



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 030 036**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)  
**C07K 16/24** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2011 E 21180656 (7)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025 EP 3912640**

⑮ Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden secukinumab**

⑯ Prioridad:

**05.11.2010 US 41053310 P**

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.06.2025**

⑯ Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.00%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

⑯ Inventor/es:

**MPOFU, SHEPARD;**  
**RICHARDS, HANNO;**  
**THANGAVELU, KARTHINATHAN y**  
**MACHACEK, MATTHIAS**

⑯ Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

### Observaciones:

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

**ES 3 030 036 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden secukinumab

5 [0001] La presente divulgación reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Nº 61/410.533, presentada el 5 de noviembre de 2010.

## CAMPO TÉCNICO

10 [0002] La divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas del anticuerpo AIN457 (que también se conoce como "secukinumab").

## ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

15 [0003] La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, inflamatoria y crónica de etiología desconocida. Se caracteriza por una sinovitis simétrica que lleva a lesiones del cartílago y a la destrucción de articulaciones, y puede complicarse con numerosas manifestaciones extraarticulares. Dada la presencia de autoanticuerpos, como el factor reumatoide (FR) y el anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA), la AR se considera una enfermedad autoinmune. Por lo general, la AR es una enfermedad progresiva con deterioro del estado 20 funcional, morbilidad significativa y mortalidad prematura observada en la AR establecida. La enfermedad puede aparecer a cualquier edad, con una incidencia máxima entre la cuarta y la sexta décadas. El objetivo del tratamiento de la AR a largo plazo es la remisión de la enfermedad.

25 [0004] Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), una colección heterogénea de agentes agrupados por uso y convención, son la primera línea de tratamiento para los pacientes con AR. Los FAME se usan para reducir la inflamación y el dolor articular, disminuir los marcadores de fase aguda, limitar la progresión del daño articular y mejorar la función articular. Los FAME, en la mayoría de los casos metotrexato (MTX), se prescriben tras el diagnóstico de la enfermedad (es decir, en la AR temprana), habitualmente antes del desarrollo de la enfermedad erosiva y de las deformidades que se observan en la AR establecida. La terapia con MTX se inicia si persisten el dolor y la sinovitis (especialmente si la función está comprometida), y pueden añadirse FAME adicionales (con o sin esteroides) para lograr el control de la enfermedad. Desafortunadamente, sólo aproximadamente 2/3 de los pacientes responden a los FAME, y los FAME sólo controlan parcialmente la enfermedad de AR establecida. La progresión radiológica continúa incluso en el 5-20% de los pacientes con AR tratados con FAME que logran la remisión o una mejora clínica que se aproxima a la remisión. Los FAME también tienen muchos efectos adversos (por ejemplo, daño hepático, supresión de la médula ósea e infección pulmonar grave) que limitan su uso prolongado.

30 [0005] Debido a las respuestas inadecuadas y a los peligros asociados al tratamiento prolongado con FAME, se han introducido productos biológicos como tratamientos de segunda línea de la AR. En general, los agentes anti-TNF (Cimzia®, Enbrel®, Humira®, Remicade®, Simponi®) son los primeros productos biológicos usados en los pacientes que no responden a los FAME y que responden inadecuadamente a los FAME, y a menudo se combina un inhibidor del TNF con el MTX (u otro FAME) para tratar de forma agresiva la AR establecida. Desafortunadamente, del 30 al 40% de los pacientes con AR establecida no responden a los antagonistas del TNF- $\alpha$  y la mayoría de los que responden inicialmente no alcanzan la remisión completa o pierden la respuesta con el tiempo. También han surgido preocupaciones sobre la tolerabilidad y seguridad a corto y largo plazo del tratamiento biológico crónico, sobre todo 35 por la reactivación de infecciones graves (por ejemplo, infecciones tuberculosas), la toxicidad hepática, el aumento de enfermedades cardiovasculares, la inducción (o exacerbación) de afecciones desmielinizantes y la incidencia aumentada de enfermedades malignas debido al antagonismo del TNF-alfa. M. Khraishi (2009) J. Rheumatol Suppl. 82:25-32; Salliot et al. (2009) Ann. Rheum. Dis. 68:25-32. Sin embargo, un inhibidor del TNF habitualmente se continua a menos que deje de ser eficaz o surja un acontecimiento adverso, momento en el que el practicante clínico puede 40 cambiar a un inhibidor de TNF diferente o a un producto biológico con un mecanismo de acción diferente (por ejemplo, Kineret® [antagonista de IL-1R], MabThera® [antagonista de CD20], Orencia® [proteína de fusión de CTLA4] o Actemra® [antagonista del receptor de IL-6]). Scott et al. (2010) The Lancet 376:1095-1108.

45 [0006] Dados los problemas mencionados anteriormente con la terapia actual para la AR, hay una necesidad de desarrollar nuevos tratamientos para los pacientes con AR.

50 [0007] El documento US2010266608 describe, entre otras cosas, viales de vidrio individuales de 6 ml que contienen 50 mg de AIN457 como torta liofilizada.

## 60 SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

65 [0008] La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

[0009] Cualquier aspecto, ejemplo o realización que quede fuera del alcance de estas reivindicaciones se proporciona únicamente a título ilustrativo.

[0010] La invención proporciona un liofilizado, que tras su reconstitución con 1,0 ml de agua para inyección consiste en 150 mg/ml de secukinumab, 270 mM de sacarosa, 0,06% de polisorbato 80, 30 mM de tampón de L-histidina pH 5,8 y agua para inyección.

5 [0011] La invención proporciona además una composición farmacéutica líquida que consiste en 150 mg/ml de secukinumab, 270 mM de sacarosa, 0,06% de polisorbato 80, 30 mM de tampón de L-histidina pH 5,8 y agua para inyección.

10 [0012] La invención comprende la composición farmacéutica líquida que consiste en 150 mg/ml de secukinumab, 270 mM de sacarosa, 0,06% de polisorbato 80, 30 mM de tampón L-histidina pH 5,8 y agua para inyección para su uso en terapia, en donde dicha terapia se administrará por vía subcutánea.

15 [0013] La invención comprende además la composición farmacéutica líquida que consiste en 150 mg/ml de secukinumab, 270 mM de sacarosa, 0,06% de polisorbato 80, 30 mM de tampón de L-histidina pH 5,8, y agua para inyección para su uso en el tratamiento de una artritis inflamatoria.

20 [0014] La invención también proporciona un proceso para preparar un liofilizado, que tras la reconstitución con 1,0 ml de agua para inyección consiste en 150 mg/ml de secukinumab, 270 mM de sacarosa, 0,06% de polisorbato 80, 30 mM de tampón de L-histidina pH 5,8, y agua para inyección, en donde el proceso comprende los pasos de:

- (i) preparar una solución acuosa que comprenda secukinumab, sacarosa, polisorbato 80 y un tampón de histidina; y  
(ii) liofilizar la solución acuosa.

25 [0015] El secukinumab, un nuevo producto biológico en desarrollo clínico para la AR, es un anticuerpo antihumano monoclonal totalmente humano de alta afinidad que inhibe la actividad de la interleucina-17A. En un estudio de prueba de concepto (PdC) de AR, se administró a pacientes con AR activa que estaban recibiendo una dosis estable de MTX una única dosis ascendente y luego 2 dosis (con 21 días de diferencia) de secukinumab a 1mg/kg, 3mg/kg y 10mg/kg por vía intravenosa. Hueber et al. (2010) Sci. Transl. Med. 2(52):52-72. El tratamiento con secukinumab dio como resultado una rápida mejora de las manifestaciones clínicas de la AR en muchos pacientes en comparación con el placebo. Estos datos aportan pruebas de que es probable que la neutralización de la IL-17A sea eficaz en pacientes con AR activa. Sin embargo, como la respuesta de los pacientes al tratamiento biológico es variable y es deseable evitar suministrar fármacos a pacientes que serán resistentes a los mismos, hemos buscado métodos de tratamiento de la AR que identifiquen primero a los pacientes que sea más probable que respondan favorablemente al antagonismo de la IL-17. Hemos identificado un subgrupo de pacientes con AR que presentan una probabilidad aumentada de responder al antagonismo de IL-17, a los que hemos denominado "pacientes con AR de alto riesgo".

40 [0016] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos para identificar y tratar "pacientes con AR de alto riesgo" usando una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo).

45 [0017] En la presente también se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos para determinar la probabilidad de que un paciente con AR responda al tratamiento con el antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo), determinando si dicho paciente es un paciente con AR de alto riesgo.

50 [0018] También en la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos para tratar una artritis inflamatoria, por ejemplo, EA, AR y APs, usando una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptores de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo), administrando dicho antagonista de IL-17 como parte de un régimen terapéutico, por ejemplo, durante un régimen de inducción y un régimen de mantenimiento.

60 [0019] Por consiguiente, en la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de IL-17 a un paciente con AR de alto riesgo.

65 [0020] En la presente también se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden: a) seleccionar a un paciente para el tratamiento sobre la base de que el paciente es un paciente con AR de alto riesgo; y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de IL-17 al paciente.

5 [0021] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden: a) analizar una muestra de un paciente para: i. factor reumatoide (FR), anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA), o FR y ACPA; y ii. proteína C reactiva (PCR), una velocidad de sedimentación globular (VSG), o tanto PCR como VSG; y b) posteriormente, administrar al paciente el antagonista de IL-17 si el paciente es FR+, ACPA +, o FR+ y ACPA + y el paciente tiene un nivel alto de PCR, una VSG elevada, o un nivel alto de PCR y una VSG elevada.

10 [0022] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de IL-17 a un paciente, siempre que el paciente se seleccione para el tratamiento sobre la base de: a) que sea FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA+; y b) tenga un nivel alto de PCR, una VSG elevada, o tanto un nivel alto de PCR como una VSG elevada. En algunos casos descritos en la presente, el paso de administración comprende: a) administrar el antagonista de IL-17 al paciente durante un régimen de inducción; y b) administrar posteriormente el antagonista de IL-17 al paciente durante un régimen de mantenimiento.

15 [0023] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden: a) administrar a un paciente con AR de alto riesgo tres dosis de aproximadamente 10 mg/kg del antagonista de IL-17, cada una de las tres dosis siendo administrada cada dos semanas; y b) posteriormente, administrar al paciente aproximadamente de 75 mg a aproximadamente 150 mg del antagonista de IL-17 cada mes, comenzando un mes después de la administración de la tercera dosis intravenosa.

20 [0024] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en regímenes terapéuticos para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden: a) seleccionar un paciente que tenga AR basándose en los siguientes criterios; i. el paciente es FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA+; y ii. el paciente tiene un alto nivel de PCR, una VSG elevada, o tanto un alto nivel de PCR como una VSG elevada; y b) administrar al paciente tres dosis de aproximadamente 10 mg/kg del antagonista de IL-17, la primera dosis administrándose durante la semana cero, la segunda dosis durante administrándose la semana dos, y la tercera dosis administrándose durante la semana cuatro; y c) posteriormente, administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg del antagonista de IL-17 dos veces al mes, mensualmente, cada dos meses o cada tres meses, comenzando durante la semana ocho.

25 [0025] En la presente se describen métodos para determinar la probabilidad de que un paciente con AR responda al tratamiento con un antagonista de IL-17, que comprenden analizar una muestra del paciente para: a) factor reumatoide (FR), anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA), o FR y ACPA; y b) proteína C-reactiva (PCR), una velocidad de sedimentación globular (VSG), o tanto PCR como VSG, en donde es probable que el paciente responda al tratamiento de AR con el antagonista de IL-17 si el paciente es FR+, ACPA +, o FR+ y ACPA +; y el paciente tiene un nivel alto de PCR, una VSG elevada, o un nivel alto de PCR y una VSG elevada.

30 [0026] En la presente se describen antagonistas de IL-17 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), caracterizados porque el antagonista de IL-17 es para su administración a un paciente con AR de alto riesgo. En la presente se describen antagonistas de IL-17 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), caracterizados porque el antagonista de IL-17 es para su administración a un paciente seleccionado para el tratamiento sobre la base de ser un paciente con AR de alto riesgo.

35 [0027] En la presente se describen antagonistas de IL-17 para su uso en el tratamiento de un paciente con AR de alto riesgo. El paciente con AR de alto riesgo puede: a) ser seropositivo para factor reumatoide (FR+), anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA+), o tanto FR+ como ACPA+; y b) tener un nivel elevado de proteína C reactiva (PCR), una velocidad de sedimentación globular (VSG) alta, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada. Un nivel elevado de PCR puede ser  $\geq 10$  mg/l, medido por hsPCR. Una VSG elevada puede ser  $\geq 28$  mm/h.

40 [0028] En la presente se describen antagonistas de IL-17 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), caracterizados porque el antagonista de IL-17 es para su administración a un paciente, siempre que el paciente se seleccione para el tratamiento sobre la base de: a) sea FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA +; y b) tenga un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada.

45 [0029] En la presente se describen antagonistas de IL-17 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), caracterizados porque el antagonista de IL-17: a) se administra a un paciente con AR de alto riesgo en tres dosis de aproximadamente 10 mg/kg, cada una de las tres dosis administrándose cada dos semanas; y b) posteriormente se administra al paciente como una dosis de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg cada mes, comenzando un mes después de la administración de la tercera dosis intravenosa.

50 [0030] En la presente se describen antagonistas de IL-17 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), caracterizados porque: a) se analiza una muestra de un paciente para determinar: i. el factor reumatoide (FR), el anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA), o FR y ACPA; y ii. Proteína C reactiva (PCR), una velocidad de sedimentación globular (VSG), o tanto PCR como VSG; y b) el antagonista de IL-17 se administra al paciente si el paciente es FR+, ACPA +, o FR+ y ACPA + y el paciente tiene un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o un nivel

elevado de PCR y una VSG elevada.

[0031] Las composiciones farmacéuticas como se definen en las reivindicaciones pueden usarse para tratar la AR, comprendiendo como principio activo secukinumab, en donde el secukinumab es para su administración a un paciente con AR de alto riesgo.

[0032] Las composiciones farmacéuticas como se definen en las reivindicaciones pueden usarse para tratar la AR, comprendiendo como principio activo secukinumab, en donde el secukinumab es para su administración a un paciente con AR de alto riesgo durante un régimen de inducción seguido de un régimen de mantenimiento.

[0033] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en regímenes terapéuticos para el tratamiento de la AR, que comprende: a) seleccionar un paciente con AR de alto riesgo; b) administrar aproximadamente 10 mg/kg del antagonista de IL-17 al paciente durante las semanas 0, 2 y 4; y c) posteriormente, administrar de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg del antagonista de IL-17 al paciente mensualmente, comenzando la semana 8.

[0034] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de un paciente con AR o un paciente con AR de alto riesgo, que comprenden: a) administrar la molécula de unión a IL-17 a un paciente con necesidad de ello durante un régimen de inducción que proporciona una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de la molécula de unión a IL-17 de aproximadamente 360  $\mu$ g/ml; y b) administrar posteriormente la molécula de unión a IL-17 al paciente durante un régimen de mantenimiento que proporcione: i) un nivel valle medio en estado estacionario de la molécula de unión a IL-17 entre aproximadamente 8  $\mu$ g/ml y aproximadamente 30  $\mu$ g/ml; y/o ii) una AUC tau media en estado estacionario de aproximadamente 331 mg\*día/l a aproximadamente 1323 mg\*día/l.

[0035] En la presente se describen moléculas de unión a IL-17 para su uso en el tratamiento de un paciente con AR o un paciente con AR de alto riesgo, caracterizado porque la molécula de unión a IL-17: a) es para su administración al paciente durante un régimen de inducción que proporciona una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de la molécula de unión a IL-17 de aproximadamente 360  $\mu$ g/ml; y b) posteriormente, es para su administración al paciente durante un régimen de mantenimiento que proporciona: i) un nivel valle medio en estado estacionario de la molécula de unión a IL-17 entre aproximadamente 8  $\mu$ g/ml y aproximadamente 30  $\mu$ g/ml; y/o ii) una AUC tau media en estado estacionario de aproximadamente 331 mg\*día/l a aproximadamente 1323 mg\*día/l.

[0036] En la presente se describe una molécula de unión a IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de un paciente con AR de alto riesgo, que comprenden: a) administrar la molécula de unión a IL-17 a un paciente que la necesite durante un régimen de inducción que proporciona una concentración plasmática máxima media [ $C_{max}$ ] de la molécula de unión a IL-17 de aproximadamente 401  $\mu$ g/ml; y b) posteriormente administrar la molécula de unión a IL-17 al paciente durante un régimen de mantenimiento que proporciona: i) un nivel valle medio en estado estacionario de la molécula de unión a IL-17 de aproximadamente 9,4  $\mu$ g/ml a aproximadamente 31  $\mu$ g/ml; y/o ii) una AUC tau media en estado estacionario de aproximadamente 314 mg\*día/l a aproximadamente 1256 mg\*día/l.

[0037] En la presente se describe una molécula de unión a IL-17 para su uso en el tratamiento de la psoriasis, caracterizada porque la molécula de unión a IL-17: a) es para su administración al paciente durante un régimen de inducción que proporciona una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de la molécula de unión a IL-17 de aproximadamente 401  $\mu$ g/ml; y b) posteriormente, es para su administración al paciente durante un régimen de mantenimiento que proporciona: i) un nivel valle medio en estado estacionario de la molécula de unión a IL-17 de aproximadamente 9  $\mu$ g/ml a aproximadamente 31  $\mu$ g/ml; y/o ii) una AUC tau media en estado estacionario de aproximadamente 314 mg\*día/l a aproximadamente 1256 mg\*día/l.4  $\mu$ g/ml a aproximadamente 31  $\mu$ g/ml; y/o ii) una AUC tau media en estado estacionario de aproximadamente 314 mg\*día/l a aproximadamente 1256 mg\*día/l.

