes biológicos han fracasado o causado intolerancia, la remisión clínica en la semana 40 entre los pacientes inducidos a la remisión clínica con mirikizumab.
- Evaluar la eficacia de mirikizumab en comparación con placebo para lograr una remisión sin corticosteroides sin cirugía entre los pacientes inducidos a la remisión clínica con mirikizumab y que recibían corticosteroides al inicio de la inducción.

40

45

Los criterios de valoración se definen utilizando la MMS. Las endoscopias se leen de forma centralizada. Las tasas de curación endoscópica también se determinan en la semana 52. Las definiciones de los criterios de valoración son las siguientes:

50

- Remisión clínica: Haber alcanzado las siguientes subpuntuaciones MMS: una subpuntuación de hemorragia rectal (RB) de 0, una subpuntuación de frecuencia de deposiciones (SF) de 0 o 1 (con ≥ 1 punto de disminución con respecto al valor basal) y una subpuntuación endoscópica (ES) de 0 o 1 (excluida la friabilidad).

- Respuesta clínica: Haber logrado una disminución en la subpuntuación Mayo de 9 puntos de ≥ 2 puntos y ≥ 30 % con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación RB de ≥ 1 o una subpuntuación RB de 0 o 1.
- Remisión endoscópica: Haber alcanzado una ES de Mayo de 0.
- 5 • Curación endoscópica: Haber alcanzado una ES de Mayo de 0 o 1.
- Remisión sintomática: SF= 0, o SF = 1 con una disminución de ≥ 1 punto con respecto al valor basal, y RB = 0.
- Respuesta sintomática: al menos un 30 % de disminución con respecto al valor basal en SF y RB compuestos.
- 10 • La remisión libre de corticosteroides sin cirugía se define como:
 - Remisión clínica; y
 - Sin uso de corticosteroides durante ≥ 12 semanas antes de la evaluación

Procedimientos

Población de pacientes

- 15 Los pacientes con UC activa de moderada a grave que completaron la parte A y que cumplen con los requisitos de elegibilidad se inscriben en este estudio. El estudio inscribe a pacientes que logran una respuesta clínica o una remisión clínica con mirikizumab ciego o placebo en la parte A, así como a pacientes que no logran una respuesta clínica con mirikizumab ciego o placebo durante la parte A.

Asignación de tratamientos

- 20 La asignación del tratamiento de mantenimiento del estudio depende de si los pacientes respondieron a la dosificación del fármaco del estudio en la parte A y de si experimentan una pérdida de respuesta (LOR) durante este estudio, de la siguiente manera:

i) Respondedores a Mirikizumab de la parte A

- 25 Los pacientes que logran una respuesta clínica con mirikizumab cegado en la parte A se aleatorizan para recibir 200 mg de mirikizumab cegado Q4W SC o placebo cegado SC Q4W (retirada aleatorizada) en una proporción de 2:1. La aleatorización se estratifica para lograr la comparabilidad entre grupos, en función del estado de tratamiento biológico fallido (sí o no), el estado de remisión por inducción (sí o no), el uso de corticosteroides (sí o no) y la región (Norteamérica/Europa/Otros). Los pacientes continuarán con el tratamiento aleatorizado asignado durante el resto de la parte B a menos que desarrollen LOR secundario.

- 30 La pérdida de respuesta (LOR) se define como:

- aumento de ≥ 2 puntos desde el valor de referencia de la parte B en las puntuaciones combinadas de SF + RB;
- puntuación combinada SF + RB de ≥ 4 , en 2 visitas consecutivas (con un intervalo de ≥ 7 días, y con confirmación de pruebas de C. difficile negativas); y

- 35 • Confirmado por una subpuntuación endoscópica (ES) de lectura centralizada de 2 o 3

La dosificación SC se continúa según el programa de dosificación hasta que la endoscopia determine si se confirma la LOR. Si se confirma la LOR mediante endoscopia en la semana 12 o después (y el análisis de toxinas fecales de C. difficile es negativo), se rescata a los pacientes con 300 mg de mirikizumab Q4W IV en abierto durante 3 dosis. La primera dosis IV de rescate puede administrarse tan pronto como se confirme la LOR mediante endoscopia de lectura centralizada, si han transcurrido ≥ 7 días desde la dosis SC más reciente. Las dosis posteriores se administrarán cada 4 semanas hasta un total de 3 dosis.

- 40 Si la endoscopia no confirma LOR secundario, los pacientes continúan con la dosificación del fármaco del estudio SC, manteniendo el intervalo de dosificación programado. Si se continúa con la dosificación del fármaco del estudio, se realiza una endoscopia adicional en la semana 40, visita de finalización anticipada (ETV) o visita no programada (UV).
- 45

Los pacientes que, en opinión del investigador, reciben un beneficio clínico después de completar la terapia de rescate LOR (12 semanas después de la primera dosis de rescate IV) se consideran para la inscripción en el

estudio de ampliación a largo plazo parte C para recibir más dosis SC. Una vez iniciada la terapia de rescate LOR IV, no se dispone de más dosis SC en la Parte B.

ii) Respondedores al placebo de la parte A

5 Los pacientes que logran una respuesta clínica con placebo ciego en la parte A siguen recibiendo placebo ciego durante el resto del estudio de mantenimiento. Las inyecciones de placebo SC se administran Q4W para mantener el estudio ciego. Si se confirma la LOR mediante endoscopia en la semana 12 o después (y la prueba de toxina fecal de *C. difficile* es negativa), se rescata a los pacientes con mirikizumab abierto 300 mg Q4W IV durante 3 dosis. Se deben realizar las mismas evaluaciones y procedimientos de LOR descritos para los respondedores a mirikizumab de la Parte A.

10 iii) No respondedores a Mirikizumab y placebo de la parte A

Los pacientes que no logran una respuesta clínica al mirikizumab cegado o al placebo cegado en la parte A reciben una terapia de inducción extendida abierta con 300 mg de mirikizumab IV en las Semanas 0, 4 y 8, y se someten a una endoscopia en la semana 12.

15 Los pacientes que logran una respuesta clínica retardada (en comparación con el valor basal del estudio de inducción) con el tratamiento de inducción prolongado con mirikizumab en la semana 12 reciben posteriormente 200 mg de mirikizumab Q4W SC en abierto a partir de la semana 12. Los pacientes continúan con este régimen de dosis y se someten a una endoscopia en la semana 40.

Los pacientes que, en opinión del investigador, reciben un beneficio clínico pueden ser considerados para la inscripción en el estudio de ampliación a largo plazo parte C para recibir más dosis SC.

20 Los pacientes que no logran una respuesta clínica a la terapia de inducción prolongada con mirikizumab IV en la semana 12, en comparación con la línea de base de inducción, suspenden el fármaco del estudio y se someten a procedimientos para la terminación anticipada del fármaco del estudio, incluido el seguimiento posterior al tratamiento.

25 iv) Periodo de seguimiento posterior al tratamiento

Los pacientes se someterán a un periodo de seguimiento postratamiento de 16 semanas como máximo:

- Los pacientes que suspenden el fármaco del estudio con la última dosis administrada por IV regresan para las visitas de seguimiento postratamiento a las 4 y 16 semanas después de la visita de fin de tratamiento.
- Los pacientes que suspenden el fármaco del estudio con la última dosis administrada por SC regresan para las visitas de seguimiento postratamiento a las 4 y 12 semanas después de la visita de fin de tratamiento.
- Los pacientes que entren posteriormente en el estudio de ampliación a largo plazo parte C no necesitan completar el periodo de seguimiento posterior al tratamiento.

Parte C

35 Descripción general

La parte C es un estudio de ampliación a largo plazo de un solo brazo, ambulatorio, abierto, multicéntrico, que evalúa la eficacia y la seguridad de mirikizumab en pacientes con UC moderada a gravemente activa que han participado en un estudio originario de mirikizumab en la UC, incluidos, entre otros, el estudio descrito en el ejemplo 1 y la parte B.