[0038] En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento proporciona un nivel valle medio en estado estacionario de secukinumab de aproximadamente 9,4  $\mu$ g/ml a aproximadamente 17,3  $\mu$ g/ml. En algunas realizaciones, el mantenimiento proporciona un nivel valle medio en estado estacionario de secukinumab de aproximadamente 9,4  $\mu$ g/ml o aproximadamente 17,3  $\mu$ g/ml. En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende la administración intravenosa de secukinumab cada dos semanas. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende la administración subcutánea mensual de secukinumab.

[0039] En la presente se describen kits que comprenden: a) una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-17 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en un paciente; y b) instrucciones que describen cómo administrar dicha composición farmacéutica al paciente, en donde el paciente se caracteriza por: i) ser FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA+; y ii) tener un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada.

[0040] En la presente se describen métodos de ensayo *in vitro* para seleccionar a un paciente para el tratamiento de la AR, que comprenden determinar si: i. el paciente es FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA+; y ii. el paciente tiene un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada. En algunos

casos descritos en la presente de los métodos de ensayo *in vitro*, el paciente tiene una respuesta terapéutica mejorada al siguiente régimen: a) administrar al paciente tres dosis de aproximadamente 10 mg/kg de un antagonista de IL-17, la primera dosis administrándose durante la semana cero, la segunda dosis administrándose durante la semana dos, y la tercera dosis administrándose durante la semana cuatro; y a) posteriormente administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg del antagonista de IL-17 dos veces al mes, mensualmente, cada dos meses o cada tres meses, comenzando durante la semana ocho.

[0041] En la presente se describen métodos para producir una forma transmisible de información sobre un paciente que tiene AR, que comprenden: a) analizar una muestra del paciente para: i) el factor reumatoide (FR), el anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA), o FR y ACPA; y ii) la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), o PCR y VSG; y b) incorporar el resultado del paso a) en una forma de información transmisible.

[0042] En la presente también se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de una artritis inflamatoria, que comprenden la administración de tres dosis de inducción (por ejemplo, dosis de inducción i.v.) de aproximadamente 10 mg/kg o varias (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) dosis de inducción de aproximadamente 150 mg (por ejemplo, dosis de inducción s.c.) del antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) a un paciente que padece una artritis inflamatoria seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide (AR), espondiloartropatía, espondiloartritis anquilosante (espondiloartritis) y artritis psoriásica. Las dosis de inducción pueden administrarse cada dos semanas, y posteriormente al paciente se administran dosis mensuales de mantenimiento (por ejemplo, dosis de mantenimiento s.c.) de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg) del antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab), por ejemplo, comenzando un mes después de la administración de la dosis final de inducción.

[0043] En la presente también se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la AR, que comprenden seleccionar a un paciente con AR (por ejemplo, un paciente con AR de alto riesgo) o un paciente que tenga niveles de PCR de referencia elevados, administrar al paciente aproximadamente 10 mg/kg (por ejemplo, por vía i.v.) del antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptores de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) cada dos semanas (por ejemplo, durante las semanas 0, 2 y 4), y posteriormente administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg) (por ejemplo, por vía s.c.) del antagonista de IL-17 mensualmente (por ejemplo, comenzando la semana 8).

[0044] En algunas realizaciones de la invención, el paciente con AR de alto riesgo: a) es seropositivo para el factor reumatoide (FR+), el anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA+), o tanto FR+ como ACPA+; y b) tiene un nivel elevado de proteína C reactiva (PCR), una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0045]

La **Figura 1** muestra el diseño de estudio del estudio CAIN457F2201.

La **Figura 2: A** muestra la respuesta de ACR20 en la última observación trasladada (LOCF) por tratamiento hasta la semana 16 en el estudio CAIN457F2201 en el conjunto de análisis completo (FAS); **B** muestra la respuesta de ACR20 (LOCF) por tratamiento hasta la semana 16 en pacientes con AR de alto riesgo; **C** muestra la respuesta de ACR20 a lo largo del tiempo hasta la semana 52 por respondedores (R) y no respondedores (NR) en el FAS.

La **Figura 3: A** muestra la respuesta de ACR50 (LOCF) por tratamiento hasta la semana 16 en el estudio CAIN457F2201 en el conjunto de análisis completo (FAS); **B** muestra la respuesta de ACR50 a lo largo del tiempo hasta la semana 52 por respondedores (R) y no respondedores (NR) en el FAS.

La **Figura 4: A** muestra la respuesta de ACR70 (LOCF) por tratamiento hasta la semana 16 en el estudio CAIN457F2201 en el conjunto de análisis completo (FAS); **B** muestra la respuesta de ACR70 a lo largo del tiempo hasta la semana 52 por respondedores (R) y no respondedores (NR) en el FAS.

La **Figura 5: A** muestra el cambio del DAS28-PCR desde el valor de referencia (LOCF) por tratamiento hasta la semana 16 en el estudio CAIN457F2201 FAS; **B** muestra la respuesta del DAS28-PCR a lo largo del tiempo hasta la semana 52 por respondedores (R) y no respondedores (NR) en el FAS.

La **Figura 6: A** muestra el cambio en las puntuaciones del HAQ® con respecto al valor de referencia (LOCF) por tratamiento hasta la semana 16 en el estudio CAIN457F2201 FAS; **B** muestra la respuesta del HAQ® a lo largo del tiempo hasta la semana 52 por respondedores (R) y no respondedores (NR) en el FAS.

La **Figura 7** muestra la respuesta de ACR20/50/70 en la semana 52 por respondedores (R) y no respondedores (NR) en el FAS.

La **Figura 8**: A muestra la respuesta de ACR20/50/70 % en la semana 16 en los pacientes con AR de alto riesgo y en los pacientes con AR no de alto riesgo. B muestra la respuesta de DAS28-PCR en la semana 16 en los pacientes con AR de alto riesgo y en los pacientes con AR no de alto riesgo.

La **Figura 9** muestra las tasas de respondedores a ACR20 por grupo de dosis y niveles de referencia de PCR en el estudio CAIN457F2201. Las columnas representan, de izquierda a derecha, todos los pacientes, los pacientes con un valor de referencia de PCR de más de 10 mg/l, de más de 20 mg/l y de más de 30 mg/l, respectivamente.

La **Figura 10** muestra la farmacocinética (PK) simulada de secukinumab en pacientes con artritis reumatoide. La línea completa muestra la PK sin una estrategia de inducción (una dosis de 300 mg s.c. en la semana 0), la línea discontinua muestra la PK con estrategia de inducción subcutánea (300 mg s.c. en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4) y la línea discontinua muestra la PK con estrategia de inducción intravenosa (10 mg/kg i.v. en las semanas 0, 2 y 4). Cada una de las tres opciones va seguida de 300 mg s.c. cada 4 semanas para el mantenimiento.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

[0046] Los criterios de clasificación de la AR del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987 discriminan a los pacientes con AR establecida de los individuos con una combinación de otros diagnósticos reumatólogicos definidos. Estos criterios no eran útiles para identificar a los pacientes con AR temprana que podrían beneficiarse de una intervención precoz. En 2010, el ACR proporcionó un nuevo sistema de clasificación que se centra en las características de la AR en estadios más tempranos de la enfermedad que se asocian a enfermedad persistente y/o erosiva (en adelante, criterios "ACR/EULAR 2010"). Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588. El sistema de clasificación ACR/EULAR de 2010 se centra en seis criterios; los primeros dos criterios definen quién debe someterse a pruebas para detectar la AR, mientras que los cuatro criterios restantes se puntuán (**Tabla 1**). Una puntuación de seis o más es indicativa de AR definitiva.

Tabla 1: Criterios de clasificación de la artritis reumatoide (AR) del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo de 2010		Puntuación
Población diana (¿Quién debe someterse a la prueba?): Pacientes que		
1) tener por lo menos 1 articulación con sinovitis clínica definida (inflamación)*.		
2) con la sinovitis no explicada mejor por otra enfermedad†.		
Criterios de clasificación de la AR (algoritmo basado en la puntuación: suma de la puntuación de las categorías A-D; se necesita una puntuación de ≥6/10 para clasificar que un paciente tiene AR definitiva)‡		
A. Afectación de articulaciones§		
1 articulación grande	0	
2-10 articulaciones grandes	1	
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)♯	2	
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3	
>10 articulaciones (por lo menos 1 articulación pequeña)**.	5	
B. Serología (se necesita por lo menos el resultado de 1 prueba para la clasificación)††.		
FR negativo y ACPA negativo	0	
FR positivo bajo o ACPA positivo bajo	2	
FR altamente positivo o ACPA positivo alto	3	
C. Reactivos de fase aguda (se necesita por lo menos 1 resultado de prueba para la clasificación)††		
PCR y VSG normales	0	
PCR anormal o VSG anormal	1	
D. Duración de los síntomas§§		
<6 semanas	0	
≥6 semanas	1	
* Los criterios tienen por objeto clasificar a los pacientes de reciente presentación. Además, los pacientes con enfermedad erosiva típica de la artritis reumatoide (AR) con historial compatible con el cumplimiento previo de los criterios de 2010 deben clasificarse como pacientes con AR. Los pacientes con enfermedad de larga duración, incluyendo aquellos cuya enfermedad está inactiva (con o sin tratamiento) que, sobre la base de los datos retrospectivos disponibles, han cumplido previamente los criterios de 2010, deben clasificarse como pacientes que tienen AR.		
†Los diagnósticos diferenciales varían entre pacientes con distintas presentaciones, pero pueden incluir afecciones como el lupus eritematoso sistémico, la artritis psoriásica y la gota. Si no está claro cuáles son los diagnósticos diferenciales relevantes a considerar, debe consultarse a un reumatólogo experto.		

(continuación)

	<b>Tabla 1: Criterios de clasificación de la artritis reumatoide (AR) del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo de 2010</b>	Puntuación
5	‡ Aunque los pacientes con una puntuación <6/10 no son clasificables como pacientes con AR, su estado puede reevaluarse y los criterios podrían cumplirse acumulativamente a lo largo del tiempo.	
10	§ La afectación articular se refiere a cualquier articulación inflamada o sensible al examen, que puede confirmarse mediante pruebas de imagen de sinovitis. Se excluyen de la evaluación las articulaciones interfalangicas distales, las primeras articulaciones carpometacarpianas y las primeras articulaciones metatarsofalangicas. Las categorías de distribución articular se clasifican de acuerdo con la localización y el número de articulaciones afectadas, pudiendo clasificarse en la categoría más alta sobre la base del patrón de afectación articular.	
15	"Articulaciones grandes" se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.	
20	# "Articulaciones pequeñas" se refiere a las articulaciones metacarpofalangicas, las articulaciones interfalangicas proximales, las articulaciones metatarsofalangicas segunda a quinta, las articulaciones interfalangicas del pulgar y las muñecas.	
25	** En esta categoría, por lo menos 1 de las articulaciones afectadas debe ser una articulación pequeña; las otras articulaciones pueden incluir cualquier combinación de articulaciones grandes y pequeñas adicionales, así como otras articulaciones no enumeradas específicamente en otra parte (por ejemplo, temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).	
30	†† Negativo se refiere a los valores de UI que son menores o iguales al límite superior de la normalidad (ULN) para el laboratorio y el ensayo; positivo bajo se refiere a los valores de UI que son mayores que el ULN pero </=3 veces el ULN para el laboratorio y el ensayo; positivo alto se refiere a los valores de UI que son >3 veces el ULN para el laboratorio y el ensayo. Cuando la información sobre el factor reumatoide (FR) sólo esté disponible como positivo o negativo, un resultado positivo debe puntuarse como positivo bajo para FR. ACPA = anticuerpo contra la proteína citrulinada.	
35	‡‡ Normal/anormal se determina según los estándares de laboratorio locales. PCR = proteína C reactiva; VSG = velocidad de sedimentación globular.	
40	§§ La duración de los síntomas se refiere al autoinforme del paciente sobre la duración de los signos o síntomas de sinovitis (por ejemplo, dolor, hinchazón, sensibilidad) de las articulaciones clínicamente afectadas en el momento de la evaluación, independientemente del estado del tratamiento.	

- 35 [0047] Al buscar indicadores predictivos de la respuesta de un paciente con AR al tratamiento con una molécula de unión a IL-17, por ejemplo, un anticuerpo IL-17, como el secukinumab, hemos analizado dos de los cuatro criterios puntuables de ACR/EULAR de 2010 para determinar si estos criterios influyen en la respuesta al tratamiento con una molécula de unión a IL-17, como el secukinumab. En primer lugar, analizamos la serología del paciente para determinar si el paciente es FR + y/o ACPA +. En segundo lugar, analizamos la presencia de reactivos de fase aguda para determinar si el paciente tiene un nivel elevado de proteína C reactiva (PCR) y/o una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada. En el proceso, descubrimos que los pacientes 1) que son FR + o ACPA + (o ambos); y 2) que tienen un nivel elevado de PCR o VSG (o ambos) es más probable que tengan una buena respuesta al tratamiento con una molécula de unión a IL-17, por ejemplo, un anticuerpo IL-17, como el secukinumab. Tales pacientes (denominados en la presente "pacientes con AR de alto riesgo") son aquellos que presentan las características más sobresalientes de la AR. (Véase, por ejemplo, Yildirim et al. (2004) Annals Clin. Lab. Sci 34:423). Por consiguiente, en la presente se describe una molécula de unión a IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la molécula de unión a IL-17 a un paciente con AR de alto riesgo.
- 45 [0048] Adicionalmente, hemos determinado que los niveles de PCR de referencia elevados (por ejemplo, > aproximadamente 10 mg/l) también están asociados con la capacidad de respuesta a secukinumab. Por consiguiente, en la presente se describe una molécula de unión a IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la molécula de unión a IL-17 a un paciente con AR que presenta niveles de PCR de referencia elevados (por ejemplo, mayores de aproximadamente 10 mg/l, mayores de aproximadamente 20 mg/l, mayores de aproximadamente 30 mg/l).
- 50 [0049] Hemos descubierto además que los regímenes de tratamiento útiles en el tratamiento de pacientes con AR de alto riesgo son además útiles en el tratamiento de la AR en pacientes que no son de alto riesgo y pacientes que tienen otras artritis inflamatorias, por ejemplo, espondilitis anquilosante (EA) o artritis psoriásica (APs). Por consiguiente, en la presente se describe una molécula de unión a IL-17 para su uso en regímenes de dosificación y tratamiento para abordar artritis inflamatorias (por ejemplo, AR, EA, APs), que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la molécula de unión a IL-17 a un paciente que tiene una artritis inflamatoria.
- 55 [0050] El término "que comprende" abarca tanto "que incluye" como "que consiste en", por ejemplo, una composición

"que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

[0051] El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa +/- el 10% a menos que el contexto indique lo contrario. El término "aproximadamente", cuando se usa en referencia a un parámetro farmacocinético (PK) (por ejemplo, AUC,  $C_{\text{máx}}$ ,  $t_{\text{máx}}$ , niveles valle, etc.), indica un tratamiento (por ejemplo, dosificación y/o régimen de dosificación) que un profesional experto consideraría bioequivalente a un tratamiento de referencia. En cuanto a la bioequivalencia, el método estándar para demostrar la bioequivalencia es probar estadísticamente que la relación de un parámetro PK dado (por ejemplo, AUC,  $C_{\text{máx}}$ ) entre dos tratamientos (es decir, un tratamiento de referencia y un tratamiento de prueba) está entre 0,8 y 1,25, lo que se muestra por medio de un intervalo de confianza (IC) del 90% en torno a la relación (el límite inferior de este IC estando por encima de 0,8 y el límite superior de este IC estando por debajo de 1,25). Así, por ejemplo, si durante un ensayo en el que se comparan los perfiles PK de un tratamiento de referencia y un tratamiento de prueba, se obtiene una  $C_{\text{máx}}$  de referencia de 10 µg/ml, entonces el tratamiento de prueba se considerará "de aproximadamente 10 µg/ml" si un experto en la técnica considerase el tratamiento de prueba como bioequivalente. Como se usan en la presente, los términos farmacocinéticos, por ejemplo,  $t_{\text{máx}}$ ,  $t_{1/2}$ , AUC,  $AUC_{(0-\tau)}$  (AUC hasta el final de un periodo de dosificación dado, en adelante "AUC tau"),  $C_{\text{máx}}$ , tienen sus significados aceptados en la técnica.

[0052] El término "administrar" en relación con un compuesto, por ejemplo, una molécula de unión a IL-17 o un agente antirreumático, se usa para referirse a la administración de ese compuesto mediante cualquier vía.

[0053] La expresión "artritis reumatoide activa" o "AR activa" se usa para referirse a la AR con signos y síntomas visibles (por ejemplo, hinchazón, dificultad de flexión, etc.).

[0054] El término "ensayo" se usa para referirse al acto de detectar, identificar, cribar o determinar, acto que puede realizarse mediante cualquier medio convencional. Por ejemplo, puede ensayarse una muestra para detectar la presencia de un marcador particular usando un ensayo ELISA, una transferencia Northern, imagenología, etc. para detectar si ese marcador está presente en la muestra.

[0055] La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, puede omitirse de la definición de la divulgación la palabra "sustancialmente".

[0056] Como se usa en la presente, "mg/kg" se refiere a mg de fármaco por kg de peso corporal del paciente al que se está administrando el fármaco.

[0057] "Antagonista de IL-17", como se usa en la presente, se refiere a una molécula capaz de antagonizar (por ejemplo, reducir, inhibir, disminuir, bloquear, retrasar) la función, expresión y/o señalización de IL-17 (por ejemplo, bloqueando la unión de IL-17 al receptor de IL-17). Ejemplos no limitativos de antagonistas de IL-17 incluyen moléculas de unión a IL-17 y moléculas de unión al receptor de IL-17.

[0058] Por "molécula de unión a IL-17" se entiende cualquier molécula capaz de unirse al antígeno de IL-17 humano, ya sea sola o asociada con otras moléculas. La reacción de unión puede demostrarse mediante métodos estándar (ensayos cualitativos) que incluyen, por ejemplo, un ensayo de unión, un ensayo de competencia o un bioensayo para determinar la inhibición de la unión de IL-17 a su receptor o cualquier tipo de ensayos de unión, con referencia a una prueba de control negativo en la que se usa un anticuerpo de especificidad no relacionada pero del mismo isotipo, por ejemplo un anticuerpo anti-CD25. Ejemplos no limitativos de moléculas de unión a IL-17 incluyen moléculas pequeñas, señuelos del receptor de IL-17 y anticuerpos producidos por células B o hibridomas y anticuerpos quiméricos, injertados con CDR o humanos o cualquier fragmento de los mismos, por ejemplo, fragmentos  $F(ab')_2$  y Fab, así como anticuerpos de cadena sencilla o de dominio simple. Preferiblemente, la molécula de unión a IL-17 antagoniza (por ejemplo, reduce, inhibe, disminuye, retrasa) la función, expresión y/o señalización de IL-17.

[0059] Por "molécula de unión al receptor de IL-17" se entiende cualquier molécula capaz de unirse al receptor humano de IL-17, ya sea sola o asociada con otras moléculas. La reacción de unión puede mostrarse mediante métodos estándar (ensayos cualitativos) que incluyen, por ejemplo, un ensayo de unión, un ensayo de competencia o un bioensayo para determinar la inhibición de la unión del receptor de IL-17 a IL-17 o cualquier tipo de ensayo de unión, con referencia a una prueba de control negativo en la que se usa un anticuerpo de especificidad no relacionada pero del mismo isotipo, por ejemplo un anticuerpo anti-CD25. Ejemplos no limitativos de moléculas de unión al receptor de IL-17 incluyen moléculas pequeñas, señuelos de IL-17 y anticuerpos contra el receptor de IL-17 producidos por células B o hibridomas y anticuerpos quiméricos, injertados con CDR o humanos o cualquier fragmento de los mismos, por ejemplo, fragmentos  $F(ab')_2$  y Fab, así como anticuerpos de cadena sencilla o de dominio simple. Preferiblemente, la molécula de unión al receptor de IL-17 antagoniza (por ejemplo, reduce, inhibe, disminuye, retrasa) la función, expresión y/o señalización de IL-17.

[0060] El término "anticuerpo" como se hace referencia en la presente incluye anticuerpos completos y cualquier porción de unión a antígeno o cadenas sencillas de los mismos. Un anticuerpo de origen natural es una glicoproteína

- que comprende por lo menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada se compone de una región variable de cadena pesada (abreviada en la presente como  $V_H$ ) y una región constante de cadena pesada. La región constante de la cadena pesada se compone de tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera se compone de una región variable de cadena ligera (abreviada en la presente como  $V_L$ ) y una región constante de cadena ligera. La región constante de la cadena ligera se compone de un dominio, CL. Las regiones  $V_H$  y  $V_L$  pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada  $V_H$  y  $V_L$  se compone de tres CDR y cuatro FR dispuestas de extremo amino-terminal a extremo carboxi-terminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a tejidos o factores del huésped, incluyendo varias células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema clásico del complemento.
- 5 [0061] El término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo, como se usa en la presente, se refiere a fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, IL-17). Se ha demostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo puede ser realizada por fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Ejemplos de fragmentos de unión englobados dentro del término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo incluyen un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios  $V_L$ ,  $V_H$ , CL y CH1; un fragmento F(ab)2, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente disulfuro en la región bisagra; un fragmento Fd que consiste en los dominios  $V_H$  y CH1; un fragmento Fv que consiste en los dominios  $V_L$  y  $V_H$  de un solo brazo de un anticuerpo; un fragmento dAb (Ward et al., 1989 *Nature* 341:544-546), que consiste en un dominio  $V_H$ , y una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada. Los sitios de unión a antígeno ejemplares incluyen las CDR de secukinumab tal como se expone en las SEQ ID NO: 1-6 y 11-13 (**Tabla 4**), preferentemente la CDR3 de la cadena pesada. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv,  $V_L$  y  $V_H$ , están codificados por genes separados, pueden unirse, usando métodos recombinantes, mediante un conector sintético que permite elaborarlos como una cadena proteica única en la que las regiones  $V_L$  y  $V_H$  se emparejan para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena sencilla (scFv); véase, por ejemplo, Bird et al., 1988 *Science* 242:423-426; y Huston et al., 1988 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883). Se pretende que tales anticuerpos de cadena sencilla también estén incluidos en el término "anticuerpo". Los anticuerpos de cadena sencilla y las porciones de unión a antígeno se obtienen mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.
- 10 [0062] El término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del ingrediente o ingredientes activos.
- 15 [0063] Un "anticuerpo aislado", como se usa en la presente, se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigenicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a IL-17 está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de IL-17). Un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o sustancias químicas. Sin embargo, un anticuerpo aislado que se "une específicamente" a la IL-17 puede tener reactividad cruzada con otros antígenos, como moléculas de IL-17 de otras especies.
- 20 [0064] Los términos "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal" como se usan en la presente se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular única. Una composición de anticuerpo monoclonal muestra una única especificidad y afinidad de unión para un epítopo particular.
- 25 [0065] Como se usa en la presente, se pretende que el término "anticuerpo humano" incluya anticuerpos que tienen regiones variables en las que tanto la región marco como la región CDR se derivan de secuencias de origen humano. Además, si el anticuerpo contiene una región constante, la región constante también se deriva de tales secuencias humanas, por ejemplo, secuencias de la línea germinal humana, o versiones mutadas de secuencias de la línea germinal humana o anticuerpos que contienen secuencias marco de consenso derivadas del análisis de secuencias marco humanas como se describe en Knappik, et al. (2000. *J Mol Biol* 296, 57-86). No es necesario que un "anticuerpo humano" sea producido por un humano, un tejido humano o una célula humana. Los anticuerpos humanos de la divulgación pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias humanas (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*). Sin embargo, como se usa en la presente, no se pretende que el término "anticuerpo humano" incluya anticuerpos en los que secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, como un ratón, se han injertado en secuencias marco humanas.
- 30 [0066] El término "IL-17" se refiere a la IL-17A, anteriormente conocida como CTLA8, e incluye la IL-17A de tipo salvaje de varias especies (por ejemplo, humano, ratón y mono), variantes polimórficas de IL-17A y equivalentes funcionales de IL-17A. Los equivalentes funcionales de IL-17A de acuerdo con la presente divulgación tienen preferentemente por lo menos aproximadamente un 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, o incluso un 99% de identidad de secuencia global con una IL-17A de tipo salvaje (por ejemplo, IL-17A humana), y conservan sustancialmente la capacidad de inducir la producción de IL-6 por fibroblastos dérmicos humanos.

[0067] Se pretende que el término "K<sub>D</sub>" se refiera a la constante de disociación, que se obtiene de la relación entre K<sub>d</sub> y K<sub>a</sub> (es decir, K<sub>d</sub>/K<sub>a</sub>) y se expresa como concentración molar (M). Los valores de K<sub>D</sub> para anticuerpos pueden determinarse usando métodos bien establecidos en la técnica. Un método para determinar la K<sub>D</sub> de un anticuerpo es mediante resonancia de plasmón superficial, o usando un sistema biosensor como un sistema Biacore®. En algunas 5 realizaciones de la invención, secukinumab se une a IL-17 humana con una K<sub>D</sub> de aproximadamente 100-250 pM.

[0068] Como se usa en la presente, el término "afinidad" se refiere a la fuerza de interacción entre el anticuerpo y el 10 antígeno en sitios antigenéticos individuales. Dentro de cada sitio antigenético, la región variable del "brazo" del anticuerpo interactúa a través de fuerzas no covalentes débiles con el antígeno en numerosos sitios; cuantas más interacciones, más fuerte será la afinidad. En la técnica se conocen ensayos estándar para evaluar la afinidad de unión de los 15 anticuerpos hacia la IL-17 de varias especies, incluyendo, por ejemplo, los ELISA, transferencias western y los RIA. La cinética de unión (por ejemplo, la afinidad de unión) de los anticuerpos también puede evaluarse mediante ensayos estándar conocidos en la técnica, como el análisis Biacore. En los Ejemplos se describen con más detalle los ensayos para evaluar los efectos de los anticuerpos sobre las propiedades funcionales de la IL-17 (por ejemplo, unión al receptor, prevención o mejora de la osteólisis).

[0069] Como se usan en la presente, los términos "sujeto" y "paciente" incluyen cualquier animal humano o no humano. El término "animal no humano" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos y no mamíferos, como 20 primates no humanos, ovejas, perros, gatos, caballos, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc.

[0070] Se entenderá que un anticuerpo que "inhibe" una o más de las propiedades funcionales de la IL-17 (por ejemplo, actividades bioquímicas, inmunoquímicas, celulares, fisiológicas u otras actividades biológicas, o similares) como se determina de acuerdo con metodologías conocidas en la técnica y descritas en la presente, se refiere a una 25 disminución estadísticamente significativa de la actividad particular con respecto a la observada en ausencia del anticuerpo (o cuando está presente un anticuerpo de control de especificidad irrelevante). Un anticuerpo que inhibe la actividad de IL-17 afecta a una disminución estadísticamente significativa, por ejemplo, en por lo menos un 10% del parámetro medido, en por lo menos un 50%, 80% o 90%, y en ciertas realizaciones un anticuerpo de la divulgación puede inhibir más del 95%, 98% o 99% de la actividad funcional de IL-17.

[0071] El término "derivado", a menos que se indique lo contrario, se usa para definir variantes de secuencias de 30 aminoácidos, y modificaciones covalentes de un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada. Un "derivado funcional" incluye una 35 molécula que tiene una actividad biológica cualitativa en común con el antagonista de IL-17 divulgado, por ejemplo, moléculas de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o moléculas de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo). Un derivado funcional incluye fragmentos y análogos peptídicos de un antagonista de IL-17 como se divulga en la presente. Los fragmentos comprenden regiones dentro de la secuencia de un polipéptido 40 de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada. Los derivados funcionales de los antagonistas de IL-17 divulgados en la presente comprenden preferiblemente dominios V<sub>H</sub> y/o V<sub>L</sub> que tienen por lo menos aproximadamente un 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, o incluso un 99% de identidad de secuencia global con las secuencias V<sub>H</sub> y/o V<sub>L</sub> de las moléculas de unión a IL-17 divulgadas en la presente (por ejemplo, las secuencias V<sub>H</sub> y/o V<sub>L</sub> de la Tabla 4), o comprenden CDR que tienen por lo menos aproximadamente un 65%, 75%, 45 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, o incluso un 99% de identidad de secuencia global con las CDR de los antagonistas de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) divulgados en la presente (por ejemplo, tienen 1, 2 o 3 diferencias de aminoácidos con respecto a las CDR expuestas en la Tabla 4), y conservan sustancialmente la capacidad de unirse a la IL-17 humana o, por ejemplo, inhibir la producción de IL-6 de fibroblastos dérmicos humanos inducidos por IL-17.

[0072] "Inhibir IL-16", como se usa en la presente, se refiere a la capacidad de un antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) de disminuir la producción de IL-6 de fibroblastos dérmicos humanos primarios. La producción de IL-6 en fibroblastos (dérmicos) humanos primarios depende de la IL-17 (Hwang SY et al., (2004) *Arthritis Res Ther* 6:R120-128. En resumen, los fibroblastos dérmicos humanos se estimulan con IL-17 recombinante en presencia de varias 55 concentraciones de una molécula de unión a IL-17 o de un receptor de IL-17 humano con parte de Fc. Como control negativo puede usarse convenientemente el anticuerpo químérico anti-CD25 Simulect® (basiliximab). El sobrenadante se toma después de 16 h de estimulación y se analiza para IL-6 mediante ELISA. Un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) como se divulga en la presente tiene típicamente una IC<sub>50</sub> para la inhibición de la producción de IL-6 (en presencia de 1 nM de IL-17 humana) de aproximadamente 50 nM o menos (por ejemplo, de 60 aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 nM) cuando se prueba como se ha indicado anteriormente, es decir, dicha actividad inhibidora midiéndose sobre la producción de IL-6 inducida por hu-IL-17 en fibroblastos dérmicos humanos. En algunas realizaciones de la invención, el secukinumab y los derivados funcionales del mismo tienen una 65 IC<sub>50</sub> para la inhibición de la producción de IL-6 como se ha definido anteriormente de aproximadamente 20 nM o menos, más preferiblemente de aproximadamente 10 nM o menos, más preferiblemente de aproximadamente 5 nM o

menos, más preferiblemente de aproximadamente 2 nM o menos, más preferiblemente de aproximadamente 1 nM o menos.

[0073] El término "modificación covalente" incluye modificaciones de un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada; o un fragmento del mismo con un agente derivatizante orgánico proteínico o no proteínico, fusiones a secuencias polipeptídicas heterólogas y modificaciones postraduccionales. Los polipéptidos modificados covalentes, por ejemplo, de una secuencia especificada, siguen teniendo la capacidad de unirse a la IL-17 humana o, por ejemplo, de inhibir la producción de IL-6 de fibroblastos dérmicos humanos inducidos por IL-17 mediante reticulación. Tradicionalmente las modificaciones covalentes se introducen haciendo reaccionar residuos de aminoácidos seleccionados con un agente derivatizante orgánico que sea capaz de reaccionar con residuos laterales o terminales seleccionados, o aprovechando mecanismos de modificaciones postraduccionales que funcionan en células huésped recombinantes seleccionadas. Ciertas modificaciones postraduccionales son el resultado de la acción de las células huésped recombinantes en el polipéptido expresado. Frecuentemente, los residuos glutamilo y asparaginilo se desamidan postraduccionalmente en los residuos glutamilo y asparaginilo correspondientes. Alternativamente, estos residuos se desaminan en condiciones ligeramente ácidas. Otras modificaciones postraduccionales incluyen la hidroxilación de prolina y lisina, la fosforilación de grupos hidroxilo de residuos de serilo, tirosina o treonilo, la metilación de los grupos  $\alpha$ -amino de las cadenas laterales de lisina, arginina e histidina, véase, por ejemplo, T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983). Las modificaciones covalentes, por ejemplo, incluyen proteínas de fusión que comprenden un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada y sus variantes de secuencia de aminoácidos, como inmunoadhesinas, y fusiones N-terminal con secuencias señal heterólogas.

[0074] La frase "sustancialmente idéntica" significa que la secuencia de aminoácidos o nucleótidos relevante (por ejemplo, CDR, dominio  $V_H$  o  $V_L$ ) será idéntica o tendrá diferencias insustanciales (por ejemplo, mediante sustituciones de aminoácidos conservados) en comparación con una secuencia de referencia particular. Las diferencias insustanciales incluyen cambios menores de aminoácidos, como 1 o 2 sustituciones en una secuencia de 5 aminoácidos de una región específica. En el caso de los anticuerpos, el anticuerpo sustituido tiene la misma especificidad y tiene por lo menos un 50% de la afinidad del mismo. Las secuencias sustancialmente idénticas (por ejemplo, por lo menos aproximadamente un 85% de identidad de secuencia) con las secuencias divulgadas en la presente también forman parte de esta solicitud. En algunas realizaciones, la identidad de secuencia puede ser de aproximadamente el 90% o más, por ejemplo, del 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más.

[0075] La "identidad" con respecto a un polipéptido nativo y su derivado funcional se define en la presente como el porcentaje de residuos de aminoácidos en la secuencia candidata que son idénticos con los residuos de un polipéptido nativo correspondiente, después de alinear las secuencias e introducir brechas, si es necesario, para lograr el máximo porcentaje de identidad, y sin considerar ninguna sustitución conservadora como parte de la identidad de secuencia. Ni las extensiones ni las inserciones N- o C-terminales se interpretarán como reductoras de la identidad. Los métodos y programas informáticos para el alineamiento son bien conocidos. El porcentaje de identidad puede determinarse mediante algoritmos de alineación estándar, por ejemplo, la Herramienta Básica de Búsqueda de Alineación Local (BLAST) descrita por Altshul et al. ((1990) *J. Mol. Biol.*, 215: 403-410); el algoritmo de Needleman et al. ((1970) *J. Mol. Biol.*, 48: 444-453); o el algoritmo de Meyers et al. ((1988) *Comput. Appl. Biosci.*, 4: 11-17). Un conjunto de parámetros puede ser la matriz de puntuación de BLOSUM 62 con una penalización de brecha de 12, una penalización de extensión de brecha de 4 y una penalización de brecha de desplazamiento de marco de 5. El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos o nucleótidos también puede determinarse usando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17) que se ha incorporado al programa ALIGN (versión 2.0), usando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalización de longitud de brecha de 12 y una penalización de brecha de 4.