40 Objetivos

El objetivo primario es evaluar la eficacia a largo plazo de mirikizumab. Un objetivo secundario es evaluar el efecto del tratamiento a largo plazo con mirikizumab en la remisión histológica (cicatrización de la mucosa).

Procedimientos

Los pacientes del estudio del ejemplo 1 y de la parte B son elegibles para inscribirse en la parte C.

45 Población de pacientes

El estudio del ejemplo 1 es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que investiga la eficacia y la seguridad de mirikizumab en pacientes con UC de moderada a grave. El estudio consiste en un periodo de inducción doble ciego de 12 semanas seguido de un periodo de mantenimiento (hasta 144 semanas)

o un periodo de ampliación (12 semanas de inducción de ampliación, hasta 132 semanas de mantenimiento de ampliación) hasta un total de 156 semanas. Los pacientes del estudio elegibles para ser considerados para la inscripción en la parte C incluyen los siguientes:

- 5 • Pacientes que completen la visita endoscópica de la semana 52 del periodo de mantenimiento y las evaluaciones en la visita de finalización del estudio/terminación anticipada, o
- Pacientes que completen la visita de endoscopia de la semana 40 del periodo de ampliación y las evaluaciones en la visita de finalización del estudio/terminación temprana.

10 En el momento de su última visita del estudio del ejemplo 1, un paciente puede estar recibiendo mirikizumab 200 mg SC Q4W ciego, mirikizumab 200 mg SC Q12W ciego, placebo SC Q4W ciego, o mirikizumab 200 mg SC Q4W no ciego (abierto). Los pacientes que recibían placebo ciego SC en el momento de su última visita en el estudio del ejemplo 1 recibirán mirikizumab por primera vez en la parte C.

15 La parte B es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia y la seguridad de 200 mg de mirikizumab administrados SC Q4W para mantener la respuesta al tratamiento en la semana 40 (semana 52 de terapia continua) en pacientes con UC moderada a gravemente activa que completaron 12 semanas de tratamiento de inducción. Los pacientes de la parte B elegibles para ser considerados para la inscripción en AMAP incluyen los siguientes:

- Pacientes que completen la visita de la semana 40 en tratamiento ciego con mirikizumab SC o placebo sin experimentar pérdida de respuesta (LOR) durante la parte B
- 20 • Pacientes que completen la visita de la semana 40 con mirikizumab SC abierto tras responder a la reinducción con mirikizumab IV
- Pacientes que completen la visita de finalización anticipada de la parte B después de recibir rescate IV para LOR y que tenían beneficio clínico en el momento de su última visita de la parte B,

25 Un paciente puede recibir mirikizumab 200 mg SC Q4W ciego, placebo SC Q4W ciego, mirikizumab 300 mg IV abierto (no ciego) o mirikizumab 200 mg SC Q4W abierto. Los pacientes que recibieron placebo ciego SC en el momento de su última visita en la parte B recibirán mirikizumab por primera vez en la parte C.