[0076] "Aminoácido o aminoácidos" se refiere a todos los L- $\alpha$ -aminoácidos naturales, por ejemplo, e incluye los D-aminoácidos. Los aminoácidos se identifican mediante las designaciones de una letra o de tres letras bien conocidas.

[0077] El término "variante de secuencia de aminoácidos" se refiere a moléculas con algunas diferencias en sus secuencias de aminoácidos en comparación con las secuencias de acuerdo con la presente divulgación. Las variantes de secuencias de aminoácidos de un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada, todavía tienen la capacidad de unirse a la IL-17 humana o, por ejemplo, inhibir la producción de IL-6 de fibroblastos dérmicos humanos inducidos por IL-17. Las variantes sustitucionales son aquellas que tienen por lo menos un residuo de aminoácido eliminado y un aminoácido diferente insertado en su lugar en la misma posición en un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada. Estas sustituciones pueden ser únicas, en las que sólo se ha sustituido un aminoácido de la molécula, o pueden ser múltiples, en las que se han sustituido dos o más aminoácidos en la misma molécula. Las variantes insercionales son aquellas con uno o más aminoácidos insertados inmediatamente adyacentes a un aminoácido en una posición particular en un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada. Inmediatamente adyacente a un aminoácido significa conectado o al grupo funcional  $\alpha$ -carboxi o  $\alpha$ -amino del aminoácido. Las variantes delecionales son aquellas en las que se eliminan uno o más aminoácidos en un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada. Normalmente, las variantes delecionales tendrán uno o dos

aminoácidos eliminados en una región particular de la molécula.

[0078] Como se usa en la presente, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) que es eficaz, tras la administración de una única dosis o de múltiples dosis a un sujeto (como un paciente humano) para tratar, prevenir, prevenir la aparición, curar, retrasar, reducir la gravedad, mejorar por lo menos un síntoma de un trastorno o trastorno recurrente, o prolongar la supervivencia del sujeto más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento. Cuando se aplica a un principio activo individual (por ejemplo, un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo)) administrado solo, el término se refiere a ese principio activo solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a las cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o simultáneamente.

[0079] Los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren tanto al tratamiento profiláctico o preventivo como al tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, incluyendo el tratamiento de pacientes con riesgo de contraer la enfermedad o que se sospecha que han contraído la enfermedad, así como de pacientes que están enfermos o a los que se ha diagnosticado que padecen una enfermedad o afección médica, e incluye la supresión de la recaída clínica. El tratamiento puede administrarse a un sujeto que padezca un trastorno médico o que en última instancia pueda adquirir el trastorno, con el fin de prevenir, curar, retrasar la aparición, reducir la gravedad o mejorar uno o más síntomas de un trastorno o trastorno recurrente, o con el fin de prolongar la supervivencia de un sujeto más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

[0080] Como se usa en la presente, la frase "artritis inflamatoria" se refiere a una variedad de afecciones de las articulaciones que afectan al sistema inmunitario y la inflamación, e incluye trastornos autoinmunes, por ejemplo, la artritis reumatoide. Los ejemplos no limitativos incluyen las espondiloartropatías seronegativas como la EA, el síndrome de Reiter, la APs, las artritis enteropáticas y otras artropatías como la AR, la artritis reumatoide juvenil y la artritis reumatoide de inicio sistémico, artritis cristalina (pseudogota, gota apatita), polimialgia reumática, artritis amiloide, sinovitis villonodular pigmentaria, condromatosis sinovial, artritis hemofílica y sinovitis reactiva. En algunas realizaciones de la invención, el paciente tiene una artritis inflamatoria.

[0081] Como se usa en la presente, las expresiones "espondilitis anquilosante", "EA" y "espondiloartropatía" se refieren a artritis inflamatorias caracterizadas por la inflamación crónica de las articulaciones, que pueden incluir la columna vertebral y el sacroiliion en la pelvis, y que pueden provocar la fusión final de la columna vertebral. Para diagnosticar que un paciente tiene EA pueden usarse los criterios modificados de Nueva York para la EA o los criterios de SPA axial de ASAS (2009). En algunas realizaciones de la invención, el paciente tiene EA.

[0082] Como se usan en la presente, las expresiones "artritis psoriásica" y "APs" se refieren a una artritis inflamatoria que a menudo está asociada con psoriasis cutánea. Para diagnosticar que un paciente tiene APs pueden usarse una variedad de criterios, por ejemplo, los criterios de Moll y Wright, los criterios de ESSG modificados, los criterios de McGonagle, los criterios de clasificación para la artritis psoriásica (CASPAR), etc. En algunas realizaciones de la invención, el paciente tiene APs.

[0083] Como se usa en la presente, "artritis reumatoide" o "AR" se refiere a una artritis inflamatoria sistémica crónica que puede afectar a muchos tejidos y órganos, pero que ataca principalmente a las articulaciones sinoviales. Para diagnosticar que un paciente tiene AR pueden usarse los criterios de ACR/EULAR de 2010. En algunas realizaciones de la invención, el paciente tiene AR.

[0084] Como se usa en la presente, la frase "criterios de ACR/EULAR de 2010" se refiere a los criterios de clasificación de la AR del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo de 2010 que se encuentran en Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588. Esos criterios, que se usan para clasificar si un paciente tiene artritis reumatoide, se exponen en la **Tabla 1**.

[0085] Como se usa en la presente, "proteína C reactiva" y "PCR" se refieren a la proteína C reactiva en suero, una proteína plasmática usada comúnmente como indicador de la respuesta de fase aguda a la inflamación. El nivel de PCR en plasma puede darse en cualquier concentración, por ejemplo, mg/dl, nmol/l. Los niveles de PCR pueden medirse mediante una variedad de métodos bien conocidos, por ejemplo, inmunodifusión radial, electroinmunoensayo, inmunoensayo de polarización de fluorescencia y nefelometría láser. Las pruebas para la PCR pueden emplear una prueba de PCR estándar o una prueba de PCR de alta sensibilidad (es decir, una prueba de alta sensibilidad capaz de medir niveles bajos de PCR en una muestra usando nefelometría láser). Los kits para detectar los niveles de PCR pueden adquirirse de varias empresas, por ejemplo, Calbiotech, Inc, Cayman Chemical, Roche Diagnostics Corporation, Abzyme, DADE Behring, Abnova Corporation, Aniara Corporation, Bio-Quant Inc, Siemens Healthcare Diagnostics, etc.

[0086] Como se usa en la presente, "nivel elevado de PCR" se refiere a un nivel de PCR superior al normal, como se define en los criterios de ACR/EULAR de 2010 (Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-88). De acuerdo con los criterios de ACR/EULAR de 2010, la PCR normal/anormal se basa en los estándares de los laboratorios locales.

5 Cada laboratorio local empleará un valor de corte para la PCR anormal (elevada) sobre la base de la regla de ese laboratorio para calcular la PCR máxima normal. Por lo general, un médico solicita una prueba de PCR a un laboratorio local, y el laboratorio local informa de la PCR normal o anormal (baja o elevada) usando la regla que emplea ese laboratorio particular para calcular la PCR normal. Por lo tanto, a menos que el contexto indique lo contrario, como se usa en la presente, no se pretende que "nivel elevado de PCR" denote un valor numérico particular, ya que lo que se considera un valor normal de PCR diferirá entre laboratorios y ensayos. En algunas realizaciones de la divulgación, 10 un "nivel elevado de PCR" es  $>$  aproximadamente 10 mg/l (por ejemplo, 10 mg/l),  $>$  aproximadamente 20 mg/l (por ejemplo, 20 mg/l) o  $>$  aproximadamente 30 mg/l (por ejemplo, 30 mg/l). El nivel de PCR, cuando se evalúa en el valor de referencia, se denomina "PCR de referencia". Un nivel alto de PCR en el valor de referencia puede denominarse "PCR elevada en el valor de referencia" o "PCR alta en el valor de referencia". En algunas realizaciones de la invención, 15 el paciente tiene una PCR de referencia elevada (o hsPCR) o un nivel elevado de PCR (o hsPCR). El término "hsPCR" se refiere al nivel de PCR en la sangre medida mediante una prueba para PCR de alta sensibilidad.

[0087] Como se usa en la presente, "velocidad de sedimentación globular", "VSG", "velocidad de sedimentación" y "velocidad de sed." se refieren a la velocidad de sedimentación de los eritrocitos en una muestra de un paciente (por ejemplo, una muestra de plasma). La VSG refleja la viscosidad del plasma y la presencia de proteínas de fase aguda, y normalmente se notifica en "mm/h". La VSG se realiza midiendo la distancia que precipitan los glóbulos rojos en un tubo a lo largo del tiempo. Los métodos típicos de pruebas de VSG utilizan el test de Westergren, el test de velocidad de sedimentación Zeta (ZSR) y el test de Wintrobe. (Véase, Moseley y Bull (1982) Clin. Lab Haematol. 4:169-78; Miller et al. (1983) Br Med J (Clin Res Ed) 286 (6361):266, Wetteland Pet al. (1996) J. Intern. Med. 240 (3): 125-310. Los kits comerciales para medir la VSG están disponibles en, por ejemplo, de ARKRAY USA, BD Diagnostic Systems y 20 Polymedco Inc. Instrumentos de VSG pueden encontrarse, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos 6974701, y de varias empresas, como Steellex Scientific, Nicesound Electronics Co., Globe Scientific Inc., Alifax, AnalysisInstrument AB, Streck Laboratories, PolyMed Co, Inc. y Quantimetrix.

[0088] Como se usa en la presente, "VSG elevada" se refiere a una VSG por encima de lo normal, como se define 30 en los criterios de ACR/EULAR de 2010 (Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-88). De acuerdo con los criterios de ACR/EULAR de 2010, la VSG normal/anormal se basa en los estándares de los laboratorios locales. Cada laboratorio local empleará un valor de corte para la VSG anormal (elevada) basado en la regla de ese laboratorio para calcular la VSG máxima normal. Por lo general, un médico solicita una prueba de VSG a un laboratorio local, y el laboratorio local notificará la VSG normal o elevada usando la regla que emplea ese laboratorio para calcular la VSG 35 normal. Por lo tanto, a menos que el contexto indique lo contrario, como se usa en la presente no se pretende que "VSG elevada" denote un valor numérico particular, ya que lo que se considera un valor de VSG normal diferirá entre laboratorios y ensayos. En algunas realizaciones de la invención, el paciente tiene una VSG elevada.

[0089] Como se usa en la presente, "factor reumatoide" o "FR" se refiere a autoanticuerpos contra la porción Fc de 40 anticuerpos de IgG, que a menudo están presentes en pacientes con AR. En la presente, "FR" incluye cualquier isotipo de FR, por ejemplo, IgG, IgE, IgM e IgA. El FR puede analizarse usando una variedad de técnicas bien conocidas que están disponibles para determinar la presencia o ausencia de un anticuerpo particular, por ejemplo, un ensayo ELISA, una prueba de aglutinación, una prueba de nefelometría, etc. Los laboratorios pueden notificar los niveles de FR de 45 varias maneras, por ejemplo, IU/ml, unidades/ml y título (usando una prueba de dilución para medir cuánto se puede diluir una muestra de sangre de un paciente antes de que ya no se pueda detectar el FR, por ejemplo, un título de 1:80 indica más FR detectable que un título de 1:20). Los kits de FR están disponibles comercialmente, por ejemplo, de IBL - America (Immuno-Biological Laboratories).

[0090] En la presente un paciente seropositivo para el FR se denomina "FR+". De manera similar, si una muestra 50 de un paciente tiene FR, entonces esa muestra es "FR+". Cada laboratorio local empleará un valor de corte para los niveles normales de FR sobre la base de la regla de ese laboratorio para calcular el FR máximo normal. Como se sugiere en Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588, un paciente se considerará FR+ basándose en el límite superior de la normalidad [ULN] para la prueba de laboratorio y el ensayo respectivos; un paciente es FR+ si se 55 determina un valor mayor que el ULN para la prueba de laboratorio y el ensayo respectivos. Por consiguiente, a menos que el contexto indique lo contrario, como se usa en la presente no se pretende que "FR+" indique un valor numérico particular, ya que el ULN variará entre laboratorios y ensayos. A modo de ejemplo no limitativo, en el momento de la prueba, el laboratorio X indica que el intervalo normal de FR en sangre es de 14 a 60 unidades/ml. En el momento de la prueba, el laboratorio Y indica que el intervalo normal de FR en sangre es  $\leq$  40 IU/ml. En el momento de la prueba, el laboratorio Z indica que el intervalo normal de FR en sangre es de 1:20 a 1:80 títulos. Por tanto, un paciente sería 60 FR+ si el Laboratorio X devolviera un nivel de FR de más de 60 unidades/ml, si el Laboratorio Y devolviera un valor de FR de más de 40 IU/ml, o si el Laboratorio Z devolviera un título de FR de más de 1:80. En algunas realizaciones de la invención, el paciente es FR+.

[0091] El término "seropositivo" se usa para referirse a la presencia de una sustancia específica (por ejemplo, FR) 65 en el suero sanguíneo de un paciente.

[0092] Como se usa en la presente, "anticuerpo contra la proteína citrulinada", "ACPA", "anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico" y "anti-CCP" se refieren a autoanticuerpos que se unen a los residuos de aminoácidos citrulinados de las proteínas, que se encuentran en las articulaciones de los pacientes con AR. Los péptidos citrulinados cílicos se usan en pruebas *in vitro* (por ejemplo, ensayos ELISA) para determinar la presencia de ACPA en la sangre de un paciente; como resultado, un ACPA también se denomina anticuerpo "anti-CCP". Los niveles de ACPA pueden ensayarse usando una variedad de técnicas bien conocidas que están disponibles para determinar la presencia o ausencia de un anticuerpo particular, por ejemplo, aglutinación, ensayo ELISA, etc. Los kits de ACPA están disponibles comercialmente, por ejemplo, la prueba anti-CCP DIASTAT® de Axis-Shield Diagnostics, Ltd. (Reino Unido) y el kit AxSYM Anti-CCP® de Abbot Diagnonstics (Alemania).

[0093] En la presente un paciente que es seropositivo para ACPA se denomina "ACPA+". De manera similar, si una muestra de un paciente tiene ACPA, entonces esa muestra es "ACPA+". Cada laboratorio local empleará un valor de corte para los niveles normales de ACPA basándose en la regla de ese laboratorio para calcular el ACPA máximo normal. Como se sugiere en Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588, un paciente se considerará ACPA+ sobre la base del límite superior de la normalidad [ULN] para la prueba de laboratorio y el ensayo respectivos; un paciente es ACPA+ si se determina un valor mayor que el ULN para la prueba de laboratorio y el ensayo respectivos. Por consiguiente, a menos que el contexto indique lo contrario, como se usa en la presente, no se pretende que "ACPA+" indique un valor numérico particular, ya que el ULN variará entre laboratorios y ensayos. A título no limitativo, en el momento de la prueba, el Laboratorio A da como intervalo de referencia de ACPA en sangre < 20 EU (unidades ELISA arbitrarias). En el momento de la prueba, el Laboratorio B da como intervalo de referencia de ACPA en sangre < 5 U/ml. Por tanto, un paciente sería ACPA+ si el Laboratorio A devolviera un valor de ACPA mayor de 20 EU o si el Laboratorio B devolviera un valor de ACPA mayor de 5 U/ml. En algunas realizaciones de la invención, el paciente es ACPA +.

[0094] Intervalos normales / anormales y de referencia seleccionados para ACPA, VSG, FR y PCR pueden encontrarse, por ejemplo, en Fischbach y Dunning (2009) "A Manual of Laboratory and Diagnositc Tests" (8<sup>a</sup> Edición) Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Williams.

[0095] Como se usa en la presente, la frase "paciente con AR de alto riesgo" se usa para definir a un paciente que: a) es FR+, ACPA+ o tanto FR+ como ACPA+; y b) tiene un nivel elevado de PCR (o hsPCR), una VSG elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada. En algunas realizaciones de la invención, el paciente es un paciente con AR de alto riesgo. En algunas realizaciones, el paciente presenta afectación de por lo menos una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez articulaciones pequeñas. En algunas realizaciones, el paciente presenta afectación de por lo menos una, dos, tres cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez articulaciones grandes. En algunas realizaciones, el paciente presenta afectación de más de diez articulaciones, por lo menos una de las articulaciones siendo una articulación pequeña. En algunas realizaciones, el paciente presenta una duración de los síntomas de por lo menos seis semanas.

[0096] "Afectación articular" se refiere a cualquier articulación inflamada o sensible en el examen, que puede confirmarse mediante pruebas de imagenología de sinovitis. Las categorías de distribución de articulaciones se clasifican de acuerdo con la localización y el número de articulaciones afectadas, y la clasificación en la categoría más alta posible se basa en el patrón de afectación articular. Las "articulaciones grandes" se refieren a los hombros, los codos, las caderas, las rodillas y los tobillos. "Articulaciones pequeñas" se refieren a las articulaciones metacarpofalángicas, las articulaciones interfalángicas proximales, las articulaciones metatarsofalángicas segunda a quinta, las articulaciones interfalángicas del pulgar y las muñecas. En algunas realizaciones de la invención, un paciente tiene  $\geq 6$  de 28 articulaciones sensibles y  $\geq 6$  de 28 articulaciones hinchadas y hsPCR  $> 10$  mg/l.

[0097] "Duración de los síntomas" se refiere al autoinforme del paciente sobre la duración de los signos o síntomas de sinovitis (por ejemplo, dolor, hinchazón, sensibilidad) de las articulaciones que están clínicamente afectadas en el momento de la evaluación, independientemente del estado del tratamiento.

[0098] Como se usa en la presente, "seleccionar un paciente con AR de alto riesgo para el tratamiento" y "seleccionar un paciente para el tratamiento sobre la base de que el paciente es un paciente con AR de alto riesgo" y "seleccionado para el tratamiento" se usa en el sentido de que un paciente con AR en particular se elige de un grupo más grande o pacientes con AR sobre la base de que ese paciente en particular cumple con los criterios de AR de alto riesgo (es decir, el paciente es FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA+; y el paciente tiene un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada).

[0099] Como se usa en la presente, la frase "ha sido tratado previamente para la AR" significa que un paciente se ha sometido previamente a un tratamiento de la AR usando un agente antirreumático, por ejemplo, el paciente no ha respondido, es un respondedor inadecuado, o es intolerante a una terapia previa de la AR, agente antirreumático o régimen de tratamiento. Tales pacientes incluyen aquellos tratados previamente con MTX, FAME, y/o agentes biológicos, como antagonistas del TNF alfa, etc. En algunas realizaciones de la invención, el paciente ha sido tratado previamente para la AR.

[0100] Como se usa en la presente, la frase "no ha sido tratado previamente para la AR" quiere decir que un paciente no se ha sometido previamente a tratamiento para la AR usando un agente antirreumático, es decir, el paciente es "sin tratamiento previo". En algunas realizaciones de la invención, el paciente no ha recibido tratamiento previo para la AR.

[0101] Como se usa en la presente, "no responde" a un tratamiento previo de la AR se refiere a: (1) un paciente que no obtiene ningún beneficio clínico significativo (falta de eficacia primaria); (2) un paciente que tiene una respuesta medible y significativa, pero para el que la respuesta podría ser mejor, por ejemplo, no se logró un actividad de enfermedad de AR baja o remisión de la AR (también denominada "respuesta inadecuada"); (3) un paciente que, después de una buena respuesta inicial, empeora (pérdida de eficacia secundaria); y (4) un paciente que tiene una buena respuesta pero la interrumpe debido a un efecto secundario (también denominado "intolerancia"). Se considera que los pacientes que muestran una respuesta inadecuada a TNF (TNF-IR) o intolerancia al TNF no responden al TNF. Se considera que los pacientes que presentan una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX-IR) o intolerancia al MTX no responden al MTX. Se considera que los pacientes que muestran una respuesta inadecuada a los FAME (FAME-IR) o intolerancia a los FAME no responden a FAME. En algunas realizaciones de la invención, el paciente no responde a TNF, no responde a MTX o no responde a FAME.

[0102] Por "régimen terapéutico" se entiende el patrón de tratamiento de una enfermedad, por ejemplo, el patrón de dosificación usado durante el tratamiento de la AR. Un régimen terapéutico puede incluir un régimen de inducción y un régimen de mantenimiento. En la **Tabla 2** se dan ejemplos de regímenes terapéuticos para el tratamiento de la AR, ninguno de los cuales prevé el tratamiento de un paciente con AR de alto riesgo.

**Tabla 2:** Ejemplos de regímenes terapéuticos para el tratamiento biológico de la artritis reumatoide (AR)

Estándar	Vía	Régimen de inducción	Régimen de mantenimiento
ADALIMUMAB Humira®	s.c.	NA	40 mg cada dos semanas. Algunos pacientes con AR que no reciben metotrexato pueden beneficiarse de aumentar la frecuencia a 40 mg cada semana.
ETANERCEPT Enbrel®	s.c.	NA	50 mg una vez por semana con o sin metotrexato (MTX).
INFliximab Remicade®	i.v.	3 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas	3 mg/kg cada 8 semanas posteriormente. En los pacientes con una respuesta incompleta, puede considerarse la posibilidad de ajustar la dosis hasta 10 mg/kg o de tratarlos con una frecuencia de hasta 4 semanas.
CERTOLIZUMAB PEGOL Cimzia®	s.c.	400 mg (administrados en dos dosis s.c. de 200 mg) inicialmente y en las semanas 2 y 4.	200 mg cada dos semanas; para una dosis de mantenimiento, puede considerarse 400 mg cada 4 semanas.
GOLIMUMAB Simponi®	s.c.	NA	50 mg administrados una vez al mes.
ANAKINRA ®	s.c.	NA	100 mg/día administrados diariamente.
RITUXIMAB Rituxan®	i.v.	dos infusiones IV de 1000 mg separadas por 2 semanas (un ciclo).	Los ciclos posteriores deberían administrarse cada 24 semanas o basándose en la evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas.
ABATACEPT Orencia®	i.v.	<60 kg = 500 mg; De 60 a 100 kg = 750 mg; >100 kg = 1000 mg inicialmente, y después 2 y 4 semanas después de la infusión inicial	Posteriormente, cada 4 semanas.
TOCILIZUMAB Actemra®	i.v.	NA	4 mg/kg una vez cada 4 semanas seguido de un aumento a 8 mg/kg sobre la base de la respuesta clínica.

[0103] La frase "régimen de inducción" o "periodo de inducción" se refiere a un régimen de tratamiento (o la parte de un régimen de tratamiento) que se usa para el tratamiento inicial de una enfermedad. En algunas realizaciones, la invención emplea un régimen de inducción. El objetivo general de un régimen de inducción es proporcionar un alto nivel de fármaco a un paciente durante el periodo inicial de un régimen de tratamiento. Un régimen de inducción puede emplear (en parte o en su totalidad) la administración de una dosis mayor del fármaco que la que emplearía un médico

durante un régimen de mantenimiento, la administración de un fármaco con mayor frecuencia que la que emplearía un médico durante un régimen de mantenimiento, o ambas. En algunas realizaciones de la invención, la dosis de inducción puede administrarse durante un régimen de inducción como una infusión única de dosis alta (por ejemplo, aproximadamente 30 mg/kg). Alternativamente, una dosis de inducción puede administrarse como varias (por ejemplo, dos o tres) infusiones (por ejemplo, aproximadamente 10 mg/kg). Alternativamente, una dosis de inducción puede administrarse como varias (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más) inyecciones subcutáneas (por ejemplo, aproximadamente 75-300 mg). La administración del fármaco durante un régimen de inducción puede realizarse por vía subcutánea (s.c.), por ejemplo, administración de dosis de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg s.c. (por ejemplo, aproximadamente 75 mg s.c., aproximadamente 150 mg s.c., aproximadamente 300 mg s.c.), o por vía intravenosa (i.v.), por ejemplo, administración de dosificaciones de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg i.v. (por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg) o cualquier otra vía de administración (por ejemplo, intramuscular, i.m.). En algunas realizaciones de la invención, el secukinumab se administra por vía i.v. durante por lo menos una parte del régimen de inducción. En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende la administración de una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg/kg de secukinumab. En realizaciones adicionales, las dosis de inducción se administran semanal, quincenalmente, cada dos semanas o mensualmente, preferiblemente cada dos semanas. En realizaciones adicionales, el régimen de inducción emplea de 1 a 10 dosis de secukinumab, preferiblemente tres dosis de secukinumab.

[0104] Un régimen de inducción para la administración de un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra IL-17, como el secukinumab) o una molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra el receptor de IL-17) también puede diseñarse usando la información de PK (véase la **Tabla 10**), en lugar de dosificaciones específicas. Un experto en la técnica puede administrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra IL-17, como secukinumab) o una molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra el receptor de IL-17) durante un régimen de inducción para proporcionar una  $C_{\text{máx}}$  media de aproximadamente 360  $\mu\text{g/ml}$  a aproximadamente 401  $\mu\text{g/ml}$ . Alternativamente, un experto en la técnica puede administrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula de unión a la IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra IL-17, como secukinumab) o una molécula de unión al receptor de la IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra el receptor de IL-17) durante un régimen de inducción para proporcionar una  $C_{\text{máx}}$  media de aproximadamente 401  $\mu\text{g/ml}$ , con hasta aproximadamente un 30%-40% [+ o -] de variación entre pacientes para un humano medio de 90 kg. Alternativamente, un experto en la técnica puede administrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra IL-17, como secukinumab) o una molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra el receptor de IL-17) durante un régimen de inducción para proporcionar niveles valle mayores de 80  $\mu\text{g/ml}$  durante un periodo de 10 semanas para un humano medio de 75 kg. En algunas realizaciones, el secukinumab se administra por vía i.v. en las semanas 0, 2 y 4 durante un régimen de inducción para proporcionar una  $C_{\text{máx}}$  media de aproximadamente 401  $\mu\text{g/ml}$ , con una variación entre pacientes de hasta aproximadamente un 30%-40% [+ o -] para un humano medio de 90 kg. En algunas realizaciones, el secukinumab se administra por vía i.v. en las semanas 0, 2 y 4 durante un régimen de inducción para proporcionar una  $C_{\text{máx}}$  media de aproximadamente 360  $\mu\text{g/ml}$  para un humano medio de 75 kg. En otras realizaciones, el secukinumab se administra en las semanas 0, 2 y 4 i.v. durante un régimen de inducción para proporcionar niveles valle mayores de 80  $\mu\text{g/ml}$  durante un periodo de 10 semanas para un humano medio de 75 kg.

[0105] La frase "régimen de mantenimiento" o "periodo de mantenimiento" se refiere a un régimen de tratamiento (o la parte de un régimen de tratamiento) que se usa para el mantenimiento de un paciente durante el tratamiento de una enfermedad, por ejemplo, para mantener al paciente en remisión durante largos periodos de tiempo (meses o años). En algunas realizaciones, la invención emplea un régimen de mantenimiento. Un régimen de mantenimiento puede emplear una terapia continua (por ejemplo, administración de un fármaco a intervalos regulares, por ejemplo, semanal, mensual, anualmente, etc.) o una terapia intermitente (por ejemplo, tratamiento interrumpido, tratamiento intermitente, tratamiento en la recaída o tratamiento tras alcanzar un criterio predeterminado particular [por ejemplo, dolor, manifestación de la enfermedad, etc.]). La administración de un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) durante un régimen de mantenimiento puede realizarse por vía subcutánea, por ejemplo, administración de dosificaciones de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg s.c. (por ejemplo, aproximadamente 75 mg s.c., aproximadamente 150 mg s.c., aproximadamente 300 mg s.c.), o por vía intravenosa, por ejemplo, administración de dosificaciones de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg i.v. (por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg), o cualquier otra vía de administración (por ejemplo, intramuscular, i.m.). En algunas realizaciones de la invención, el secukinumab se administra mediante administración s.c. durante el régimen de mantenimiento. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende administrar una dosis de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg, de

aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, preferentemente de aproximadamente 75 mg o de aproximadamente 150 mg de secukinumab. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende administrar una dosis de secukinumab mensualmente.

5 [0106] También puede diseñarse un régimen de mantenimiento para la administración de un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra IL-17, como el secukinumab) o una molécula de unión a receptores de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra el receptor de IL-17) usando información de PK (véase la **Tabla 9**), en lugar de dosificaciones específicas. Un experto en la técnica puede administrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra IL-17, como el secukinumab) o una molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra el receptor de IL-17) durante un régimen de mantenimiento para proporcionar un nivel valle medio en estado estacionario de aproximadamente 9,4 µg/ml a aproximadamente 31 µg/ml (por ejemplo, aproximadamente 9,4 µg/ml, aproximadamente 17,3 µg/ml, aproximadamente 31 µg/ml), con hasta aproximadamente un 30% [+ o -] de variación entre pacientes para un humano medio de 75 kg (por ejemplo, 71-79 kg). Alternativamente, un experto en la técnica puede administrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra IL-17, como el secukinumab) o una molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra el receptor de IL-17) durante un régimen de mantenimiento para proporcionar un nivel valle medio en estado estacionario de aproximadamente 8,0 µg/ml a aproximadamente 30,0 µg/ml (por ejemplo, aproximadamente 8,0 µg/ml, aproximadamente 17 µg/ml, aproximadamente 30 µg/ml) para un humano medio de 75 kg. En algunas realizaciones, el secukinumab se administra mensualmente durante un régimen de mantenimiento para proporcionar un nivel valle medio en estado estacionario de aproximadamente 9,4 µg/ml a aproximadamente 31 µg/ml (por ejemplo, aproximadamente 9,4 µg/ml, aproximadamente 17,3 µg/ml, aproximadamente 31 µg/ml), con hasta aproximadamente un 30% [+ o -] de variación entre pacientes para un humano medio de 70 kg. En otras realizaciones, el secukinumab se administra mensualmente durante un régimen de mantenimiento para proporcionar un nivel medio en estado estacionario de aproximadamente 8,0 µg/ml a aproximadamente 30,0 µg/ml (por ejemplo, aproximadamente 8,0 µg/ml, aproximadamente 17 µg/ml, aproximadamente 30 µg/ml) para un humano medio de 75 kg. Alternativamente, un experto en la técnica puede administrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra IL-17, como el secukinumab) o una molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra el receptor de IL-17) durante un régimen de mantenimiento para proporcionar una AUC tau media en estado estacionario de aproximadamente 314 mg\*día/l a aproximadamente 1323 mg\*día/l (por ejemplo, de aproximadamente 314 mg\*día/l a aproximadamente 1256 mg\*día/l, por ejemplo, de aproximadamente 331 mg\*día/l a aproximadamente 1323 mg\*día/l).

35 [0107] La cadencia de dosificación se mide generalmente a partir del día de la primera dosis de secukinumab (que también se conoce como "valor de referencia"). Sin embargo, diferentes proveedores de atención sanitaria usan diferentes convenciones de nomenclatura, como se muestra en la **Tabla 3**, a continuación.

**Tabla 3** - Convenciones comunes de denominación de los regímenes de dosificación. Los elementos en negrita se refieren a la convención de nomenclatura usada en la presente.

40 Semana	0/1	1/2	2/3	3/4	4/5	5/6	6/7	7/8	8/9	9/10	10/11	etc.
41 1º día	0/1	7/8	14/15	21/22	28/29	35/36	42/43	49/50	56/57	63/64	70/71	etc.

45 [0108] En particular, en algunas convenciones de nomenclatura la semana cero puede denominarse semana uno, mientras que en algunas convenciones de nomenclatura el día cero puede denominarse día uno. Por lo tanto, es posible que diferentes médicos designen, por ejemplo, una dosis como administrada durante la semana 3 / el día 21, durante la semana 3 / el día 22, durante la semana 4 / el día 21, durante la semana 4 / el día 22, aunque se refieren al mismo programa de dosificación. Por coherencia, como se usa en la presente, la primera semana de dosificación se denominará semana cero, mientras que el primer día de dosificación se denominará día 1. Por tanto, por ejemplo, cuatro dosis de inducción de secukinumab administradas semanalmente durante un régimen de inducción se proporcionarán durante la semana 0 (por ejemplo, aproximadamente el día 1), durante la semana 1 (por ejemplo, aproximadamente el día 8), durante la semana 2 (por ejemplo, aproximadamente el día 15) y durante la semana 3 (por ejemplo, aproximadamente el día 22). Las dosis de inducción pueden administrarse cada dos semanas (es decir, una semana sí y una no), por ejemplo, durante la semana 0, durante la semana 2, durante la semana 4, etc. Las dosis de inducción pueden administrarse cada tres semanas, por ejemplo, durante la semana 0, durante la semana 3, durante la semana 6, etc. Las dosis de inducción pueden administrarse diariamente durante una semana, por ejemplo, los días 1 a 7. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta nomenclatura sólo se usa por claridad y no debe interpretarse como limitativa.

60 [0109] Como se usa en la presente, la frase "medios de administración" se usa para indicar cualquier implemento disponible para administrar sistémicamente un agente biológico, incluyendo, pero no limitado a, una jeringuilla precargada, un vial y jeringuilla, una pluma de inyección, un autoinyector, un goteo i.v. y bolsa, una bomba, etc. Con tales artículos, un paciente puede autoadministrar el fármaco (es decir, administrarse el fármaco por sí mismo) o el fármaco puede administrarlo un médico.

[0110] En las siguientes subsecciones se describen con más detalle varios aspectos de la divulgación.

#### Antagonistas de IL-17

5 [0111] Las composiciones farmacéuticas definidas en las reivindicaciones adjuntas utilizan secukinumab.

10 [0112] Para facilitar la referencia, en la **Tabla 4** siguiente se proporcionan las secuencias de aminoácidos de las regiones hipervariables de los anticuerpos monoclonales de secukinumab, basadas en la definición de Kabat y determinadas por análisis de rayos X y usando el enfoque de Chothia y colaboradores.

15 **Tabla 4:** Secuencias de aminoácidos de las regiones hipervariables de los anticuerpos monoclonales secukinumab. Los aminoácidos resaltados en negrita forman parte de los giros de CDR, mientras que los mostrados en estilo sencillo forman parte de la estructura de armazón del anticuerpo.

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

40 [0113] Los dominios variables tanto de las cadenas pesada como ligera son los del anticuerpo secukinumab que se muestran en la SEQ ID NO:10 (= dominio variable de la cadena ligera, es decir, aminoácido 1 a 109 de la SEQ ID NO:10) y la SEQ ID NO:8 (= dominio variable de la cadena pesada, es decir, aminoácido 1 a 127 de la SEQ ID NO:8).

45 [0114] El secukinumab comprende las tres CDR de la SEQ ID NO: 10 y las tres CDR de la SEQ ID NO:8. Las CDR de la SEQ ID NO:8 y la SEQ ID NO:10, de acuerdo tanto con la definición de Chothia como la de Kabat, pueden encontrarse en la **Tabla 4**.