Tratamiento del estudio

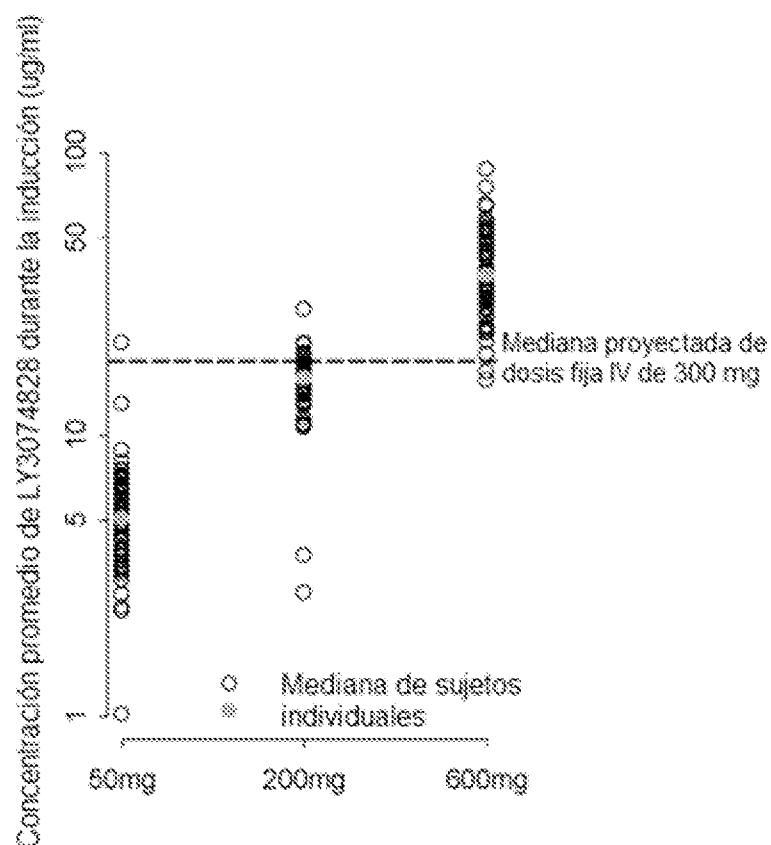
30 Mirikizumab 200 mg se administran por vía subcutánea cada 4 semanas. Los pacientes reciben mirikizumab abierto en la parte C, independientemente de si estaban recibiendo mirikizumab ciego o no ciego (abierto) o placebo ciego cuando finalizó su participación en el estudio de origen. No se dispone de rescate con mirikizumab durante la parte C.

35 La endoscopia se realiza en la semana 52 (Año 1), semana 100 (Año 2) y semana 160 (Año 3) de la parte C. La última endoscopia realizada en el estudio de origen puede utilizarse como línea de base para la parte C. Los pacientes de la parte C que no se hayan sometido a una endoscopia dentro de los 8 meses de la semana 0 de la parte C se someten a una endoscopia en la semana 0. Los pacientes con pancolitis de >8 años de duración, colitis izquierda de >12 años de duración o colangitis esclerosante primaria requieren colonoscopia de vigilancia del cáncer colorrectal para detectar displasia y malignidad asociadas a la UC. Los pacientes con antecedentes familiares de cáncer colorrectal, antecedentes personales de mayor riesgo de cáncer colorrectal, edad >50 años o con otros factores de riesgo conocidos también requieren colonoscopia para la vigilancia del cáncer colorrectal.