50 [0115] El secukinumab comprende el dominio ligero de la SEQ ID NO: 15 y el dominio pesado de la SEQ ID NO: 17. El secukinumab comprende las tres CDR de la SEQ ID NO: 15 y las tres CDR de la SEQ ID NO: 17. Las CDR de la SEQ ID NO:15 y la SEQ ID NO:17, de acuerdo tanto con la definición de Chothia como la de Kabat, pueden encontrarse en la **Tabla 4**.

55 [0116] La región marco de cadena pesada es la región marco de cadena pesada humana del anticuerpo secukinumab. Consta en secuencia de las regiones FR1 (aminoácido 1 a 30 de la SEQ ID NO:8), FR2 (aminoácido 36 a 49 de la SEQ ID NO:8), FR3 (aminoácido 67 a 98 de la SEQ ID NO:8) y FR4 (aminoácido 117 a 127 de la SEQ ID NO:8). Teniendo en cuenta las regiones hipervariables determinadas del secukinumab mediante análisis de rayos X, la región marco de la cadena pesada consiste en la secuencia de las regiones FR1-x (aminoácido 1 a 25 de la SEQ ID NO:8), FR2-x (aminoácido 36 a 49 de la SEQ ID NO:8), FR3-x (aminoácido 61 a 95 de la SEQ ID NO:8) y FR4 (aminoácido 119 a 127 de la SEQ ID NO:8). De manera similar, la región marco de la cadena ligera consiste, en secuencia, de las regiones FR1' (aminoácido 1 a 23 de la SEQ ID NO: 10), FR2' (aminoácido 36 a 50 de la SEQ ID NO: 10), FR3' (aminoácido 58 a 89 de la SEQ ID NO:10) y FR4' (aminoácido 99 a 109 de la SEQ ID NO:10).

60 [0117] La inhibición de la unión de IL-17 a su receptor puede probarse convenientemente en varios ensayos, que incluyen los descritos en el documento WO 2006/013107. Por el término "en la misma medida" se entiende que la molécula de referencia y la molécula derivada presentan, sobre una base estadística, una actividad inhibidora de IL-17 esencialmente idéntica en uno de los ensayos mencionados en la presente (véase el Ejemplo 1 del documento WO

2006/013107). Por ejemplo, las moléculas de unión a IL-17 divulgadas en la presente tienen típicamente unas  $IC_{50}$  para la inhibición de IL-17 humana sobre la producción de IL-6 inducida por IL-17 humana en fibroblastos dérmicos humanos que están por debajo de aproximadamente 10 nM, más preferiblemente aproximadamente 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o aproximadamente 1 nM del de, preferiblemente sustancialmente el mismo que, la  $IC_{50}$  de la molécula de referencia correspondiente cuando se ensaya como se describe en el Ejemplo 1 del documento WO 2006/013107. Alternativamente, el ensayo usado puede ser un ensayo de inhibición competitiva de la unión de IL-17 por receptores solubles de IL-17 (por ejemplo, los constructos R/Fc de IL-17 humana del Ejemplo 1 del documento WO 2006/013107) y las moléculas de unión de IL-17 de la divulgación.

5 [0118] El secukinumab tiene especificidad de unión para IL-17 humana, en particular el secukinumab es capaz de inhibir la unión de IL-17 a su receptor e inhibir la actividad de 1 nM (= 30 ng/ml) de IL-17 humana a una concentración de aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 20 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 5 nM o menos, aproximadamente 2 nM o menos, o más preferiblemente de aproximadamente 1 nM o menos de dicha molécula en un 50% (dicha actividad inhibidora se mide sobre la producción de IL-6 inducida por hu-IL-17 en fibroblastos dérmicos humanos).

10 [0119] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la AR, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a la IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) a un sujeto que padece AR, por ejemplo, un paciente con AR de alto riesgo.

15 [0120] En algunas realizaciones, el secukinumab se une a un epítopo de IL-17 humana madura que comprende Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129. En algunas realizaciones, secukinumab se une a un epítopo de IL-17 humana madura que comprende Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80. En algunas realizaciones, el secukinumab se une a un epítopo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas de IL-17 humana madura, dicho epítopo comprendiendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena y Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena. El esquema de numeración de residuos usado para definir estos epítopos se basa en que el residuo uno es el primer aminoácido de la proteína madura (es decir, IL-17A que carece del péptido señal N-terminal de 23 aminoácidos y comienza con Glicina). La secuencia de la IL-17A inmadura se expone en la entrada Q16552 de Swiss-Prot.

20 [0121] En algunas realizaciones, el secukinumab tiene una  $K_D$  de aproximadamente 100 a 200 pM. En algunas realizaciones, el secukinumab tiene una  $IC_{50}$  de aproximadamente 0,4 nM para la neutralización *in vitro* de la actividad biológica de aproximadamente 0,67 nM de IL-17A humana. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad absoluta de secukinumab administrado por vía subcutánea (s.c.) tiene un intervalo de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 80%, por ejemplo, de aproximadamente el 76%. En algunas realizaciones, el secukinumab tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 4 semanas (por ejemplo, de aproximadamente 23 a aproximadamente 30 días, por ejemplo, aproximadamente 30 días). En algunas realizaciones, el secukinumab tiene una  $T_{\text{máx}}$  de aproximadamente de 7 a 8 días.

25 [0122] El secukinumab (AIN457) es un anticuerpo anti-interleucina-17A humana (IL-17A, IL-17), monoclonal, completamente humano, recombinante de alta afinidad del isótipo IgG1/kappa. El secukinumab (véanse, por ejemplo, el documento WO2006/013107 y el documento WO2007/117749) tiene una afinidad muy alta por la IL-17, es decir, una  $K_D$  de aproximadamente 100 a 200 pM y una  $IC_{50}$  para la neutralización *in vitro* de la actividad biológica de aproximadamente 0,67 nM de IL-17A humana de aproximadamente 0,4 nM. Por tanto, el secukinumab inhibe el antígeno en una relación molar de aproximadamente 1:1. Esta elevada afinidad de unión hace que el anticuerpo secukinumab sea especialmente adecuado para aplicaciones terapéuticas. Además, se ha determinado que el secukinumab tiene una vida media muy larga, de aproximadamente 4 semanas, lo que permite períodos prolongados entre administraciones, una propiedad excepcional cuando se tratan trastornos crónicos de por vida, como la artritis reumatoide (AR).

#### Regímenes de tratamiento, métodos de tratamiento, composiciones farmacéuticas y usos

30 [0123] El secukinumab es útil para el tratamiento, prevención o mejora de la artritis inflamatoria (por ejemplo, artritis reumatoide (AR), espondiloartropatía, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica). Por tanto, el secukinumab es útil para inducir cambios en los signos y síntomas de la artritis y cambios estructurales, prevenir una mayor erosión articular, mejorar la estructura de las articulaciones, etc. En algunas realizaciones, el paciente que tiene artritis inflamatoria es un paciente con AR, por ejemplo, un paciente con AR de alto riesgo.

35 [0124] El secukinumab se incorpora en composiciones farmacéuticas como se define en las reivindicaciones adjuntas y puede administrarse a individuos (por ejemplo, sujetos humanos) *in vivo* para tratar, mejorar o prevenir la AR, por ejemplo, en pacientes con AR de alto riesgo. Una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas se formulará para que sea compatible con su vía de administración prevista (por ejemplo, las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador comestible). Otros ejemplos no limitativos de vías de administración incluyen la parenteral (por ejemplo, intravenosa), intradérmica, subcutánea, oral

(por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica), transmucosal y rectal. Las composiciones farmacéuticas compatibles con cada vía prevista son bien conocidas en la técnica.

5 [0125] El secukinumab se usa como composición farmacéutica cuando se combina con un portador farmacéuticamente aceptable como se define en las reivindicaciones adjuntas.

10 [0126] En algunos casos descritos en la presente, las composiciones farmacéuticas también pueden contener agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento del trastorno diana particular. Por ejemplo, una composición farmacéutica también puede incluir agentes antiinflamatorios. Tales factores y/o agentes adicionales pueden incluirse en la composición farmacéutica para producir un efecto sinérgico con el antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab), o para minimizar los efectos secundarios provocados por las moléculas de unión a IL-17.

15 [0127] En algunos casos descritos en la presente, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de un liposoma en el que el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o la molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) se combina, además de con otros portadores farmacéuticamente aceptables, con agentes anfipáticos como lípidos que existen en forma agregada como micelas, monocapas insolubles, cristales líquidos o capas laminares en solución acuosa. Los lípidos adecuados para la formulación liposomal incluyen, sin limitación, monoglicéridos, diglicéridos, sulfátidos, lisolecitina, fosfolípidos, 20 saponina, ácidos biliares, etc.

25 [0128] En la puesta en práctica de la invención, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de secukinumab incorporada en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones a un sujeto, por ejemplo, un mamífero (por ejemplo, un humano). El secukinumab puede administrarse solo o en combinación con otras terapias, como, por ejemplo, en combinación con terapias adicionales para la inflamación. Cuando se coadministra con uno o más agentes, el secukinumab puede administrarse simultáneamente con el otro agente o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, el médico tratante decidirá la secuencia adecuada de administración del secukinumab en combinación con otros agentes.

30 [0129] En algunos casos descritos en la presente, cuando se administra por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo), el agente de unión estará en forma de comprimido, cápsula, polvo, solución o elixir. En algunos casos descritos en la presente, cuando se administra en forma de comprimido, una composición farmacéutica puede contener además un portador sólido, como una gelatina o un adyuvante. Cuando se administra en forma líquida, puede añadirse un portador líquido como agua, petróleo, aceites de origen animal o vegetal como el aceite de cacahuete (con precaución en relación con las alergias al cacahuete), aceite mineral, aceite de soja o aceite de sésamo, o aceites sintéticos. La forma líquida de una composición farmacéutica puede contener además componentes como solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacáridos, o glicoles como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol.

45 [0130] Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de secukinumab incorporada en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones mediante inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, el secukinumab estará en forma de una solución parenteralmente aceptable libre de pirógenos. En algunos casos descritos en la presente, una composición farmacéutica para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea puede contener, además del antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab), un vehículo isotónico como cloruro sódico, de Ringer, dextrosa, cloruro sódico, de Ringer lactada u otro vehículo como se conoce en la técnica.

50 [0131] Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas pueden fabricarse de manera convencional. En una realización, la composición farmacéutica se proporciona preferiblemente en forma liofilizada. Para su administración inmediata se disuelve en agua estéril para inyección. En algunos casos descritos en la presente, si se considera deseable elaborar una solución de mayor volumen para su administración por infusión en lugar de una inyección en bolo, en el momento de la formulación puede ser ventajoso incorporar albúmina de suero humano o la propia sangre heparinizada del paciente a la solución salina. La presencia de un exceso de dicha proteína fisiológicamente inerte evita la pérdida de anticuerpo por adsorción en las paredes del recipiente y el tubo usados con la solución de infusión. Si se usa albúmina, una concentración adecuada es del 0,5 al 4,5% en peso de la solución salina. Otras formulaciones comprenden la formulación líquida o liofilizada.

60 [0132] La dosificación adecuada variará, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, del huésped, el modo de administración y la naturaleza y la gravedad de la afección que se esté tratando, así como de la naturaleza de los tratamientos previos a los que se haya sometido el paciente. En última instancia, el proveedor de atención médica tratante decidirá la cantidad de secukinumab con la que tratar a cada sujeto individual. En algunos casos, el proveedor de atención médica puede administrar dosis bajas de secukinumab y observar la respuesta del sujeto. En otras realizaciones, la dosis o las dosis iniciales de secukinumab administradas a un sujeto son altas, y luego se van reduciendo hasta que aparezcan signos de recaída. Pueden administrarse dosis mayores de secukinumab hasta que

se obtenga el efecto terapéutico óptimo para el sujeto, y en ese momento la dosis generalmente ya no se aumenta más.

5 [0133] El secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se administra convenientemente por vía parenteral, intravenosa, por ejemplo en la vena antecubital u otra vena periférica, por vía intramuscular o subcutánea. La duración de la terapia intravenosa (i.v.) usando una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas variará, dependiendo de la gravedad de la enfermedad que se esté tratando y de la condición y respuesta personal de cada paciente individual. También se contempla la terapia subcutánea (s.c.) usando una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas. El proveedor de atención médica decidirá la duración adecuada de la terapia i.v. o s.c. y el momento de administración de la terapia, usando la composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas.

10 15 [0134] Generalmente se indica que se obtienen resultados satisfactorios (tratamiento, profilaxis, retraso de la aparición de los síntomas) con dosificaciones de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 30 mg por kilogramo de peso corporal, más habitualmente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal. La frecuencia de dosificación puede encontrarse en el intervalo de aproximadamente una vez al día a aproximadamente una vez cada tres meses, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente una vez cada dos semanas a aproximadamente una vez cada 12 semanas, por ejemplo, una vez cada cuatro a ocho semanas. La frecuencia de dosificación dependerá, entre otras cosas, de la fase del régimen de tratamiento.

20 25 30 35 [0135] El uso de anticuerpos como principio activo de productos farmacéuticos está actualmente muy extendido, incluyendo los productos HERCEPTIN™ (trastuzumab), RITUXAN™ (rituximab), SYNAGIS™ (palivizumab), etc. Las técnicas para la purificación de anticuerpos a un grado farmacéutico son bien conocidas en la técnica. Los anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos contra IL-17, se formulan típicamente en forma acuosa lista para administración parenteral o como liofilizados para reconstitución con un diluyente adecuado antes de la administración. En algunas realizaciones, el secukinumab se formula como liofilizado de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. Las formulaciones liofilizadas definidas en las reivindicaciones adjuntas pueden reconstituirse en un pequeño volumen de líquido (por ejemplo, 2 ml o menos) para permitir la administración subcutánea y pueden proporcionar soluciones con bajos niveles de agregación de anticuerpos. La composición será habitualmente estéril, por lo menos en el momento de su formación. Habitualmente, la composición no será pirogénica, es decir, contendrá <1 EU (unidad de endotoxina, una medida estándar) por dosis, y preferiblemente <0,1 EU por dosis. Preferiblemente, la composición no contiene gluten. En las formulaciones divulgadas en la presente, los anticuerpos constituyen preferiblemente por lo menos el 80% en peso (por ejemplo, por lo menos el 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o más) de la proteína total de la formulación. Por tanto, el anticuerpo está en forma purificada.

### Liofilizados

40 45 [0136] Las técnicas para la liofilización de anticuerpos son bien conocidas en la técnica, véanse, por ejemplo, los documentos Rey & May (2004) Freeze-Drying/Lyophilization Of Pharmaceutical & Biological Products ISBN 0824748689, WO92/15331, Solicitud de Patente de Estados Unidos 2008/0286280, WO03/041637, WO2008/116103, WO2008/029908, WO03/009817, WO2007/074880 y WO98/022136. Por ejemplo, los productos de anticuerpos SYNAGIS™, REMICADE™, RAPTIVA™, SIMULECT™, XOLAIR™ y HERCEPTIN™ se suministran como liofilizados. Estos anticuerpos se reconstituyen a varias concentraciones finales, por ejemplo, SIMULECT™, se reconstituye a una concentración de 4 mg/ml de anticuerpo, REMICADE™ se reconstituye a una concentración de 10 mg/ml, HERCEPTIN™ a 21 mg/ml, SYNAGIS™ y RAPTIVA™ a 100 mg/ml, y XOLAIR™ a 125 mg/ml.

50 [0137] El liofilizado incluye, además de secukinumab (i) un azúcar; (ii) un agente tampón; y (iii) un surfactante como se define en las reivindicaciones adjuntas. La inclusión de cada uno de dichos componentes adicionales (i), (ii) y (iii) es típica, y puede dar composiciones con baja agregación del anticuerpo anti-IL-17.

55 [0138] Los componentes (i) a (iii) estarán en una concentración previa a la liofilización suficiente para mantener el secukinumab en una forma que sea activa y soluble después del almacenamiento (en condiciones normales) y la reconstitución. Los componentes también estarán presentes después de la reconstitución como se define en las reivindicaciones adjuntas.

[0139] Un azúcar para su uso con la invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas, es la sacarosa.

60 [0140] Un agente tampón para su uso con la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas es un tampón de histidina a una concentración de aproximadamente 30 mM.

[0141] Un surfactante para su uso con la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas es el polisorbato 80 (Tween 80) a una concentración de aproximadamente el 0,06%.

65 [0142] En algunos casos descritos en la presente, un liofilizado puede incluir ingredientes activos además del anticuerpo. Por ejemplo, pueden incluirse agentes farmacológicos adicionales, como compuestos quimioterapéuticos.

Por ejemplo, puede incluirse metotrexato, y se conoce el incluir metotrexato sódico en liofilizados.

5 [0143] El pH de una formulación acuosa de anticuerpo antes de la liofilización puede estar en el intervalo de 4,0 a 8,0, siendo típico un pH en el intervalo de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,4, por ejemplo, aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,6, aproximadamente 5,7, aproximadamente 5,8, aproximadamente 5,9, aproximadamente 6, aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,7, aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,9, aproximadamente 7,0, aproximadamente 7,1, aproximadamente 7,2, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,4.

10 [0144] Los liofilizados de anticuerpos como se definen en las reivindicaciones adjuntas comprenden aproximadamente 150 mg de secukinumab. Los liofilizados de la invención consisten en: secukinumab; un azúcar; un agente tampón; y un surfactante como se define en las reivindicaciones adjuntas.