40

REIVINDICACIONES

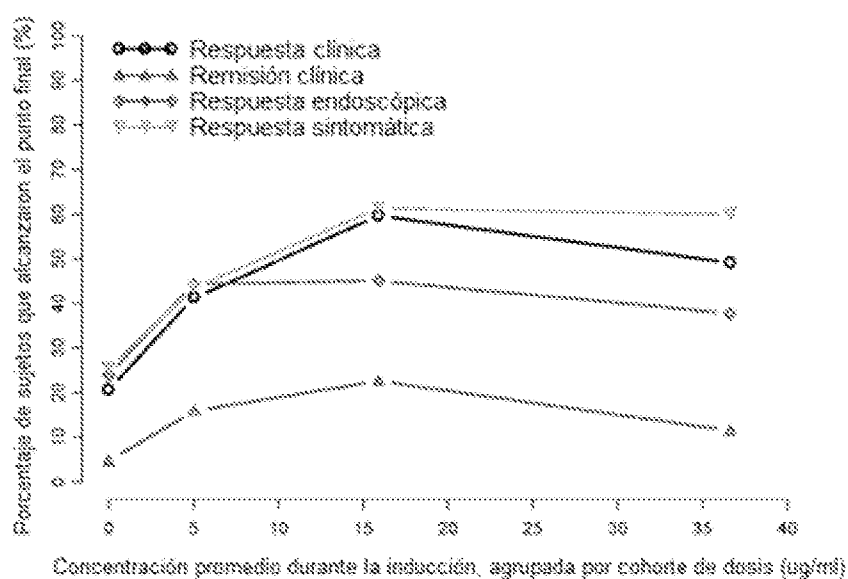
1. Mirikizumab para su uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa (UC) de moderada a grave, en el que el tratamiento comprende:
 - 5 a) administrar al paciente tres dosis de inducción de mirikizumab a intervalos de 4 semanas, en las que cada dosis de inducción comprende 300 mg de mirikizumab, y en las que cada dosis de inducción se administra mediante infusión intravenosa; y
 - 10 b) administrar múltiples dosis de mantenimiento de mirikizumab al paciente mediante inyección subcutánea, en la que la primera dosis de mantenimiento se administra entre 2 y 8 semanas después de la administración de la última dosis de inducción, en la que la dosis de mantenimiento comprende 200 mg de mirikizumab.
2. Mirikizumab para su uso en el tratamiento de la UC según la reivindicación 1, en el que el paciente no ha recibido tratamiento biológico previo.
3. Mirikizumab para su uso en el tratamiento de la UC según la reivindicación 1, en el que el paciente tiene experiencia en tratamiento biológico.
- 15 4. Mirikizumab para su uso en el tratamiento de la UC según la reivindicación 1, en el que el paciente es de tratamiento biológico fallido o de tratamiento convencional fallido.
5. Mirikizumab para su uso en el tratamiento de la UC según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la primera dosis de mantenimiento se administra de 4 a 6 semanas después de administrar la última dosis de inducción.
- 20 6. Mirikizumab para su uso en el tratamiento de la UC según la reivindicación 5, en el que la primera dosis de mantenimiento se administra 4 semanas después de administrar la última dosis de inducción.
7. Mirikizumab para su uso en el tratamiento de la UC según la reivindicación 5, en el que la(s) dosis(es) de mantenimiento posterior(es) se administra(n) a intervalo(s) de 4, 8 o 12 semanas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento.
- 25



Abreviatura: IV = intravenoso.

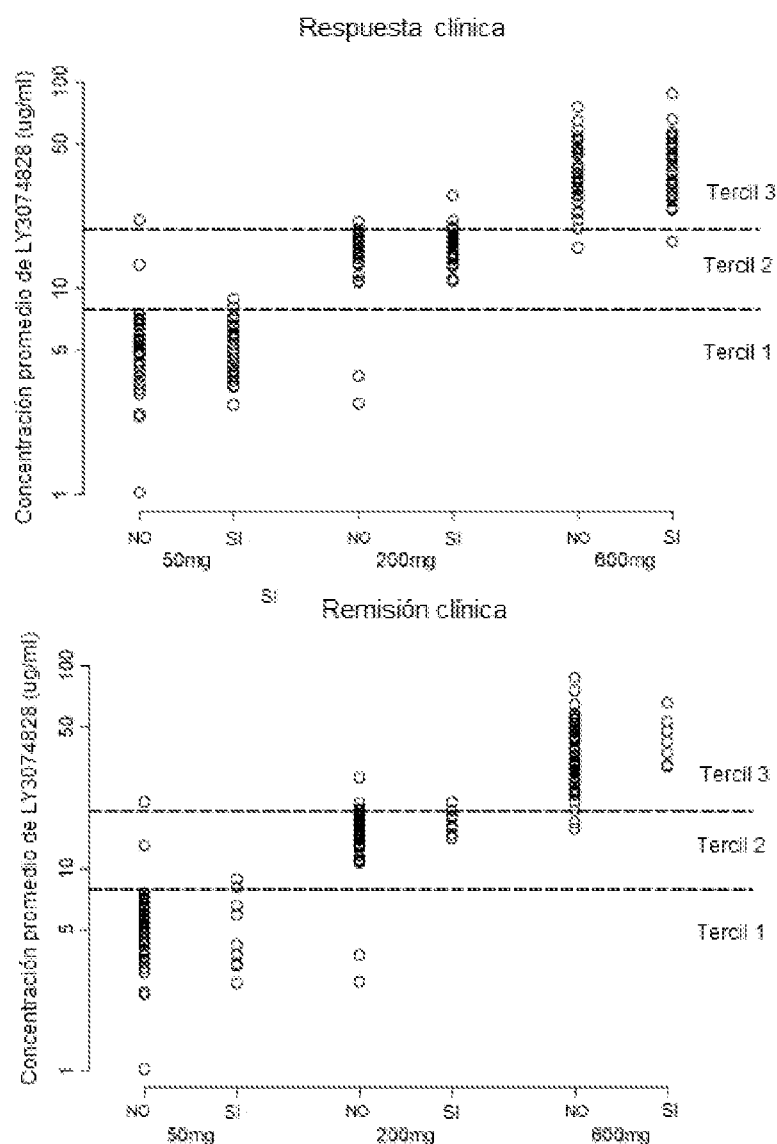
Nota: La línea discontinua representa el lugar donde se esperaría la mediana de la concentración promedio para una dosis IV fija de 300-mg. Las dosis promedio generales en las cohortes de 50- mg y 200-mg durante la inducción fueron 100 mg y 250 mg, respectivamente.

Figura 1: Concentraciones séricas promedio estimadas por el modelo farmacocinético poblacional de mirikizumab



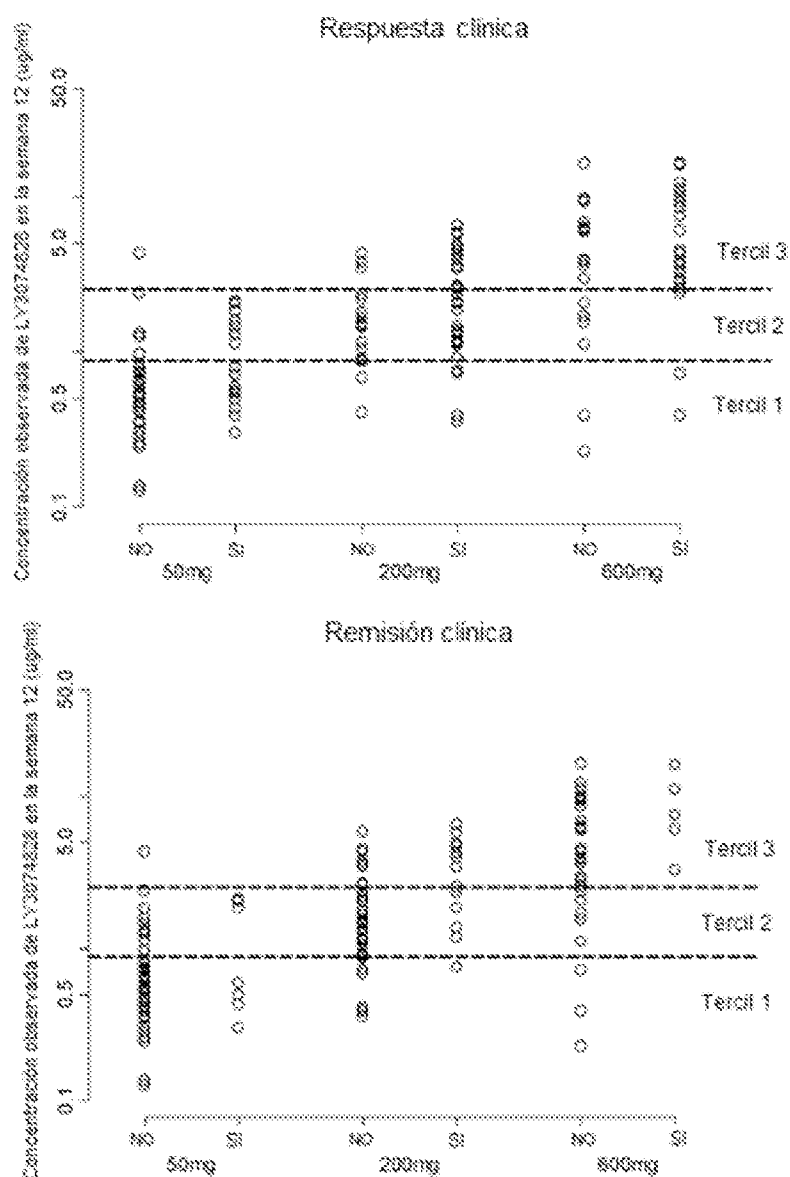
Nota: Los puntos de concentración se encuentran en la mediana de la concentración promedio estimada por el modelo farmacocinético en los grupos placebo, 50-mg, 200-mg y 600-mg, de izquierda a derecha.