15 [0145] La invención también proporciona procesos para preparar un liofilizado como se define en las reivindicaciones adjuntas, que comprenden los pasos de: (i) preparar una solución acuosa que comprende secukinumab, un azúcar, un agente tampón, un surfactante, y opcionalmente un agente estabilizador; y (ii) liofilizar la solución acuosa.

### Reconstituyentes

20 [0146] Antes de que pueda administrarse a un paciente un liofilizado, debe reconstituirse con un reconstituyente líquido (por ejemplo, un líquido acuoso) para proporcionar una composición líquida (en lo sucesivo, un "reconstituyente").

25 [0147] Los liofilizados pueden reconstituirse con varios volúmenes (por ejemplo, 0,25 ml, 0,5 ml, 1,0 ml, 1,5 ml, etc.) de un reconstituyente (por ejemplo, un reconstituyente acuoso, por ejemplo, agua). Este paso permite que el anticuerpo y otros componentes del liofilizado se vuelvan a disolver para dar una solución adecuada para la inyección a un paciente. El volumen de material acuoso usado para la reconstitución determina la concentración de anticuerpo en la composición farmacéutica resultante, y también puede determinar la vía de administración. La reconstitución con un menor volumen de reconstituyente que el volumen previo a la liofilización proporciona una composición más concentrada que antes de la liofilización. Como se ha mencionado anteriormente, los liofilizados de la invención se reconstituyen para dar composiciones acuosas como se define en las reivindicaciones adjuntas con una concentración de secukinumab de 150 mg/ml, y el volumen de reconstituyente se selecciona en consecuencia.

35 [0148] La invención proporciona reconstituyentes como se definen en las reivindicaciones adjuntas que comprenden secukinumab, en donde el reconstituyente tiene una concentración de anticuerpo de 150 mg/ml. Idealmente, el volumen del reconstituyente es pequeño, por ejemplo, de 0,25 a 2,0 ml, para facilitar la administración subcutánea del secukinumab.

40 [0149] Los reconstituyentes típicos para anticuerpos liofilizados incluyen agua estéril o tampón. Si el liofilizado incluye un agente tampón, el reconstituyente puede incluir otro agente tampón (que puede ser el mismo o diferente del agente tampón del liofilizado) o puede no incluir ningún agente tampón (por ejemplo, WFI, solución salina fisiológica). En algunos casos descritos en la presente, un reconstituyente puede incluir agentes farmacológicos, como compuestos quimioterapéuticos, que facilitan la administración conjunta con el anticuerpo.

45 [0150] Los componentes (i) a (iii) mencionados anteriormente estarán a una concentración como se define en las reivindicaciones adjuntas suficiente para mantener el secukinumab en forma soluble activa, después de la reconstitución, en condiciones normales de almacenamiento, conservando la aceptabilidad farmacéutica en el punto de uso.

50 [0151] En algunos casos descritos en la presente, además del anticuerpo y el agua, los reconstituyentes pueden incluir componentes adicionales, derivados del liofilizado y/o el reconstituyente. Tales componentes incluyen, entre otros, tampones, sales, agentes estabilizantes, glicerol, alcoholes, conservantes, surfactantes, etc. En Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20<sup>a</sup> edición, ISBN: 0683306472 hay disponible un análisis exhaustivo de tales ingredientes farmacéuticos.

55 [0152] La invención proporciona composiciones farmacéuticas reconstituidas como se define en las reivindicaciones adjuntas que comprenden: secukinumab; un azúcar; un agente tampón; y un surfactante. En la presente también se describen procesos para preparar un reconstituyente, que comprenden mezclar un liofilizado con un reconstituyente acuoso, en donde el liofilizado comprende un anticuerpo contra IL-17, por ejemplo, secukinumab, un azúcar, un agente tampón, un surfactante y, opcionalmente, un agente estabilizador.

[0153] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de IL-17 a un paciente con AR de alto riesgo.

[0154] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden: a) seleccionar a un paciente para el tratamiento sobre la base de que el paciente sea un paciente con AR de alto riesgo; y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de IL-17 al paciente.

5 [0155] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden: a) analizar una muestra de un paciente para: i. el factor reumatoide (FR), el anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA), o FR y ACPA; y ii. la proteína C reactiva (PCR), una velocidad de sedimentación globular (VSG), o tanto PCR como VSG; y b) a continuación, administrar al paciente el antagonista de IL-17 si el paciente es FR+, ACPA +, o FR+ y ACPA + y el paciente tiene un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o un nivel elevado de PCR y una VSG elevada.

10 [0156] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de IL-17 a un paciente, siempre que el paciente se seleccione para el tratamiento sobre la base de: a) que sea FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA+; y b) tenga un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada. En algunos casos descritos en la presente, el paso de administrar comprende: a) administrar el antagonista de IL-17 al paciente durante un régimen de inducción; y b) administrar posteriormente el antagonista de IL-17 al paciente durante un régimen de mantenimiento.

15 [0157] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos para tratar la artritis reumatoide (AR), que comprenden: a) administrar a un paciente con AR de alto riesgo tres dosis de aproximadamente 10 mg/kg del antagonista de IL-17, cada una de las tres dosis cada dos semanas; y b) posteriormente, administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg del antagonista de IL-17 cada mes, comenzando un mes después de la administración de la tercera dosis intravenosa.

20 [0158] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en regímenes terapéuticos para tratar la artritis reumatoide (AR), que comprende: a) seleccionar un paciente que tiene AR basándose en los siguientes criterios; i. el paciente es FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA+; y ii. el paciente tiene un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada; y b) administrar al paciente tres dosis de aproximadamente 10 mg/kg del antagonista de IL-17, la primera dosis administrándose durante la semana cero, la segunda dosis administrándose durante la semana dos, y la tercera dosis administrándose durante la semana cuatro; y c) posteriormente, administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg del antagonista de IL-17 dos veces al mes, mensualmente, cada dos meses o cada tres meses, comenzando durante la semana ocho.

25 [0159] En la presente se describen antagonistas de IL-17 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), caracterizados porque el antagonista de IL-17 es para su administración a un paciente con AR de alto riesgo. En la presente se describen antagonistas de IL-17 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), caracterizados porque el antagonista de IL-17 es para su administración a un paciente seleccionado para el tratamiento sobre la base de que el paciente sea un paciente con AR de alto riesgo.

30 [0160] En la presente se describen antagonistas de IL-17 para su uso en el tratamiento de un paciente con AR de alto riesgo. En algunos casos descritos en la presente, el paciente con AR de alto riesgo: a) es seropositivo para el factor reumatoide (FR+), el anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA+), o tanto FR+ como ACPA+; y b) tiene un nivel elevado de proteína C reactiva (PCR), una velocidad de sedimentación globular (VSG) alta, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada. En algunos casos descritos en la presente, un nivel elevado de PCR es  $\geq 10$  mg/l, medido por hsPCR. En algunos casos descritos en la presente, una VSG elevada es  $\geq 28$  mm/h.

35 [0161] En la presente se describen antagonistas de IL-17 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), caracterizados porque el antagonista de IL-17 es para su administración a un paciente, siempre que el paciente se seleccione para el tratamiento sobre la base de: a) que sea FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA+; y b) tenga un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada.

40 [0162] En la presente se describen antagonistas de IL-17 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), caracterizados porque el antagonista de IL-17: a) se administra a un paciente con AR de alto riesgo en tres dosis de aproximadamente 10 mg/kg, cada una de las tres dosis administrándose cada dos semanas; y b) posteriormente se administra al paciente en una dosis de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg cada mes, comenzando un mes después de la administración de la tercera dosis intravenosa.

45 [0163] En la presente se describen antagonistas de IL-17 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), caracterizados porque: a) se analiza una muestra de un paciente para determinar: i. el factor reumatoide (FR), el anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA), o FR y ACPA; y ii. la proteína C reactiva (PCR), una velocidad de sedimentación globular (VSG), o tanto PCR como VSG; y b) el antagonista de IL-17 se administra al paciente si el paciente es FR+, ACPA +, o FR+ y ACPA + y el paciente tiene un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o un nivel elevado de PCR y una VSG elevada.

[0164] En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas como las definidas en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de la AR, que comprenden como principio activo secukinumab, en donde el secukinumab es para su administración a un paciente con AR de alto riesgo.

5 [0165] En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en el tratamiento de la AR, que comprenden como ingrediente activo secukinumab, en donde secukinumab es para su administración a un paciente con AR de alto riesgo durante un régimen de inducción seguido de un régimen de mantenimiento.

10 [0166] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en regímenes terapéuticos para el tratamiento de la AR, que comprende: a) seleccionar un paciente con AR de alto riesgo; b) administrar aproximadamente 10 mg/kg del antagonista de IL-17 al paciente durante las semanas 0, 2 y 4; y c) posteriormente, comenzando la semana 8, administrar de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg del antagonista de IL-17 al paciente mensualmente.

15 [0167] En la presente se describen moléculas de unión a IL-17 para su uso en el tratamiento de un paciente con AR o un paciente con AR de alto riesgo, caracterizadas porque la molécula de unión a IL-17: a) es para su administración al paciente durante un régimen de inducción que proporciona una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de la molécula de unión a IL-17 de aproximadamente 360  $\mu$ g/ml; y b) posteriormente, es para su administración al paciente durante un régimen de mantenimiento que proporciona: i) un nivel valle medio en estado estacionario de la molécula de unión a IL-17 entre aproximadamente 8  $\mu$ g/ml y aproximadamente 30  $\mu$ g/ml; y/o ii) una AUC tau media en estado estacionario de aproximadamente 331 mg\*día/l a aproximadamente 1323 mg\*día/l.

25 [0168] En la presente se describe una molécula de unión a IL-17 para su uso en el tratamiento de la psoriasis, caracterizada porque la molécula de unión a IL-17: a) es para su administración al paciente durante un régimen de inducción que proporciona una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de la molécula de unión a IL-17 de aproximadamente 401  $\mu$ g/ml; y b) posteriormente, es para su administración al paciente durante un régimen de mantenimiento que proporciona: i) un nivel valle medio en estado estacionario de la molécula de unión a IL-17 de aproximadamente 9  $\mu$ g/ml a aproximadamente 31  $\mu$ g/ml; y/o ii) una AUC tau media en estado estacionario de aproximadamente 314 mg\*día/l a aproximadamente 1256 mg\*día/l

30 [0169] En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento proporciona un nivel valle medio en estado estacionario de secukinumab de aproximadamente 9,4  $\mu$ g/ml a aproximadamente 17,3  $\mu$ g/ml. En algunas realizaciones, el mantenimiento proporciona un nivel valle medio en estado estacionario de secukinumab de aproximadamente 9,4  $\mu$ g/ml o aproximadamente 17,3  $\mu$ g/ml. En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende la administración intravenosa de secukinumab cada dos semanas. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende la administración subcutánea mensual de secukinumab

35 [0170] En algunas realizaciones de la invención, el paciente con AR de alto riesgo: a) es seropositivo para el factor reumatoide (FR+), el anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA+), o tanto FR+ como ACPA+; y b) tiene un nivel elevado de proteína C reactiva (PCR), una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada. En algunas realizaciones, el nivel elevado de PCR es  $\geq$  10 mg/l, medido por hsPCR. En algunas realizaciones, la VSG elevada es  $\geq$  28 mm/h.

45 [0171] En algunas realizaciones de la invención, el paso de administrar comprende administrar por vía intravenosa tres dosis de aproximadamente 10 mg/kg de secukinumab a dicho paciente, cada una de dichas dosis administrándose cada dos semanas. En algunas realizaciones, el paso de administración comprende la administración subcutánea de dosis de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg de secukinumab a dicho paciente, cada una de dichas dosis administrándose mensualmente. En algunas realizaciones, el paso de administración comprende: a) administrar secukinumab al paciente con AR de alto riesgo durante un régimen de inducción; y b) administrar posteriormente el secukinumab al paciente durante un régimen de mantenimiento.

55 [0172] En algunas realizaciones de la invención, el régimen de inducción comprende administrar al paciente tres dosis de aproximadamente 10 mg/kg de secukinumab. En algunas realizaciones, la primera dosis de aproximadamente 10 mg/kg se administra durante la semana cero, la segunda dosis de aproximadamente 10 mg/kg se administra durante la semana dos y la tercera dosis de aproximadamente 10 mg/kg se administra durante la semana cuatro.

60 [0173] En algunas realizaciones de la invención, el régimen de mantenimiento comprende administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg de secukinumab. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende administrar al paciente por vía subcutánea de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg de secukinumab dos veces al mes, mensualmente, cada dos meses o cada tres meses. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende administrar por vía subcutánea al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg de secukinumab dos veces al mes, mensualmente, cada dos meses o cada tres meses, comenzando durante la octava semana. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende administrar por vía subcutánea al paciente de aproximadamente 75 mg o 150 mg de

secukinumab mensualmente, comenzando en la octava semana.

[0174] En algunas realizaciones de la invención, antes de administrar el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones, el paciente tenía un tratamiento previo de AR que comprendía la administración de por lo menos un agente antirreumático seleccionado del grupo que consiste en un agente inmunosupresor, un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME), un fármaco para el control del dolor, un esteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un antagonista de citoquinas, un anabólico óseo, un antirresortivo óseo y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, antes de administrar secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones, el paciente tenía una respuesta inadecuada, no había respondido o era intolerante al tratamiento con un FAME, un antagonista del TNF alfa o metotrexato.

[0175] En algunas realizaciones de la invención, al paciente se le administra adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente antirreumático seleccionado del grupo que consiste en un agente inmunosupresor, un FAME, un fármaco para el control del dolor, un esteroide, un AINE, un antagonista de citoquinas, un anabólico óseo, un antirresortivo óseo y combinaciones de los mismos.

[0176] En algunas realizaciones de la invención, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se administra en tres dosis de aproximadamente 10 mg/kg, cada una de dichas dosis administrándose cada dos semanas. En algunas realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se administra en dosis de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg, cada una de dichas dosis administrándose mensualmente.

[0177] En algunas realizaciones de la invención, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se administra al paciente durante un régimen de inducción y posteriormente se administra al paciente durante un régimen de mantenimiento. En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende administrar al paciente tres dosis de aproximadamente 10 mg/kg de secukinumab. En algunas realizaciones, la primera dosis de aproximadamente 10 mg/kg se administra durante la semana cero, la segunda dosis de aproximadamente 10 mg/kg se administra durante la semana dos, y la tercera dosis de aproximadamente 10 mg/kg se administra durante la semana cuatro.

[0178] En algunas realizaciones de la invención, el régimen de mantenimiento comprende administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg de secukinumab. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende administrar al paciente por vía subcutánea de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg de secukinumab dos veces al mes, mensualmente, cada dos meses o cada tres meses. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende administrar al paciente por vía subcutánea de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg de secukinumab dos veces al mes, mensualmente, cada dos meses o cada tres meses, comenzando durante la octava semana. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende administrar al paciente por vía subcutánea aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg de secukinumab mensualmente, comenzando durante la octava semana.

[0179] En algunas realizaciones de la invención, el paciente con AR de alto riesgo: a) es seropositivo para el factor reumatoide (FR+), el anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA+), o tanto FR+ como ACPA+; y b) tiene un nivel elevado de proteína C reactiva (PCR), una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada.

[0180] En algunas realizaciones de la invención, el régimen de inducción mantiene el nivel mínimo de secukinumab por encima de 80 µg/ml durante un período de 10 semanas. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento proporciona un nivel valle medio en estado estacionario de secukinumab de aproximadamente 8 µg/ml a aproximadamente 17 µg/ml. En algunas realizaciones, el mantenimiento proporciona un nivel medio en estado estacionario de secukinumab de aproximadamente 8 µg/ml o aproximadamente 17 µg/ml.

[0181] Como se usa en la presente, la frase "recipiente que tiene una cantidad suficiente del antagonista de IL-17 para permitir la administración de [una dosis designada]" significa que un recipiente dado (por ejemplo, vial, pluma, jeringuilla) tiene dispuesto en el mismo un volumen de un antagonista de IL-17 (por ejemplo, como parte de una composición farmacéutica) que puede usarse para proporcionar una dosis deseada. Como ejemplo, si una dosis deseada es de 75 mg, entonces un practicante clínico puede usar 2 ml de un recipiente que contenga una formulación de anticuerpo contra IL-17 con una concentración de 37,5 mg/ml, 1 ml de un recipiente que contenga una formulación de anticuerpo contra IL-17 con una concentración de 75 mg/ml, 0,5 ml de un recipiente que contenga una formulación de anticuerpo contra IL-17 con una concentración de 150 mg/ml, etc. En cada uno de tales casos, estos recipientes contienen una cantidad suficiente del antagonista de IL-17 para permitir la administración de la dosis deseada de 75 mg.

[0182] Como se usa en la presente, la frase "formulado a una dosificación para permitir la administración [por vía de administración] de [una dosis designada]" significa que una composición farmacéutica dada puede usarse para

proporcionar una dosis deseada de un antagonista de IL-17, por ejemplo, un anticuerpo contra IL-17, por ejemplo, secukinumab, a través de una vía de administración designada (por ejemplo, s.c. o i.v.). Como un ejemplo, si la dosis subcutánea deseada es de 75 mg, el practicante clínico puede usar 2 ml de una formulación de anticuerpo contra IL-17 que tenga una concentración de 37,5 mg/ml, 1 ml de una formulación de anticuerpo contra IL-17 que tenga una concentración de 75 mg/ml, 0,5 ml de una formulación de anticuerpo contra IL-17 que tenga una concentración de 150 mg/ml, etcétera. En cada uno de tales casos, estas formulaciones de anticuerpos de IL-17 tienen una concentración lo suficientemente alta como para permitir la administración subcutánea del anticuerpo contra IL-17. La administración subcutánea requiere típicamente la administración de volúmenes de menos de aproximadamente 2 ml, preferiblemente un volumen de aproximadamente 1 ml o menos.