Figura 2: Tasas en la semana 12 para los puntos finales de inducción de interés en relación con la concentración promedio de mirikizumab en cada grupo de dosis



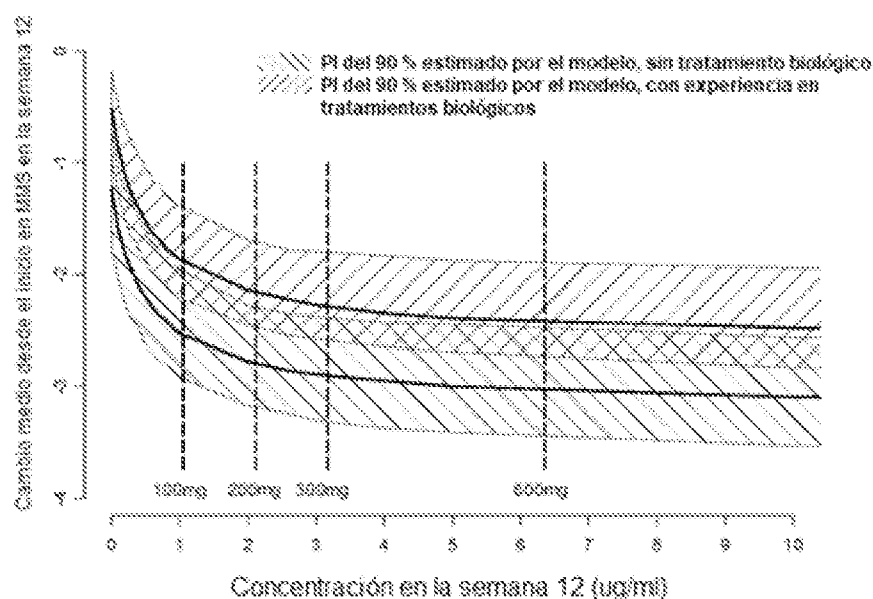
Nota: Las áreas etiquetadas como Tercil 1, 2 y 3 son los terciles de las concentraciones promedio estimadas por el modelo para todos los pacientes que recibieron LY3074828 (mirikizumab). Las dosis promedio generales en los grupos de 50-mg y 200-mg durante la inducción fueron 100 mg y 250 mg, respectivamente.

Figura 3: Concentración promedio estimada por el modelo de mirikizumab durante la inducción en pacientes según el estado de respuesta clínica (panel superior) o remisión clínica (panel inferior)



Nota: Las áreas etiquetadas como Tercil 1, 2 y 3 son los terciles de las concentraciones observadas en la semana 12 para todos los pacientes que recibieron LY3074828 (mirikizumab). Las dosis promedio generales en los grupos de 50-mg y 200-mg durante la inducción fueron 100 mg y 250 mg, respectivamente.

Figura 4: concentración de mirikizumab observada en la semana 12 durante la inducción en pacientes según el estado de respuesta clínica (panel superior) o remisión clínica (panel inferior)



Abreviaturas: PI = intervalo de proyección; sin tratamiento biológico = sin tratamiento biológico; con experiencia en tratamientos biológicos = con experiencia en tratamientos biológicos.

Nota: Los intervalos de proyección se basan en la simulación de 500 ensayos replicados con una $N = 500$ para cada uno de los pacientes sin tratamiento biológico y con experiencia en tratamientos biológicos. Las líneas discontinuas verticales representan las concentraciones medianas esperadas en la semana 12 para dosis intravenosas fijas administradas Q4W.

Figura 5: Cambio simulado por el modelo en la puntuación Mayo modificada en la semana 12 frente a la concentración de mirikizumab en la semana 12