[0183] En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende la administración de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más dosis i.v. de secukinumab, preferiblemente una, dos o tres (más preferiblemente tres) dosis de secukinumab administradas cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas (mensualmente). En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende la administración de 10 mg/kg i.v. de secukinumab.

[0184] En algunas realizaciones, las dosis de inducción de secukinumab pueden administrarse como tres infusiones i.v. (por ejemplo, 10 mg/kg) cada dos semanas, es decir, durante la semana cero (por ejemplo, el día 1), durante la semana dos (por ejemplo, aproximadamente el día 15) y durante la semana cuatro (por ejemplo, aproximadamente el día 29). En algunas realizaciones, las dosis de inducción pueden administrarse como tres infusiones i.v. (por ejemplo, 10 mg/kg) cada tres semanas, es decir, durante la semana cero (por ejemplo, aproximadamente el día 1), durante la semana tres (por ejemplo, aproximadamente el día 22) y durante la semana seis (por ejemplo, aproximadamente el día 43). En algunas realizaciones, las dosis de inducción pueden administrarse como tres infusiones i.v. (por ejemplo, 10 mg/kg) cada cuatro semanas (mensualmente), es decir, durante la semana cero (por ejemplo, aproximadamente el día 1), durante la semana cuatro (por ejemplo, aproximadamente el día 29) y durante la semana ocho (por ejemplo, aproximadamente el día 57).

[0185] En algunas realizaciones, las dosis de inducción de secukinumab pueden administrarse como dos infusiones i.v. (por ejemplo, 10 mg/kg) cada dos semanas, es decir, durante la semana cero (aproximadamente el día 1), y durante la semana dos (por ejemplo, aproximadamente el día 15). En algunas realizaciones, las dosis de inducción pueden administrarse como dos infusiones i.v. (por ejemplo, 10 mg/kg) cada tres semanas, es decir, durante la semana cero (por ejemplo, aproximadamente el día 1) y durante la semana tres (por ejemplo, aproximadamente el día 22). En algunas realizaciones, las dosis de inducción pueden administrarse como dos infusiones i.v. (por ejemplo, 10 mg/kg) cada cuatro semanas (mensualmente), es decir, durante la semana cero (por ejemplo, aproximadamente el día 1) y durante la semana cuatro (por ejemplo, aproximadamente el día 29).

[0186] En algunas realizaciones, las dosis de inducción de secukinumab pueden administrarse como una infusión única de dosis alta, por ejemplo, 30 mg/kg.

[0187] En realizaciones adicionales, el régimen de inducción comprende la administración de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o más dosis s.c. diarias o semanales de secukinumab, preferiblemente de tres a cinco (por ejemplo, cuatro) dosis semanales de secukinumab. En algunas realizaciones, la dosificación de inducción que puede administrarse diaria o semanalmente es de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg de secukinumab administrado s.c. (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg).

[0188] En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende la administración de dosis s.c. diarias de secukinumab, por ejemplo, dosis s.c. diarias de secukinumab (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg), administradas durante los días 1-7. En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende la administración de dosis s.c. semanales de secukinumab, por ejemplo, dosis s.c. semanales de secukinumab, administradas durante la semana cero, una, dos y tres.

[0189] En otras realizaciones, la dosis o las dosis de secukinumab incorporadas en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones administradas a un sujeto pueden ser mayores y más frecuentes (es decir, semanales durante el primer mes de tratamiento) durante un régimen de inducción, y luego el paciente puede mantenerse con una dosis menor.

[0190] En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende administrar al paciente por vía subcutánea aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg de secukinumab si el paciente pesa menos de 90 kg. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende administrar al paciente por vía subcutánea aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg de secukinumab si el paciente pesa más de 90 kg.

[0191] Para un régimen de mantenimiento, una dosis de secukinumab incorporada en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones puede suministrarse dos veces al mes (es decir, cada dos semanas, dos veces al mes o una semana sí y otra no, es decir, aproximadamente cada 14 días), cada mes (es decir, cada 4

semanas, es decir, aproximadamente cada 28 días), cada dos meses (es decir, un mes sí y otro no o cada 8 semanas, es decir, aproximadamente cada 56 días), o cada tres meses (es decir, cada 12 semanas, es decir, aproximadamente cada 84 días). Como se usa en la presente, la fecha de la primera dosis de un régimen de mantenimiento se medirá a partir de la dosis final del régimen de inducción. Así, por ejemplo, si la dosis final del régimen de inducción se administra durante la cuarta semana, entonces una primera dosis como parte de un régimen de mantenimiento bimensual puede administrarse durante la sexta semana (aproximadamente el día 43), una primera dosis como parte de un régimen de mantenimiento mensual puede administrarse durante la octava semana (aproximadamente el día 57), una primera dosis como parte de un régimen de mantenimiento bimensual puede administrarse durante la duodécima semana (aproximadamente 85 días), una primera dosis como parte de un régimen de mantenimiento trimestral puede administrarse durante la decimosexta semana (aproximadamente 113 días), etc. En algunas realizaciones, la primera dosis del régimen de mantenimiento se administra cada mes (mensualmente, aproximadamente cada cuatro semanas), comenzando un mes (es decir, aproximadamente cuatro semanas) desde la administración de una dosis final de inducción (por ejemplo, inducción s.c. o i.v.). En algunas realizaciones, la primera dosis del régimen de mantenimiento se administra cada mes (mensualmente, aproximadamente cada cuatro semanas), comenzando un mes (es decir, aproximadamente cuatro semanas) desde la administración de una tercera dosis de inducción i.v.

[0192] En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende la administración de secukinumab, por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, de aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg) administrado bimensualmente, mensualmente, cada dos meses o cada tres meses. En algunas realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se administra s.c. durante el régimen de mantenimiento. En una realización preferida, una dosis de mantenimiento se administra mensualmente. En algunas realizaciones, se administra una primera dosis de mantenimiento durante la semana seis (por ejemplo, aproximadamente el día 43), siete (por ejemplo, aproximadamente el día 50), ocho (por ejemplo, aproximadamente el día 57), nueve (por ejemplo, aproximadamente el día 64), diez (por ejemplo, aproximadamente el día 71), once (por ejemplo, aproximadamente el día 78), doce (por ejemplo, aproximadamente el día 85) o trece (por ejemplo, aproximadamente el día 92) del régimen de tratamiento, y luego posteriormente mensualmente (por ejemplo, aproximadamente cada 4 semanas o aproximadamente cada 28 días). En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende la administración subcutánea al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg) de secukinumab dos veces al mes, mensualmente, cada dos meses o cada tres meses, comenzando durante la cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima o duodécima semana, preferiblemente durante la octava semana.

[0193] En la **Tabla 5** se proporcionan los regímenes de tratamiento preferidos para tratar pacientes con AR (por ejemplo, pacientes con AR de alto riesgo) y pacientes con otras artritis inflamatorias, por ejemplo, espondiloartropatía, espondilitis anquilosante (EA) y artritis psoriásica (APs):

**Tabla 5:** Regímenes de dosificación preferidos para tratar a pacientes con AR (por ejemplo, pacientes con AR de alto riesgo) y pacientes que tengan otras artritis inflamatorias, por ejemplo, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

<u>régimen de inducción i.v. (3 × 10 cada dos semanas)</u>	<u>régimen de mantenimiento (150 o 300 mg)</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- primera dosis = durante la semana 0</li> <li>- segunda dosis = durante la semana 2</li> <li>- tercera dosis = durante la semana 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- primera dosis mensual = durante la semana 8</li> <li>- cada mes (aproximadamente 4 semanas) posteriormente.</li> </ul>
<u>régimen de inducción i.v. (3 × 10 cada tres semanas)</u>	<u>régimen de mantenimiento</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- primera dosis = durante la semana 0</li> <li>- segunda dosis = durante la semana 3</li> <li>- tercera dosis = durante la semana 6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- primera dosis mensual = durante la semana 10</li> <li>- cada mes (aproximadamente 4 semanas) posteriormente</li> </ul>
<u>régimen de inducción i.v. (3 × 10 cada mes)</u>	<u>régimen de mantenimiento</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- primera dosis = durante la semana 0</li> <li>- segunda dosis = durante la semana 4</li> <li>- tercera dosis = durante la semana 8</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- primera dosis mensual = durante la semana 12</li> <li>- cada mes (aproximadamente 4 semanas) posteriormente</li> </ul>
<u>régimen de inducción i.v. (2 × 10 cada dos semanas)</u>	<u>régimen de mantenimiento</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- primera dosis = durante la semana 0</li> <li>- segunda dosis = durante la semana 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- primera dosis mensual = durante la semana 6</li> <li>- cada mes (aproximadamente 4 semanas) posteriormente</li> </ul>

(continuación)

5	<u>régimen de inducción i.v. (2 × 10 cada tres semanas)</u> - primera dosis = durante la semana 0 - segunda dosis = durante la semana 3	<u>régimen de mantenimiento</u> - primera dosis mensual = durante la semana 7 - cada mes (aproximadamente 4 semanas) posteriormente
10	<u>régimen de inducción i.v. (2 × 10 cada mes)</u> - primera dosis = durante la semana 0 - segunda dosis = durante la semana	<u>régimen de mantenimiento</u> - primera dosis mensual = durante la semana 8 - cada mes (aproximadamente 4 semanas) posteriormente.
15	<u>Régimen de inducción S.C. (150 o 300 mg semanales durante 4 dosis)</u> - primera dosis semanal = durante la semana 0 - segunda dosis semanal = durante la semana 1 - tercera dosis semanal = durante la semana 2 - cuarta dosis semanal = durante la semana 3	<u>régimen de mantenimiento</u> - primera dosis mensual = durante la semana 7 - cada mes (aproximadamente 4 semanas) posteriormente
20	<u>Régimen de inducción S.C. (150 o 300 mg diarios)</u> - dosis 1-7 = día 1-7	<u>régimen de mantenimiento</u> - primera dosis mensual = durante la semana 4 o 5 - cada mes (aproximadamente 4 semanas) posteriormente
25	<u>Régimen de inducción S.C. (150 o 300 mg semanales durante 5 dosis)</u> - primera dosis semanal = durante la semana 0 - segunda dosis semanal = durante la semana 1 - tercera dosis semanal = durante la semana 2 - cuarta dosis semanal = durante la semana 3 - quinta dosis semanal = durante la semana 4	<u>régimen de mantenimiento</u> - primera dosis mensual = durante la semana 8 - cada mes (aproximadamente 4 semanas) posteriormente
30		

[0194] Se entenderá que no es necesario proporcionar una dosis en un punto de tiempo exacto, por ejemplo, una dosis debida en el día 29 podría proporcionarse, por ejemplo, en el día 24 al día 34.

35 [0195] En algunas realizaciones, la dosificación de secukinumab incorporada en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones usada en los regímenes de inducción y/o mantenimiento divulgados (según sea el caso) se basa en el peso del paciente (por ejemplo, si un paciente pesa menos o más de 75 kg, 80 kg, 85 kg, 90 kg, 95 kg, 100 kg, 105 kg, etc. puede usarse para definir una dosis de secukinumab para su administración al paciente). En una realización, se administran al paciente aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg (por ejemplo, administrados por vía s.c.) si el paciente pesa aproximadamente 80 kg o menos. En una realización, se administran al paciente aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg (por ejemplo, administrados por vía s.c.) si el paciente pesa aproximadamente 90 kg o menos. En una realización, se administran al paciente aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg (por ejemplo, administrados s.c.) si el paciente pesa aproximadamente 100 kg o menos. En otra realización, se administran al paciente aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg (por ejemplo, vía s.c.) si el paciente pesa más de aproximadamente 80 kg. En otra realización, se administran al paciente aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg (por ejemplo, vía s.c.) si el paciente pesa más de aproximadamente 90 kg. En otra realización, se administran al paciente aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg (por ejemplo, vía s.c.) si el paciente pesa más de aproximadamente 100 kg.

40 [0196] Se entenderá que para ciertos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis (por ejemplo, durante la fase de inducción y/o mantenimiento), por ejemplo, pacientes que muestran una respuesta inadecuada al tratamiento con secukinumab. Por tanto, las dosis s.c. de secukinumab incorporadas en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones pueden ser mayores de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg s.c., por ejemplo, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, etc.; de manera similar, las dosis i.v. pueden ser mayores de aproximadamente 10 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 11 mg/kg, 12 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, etc. También se entenderá que para ciertos pacientes también puede ser necesaria la reducción de la dosis (por ejemplo, durante la fase de inducción y/o mantenimiento), por ejemplo, pacientes que muestran acontecimientos adversos o una respuesta adversa al tratamiento con secukinumab. Así, las dosis de secukinumab incorporadas en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones pueden ser menores de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg s.c., por ejemplo, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, 250 mg, etc.; de manera similar, las dosis i.v. pueden ser menores de aproximadamente 10 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 9 mg/kg, 8 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg, etc.

45

50

55

60

65

5 [0197] En algunas realizaciones de la invención, un nivel de PCR de  $\geq$  aproximadamente 3 mg/l (por ejemplo, 3 mg/l),  $\geq$  aproximadamente 5 mg/l (por ejemplo, 5 mg/l),  $\geq$  aproximadamente 10 mg/l (por ejemplo, 10 mg/l),  $\geq$  aproximadamente 15 mg/l (por ejemplo, 15 mg/l) se considera un nivel elevado de PCR. En algunas realizaciones, un nivel de PCR de  $\geq$  200 nmol/l o  $\geq$  240 nmol/l se considera un nivel elevado de PCR. En una realización preferida, un nivel de PCR mayor o igual ( $\geq$ ) a aproximadamente 10 mg/l (por ejemplo, 10 mg/l), por ejemplo, medido mediante un ensayo de PCR de alta sensibilidad, se considera un nivel elevado de PCR. En algunas realizaciones, un nivel elevado de PCR es  $>$  aproximadamente 10 mg/l,  $>$  aproximadamente 20 mg/l o  $>$  aproximadamente 30 mg/l.

10 [0198] En algunas realizaciones de la invención, la "VSG elevada" puede determinarse basándose en la siguiente regla: VSG máxima normal (mm/h)  $\leq$  (Edad (años) + 10 (si es mujer))/2. En consecuencia, una "VSG elevada"  $>$  (Edad (años) + 10 (si es mujer))/2. En algunas realizaciones, una "VSG elevada" puede determinarse basándose en la siguiente regla: VSG máxima normal (mm/h)  $\leq$  (Edad (años) + 5 (si es mujer))/2. Como resultado, una "VSG elevada"  $>$  (Edad (años) + 5 (si es mujer))/2. En algunas realizaciones, una VSG de  $\geq$  20 mm/h es una VSG elevada para las mujeres. En algunas realizaciones, una VSG de  $\geq$  15 mm/h es una VSG elevada para varones. En una realización preferida, una VSG mayor o igual ( $\geq$ ) a 28 mm/h es una VSG elevada.

15 [0199] En algunas realizaciones de la invención, un paciente es FR+ si el valor FR del paciente es mayor de 20 IU/ml o mayor de 30 IU/ml. En algunas realizaciones, un paciente es FR+ si el valor de FR del paciente es mayor de 40 unidades/ml o mayor de 60 unidades/ml, medido mediante una prueba de nefelometría. En algunas realizaciones, un paciente es FR+ si el título de FR del paciente es mayor de 1:20 o mayor de 1:80, medido mediante una prueba de dilución. En una realización preferida, un paciente es FR+ si el valor de FR del paciente es mayor o igual ( $\geq$ ) a 12 kU/l (kiloUnidades/Litro), por ejemplo, según se mide mediante nefelometría.

20 [0200] En algunas realizaciones de la invención, un paciente es ACPA+ si el valor de ACPA del paciente es mayor de 1 U/ml, mayor de 3 U/ml o mayor de 5 U/ml, por ejemplo, según se determina mediante una prueba ELISA anti-CCP. En una realización preferida, un paciente es ACPA+ si el valor de ACPA del paciente es mayor de 20 unidades/ml (20 U).

25 [0201] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden: a) administrar (por ejemplo, administrar por vía subcutánea) a un paciente con AR de alto riesgo cuatro o cinco dosis de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg) del antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptores de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo), cada una de las cuatro o cinco dosis administrándose semanalmente; y b) posteriormente, administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg) del antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) dos veces al mes, cada mes, cada dos meses o cada tres meses.

30 [0202] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en regímenes terapéuticos para tratar la AR, que comprende: a) seleccionar un paciente que tiene artritis reumatoide basándose en los siguientes criterios; i.) el paciente es FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA+; y ii.) el paciente tiene un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada; y b) administrar (por ejemplo, administrar por vía subcutánea) de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg) del antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) al paciente semanalmente durante cuatro o cinco semanas; y c) posteriormente administrar (por ejemplo, administrar por vía subcutánea) de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg) de la molécula de unión a IL-17 al paciente dos veces al mes, cada mes, cada dos meses o cada tres meses.

35 [0203] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en métodos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptores de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) a un paciente con AR que presenta niveles de PCR de referencia elevados (por ejemplo, mayores de aproximadamente 10 mg/l, mayores de aproximadamente 20 mg/l, mayores de aproximadamente 30 mg/l).

40 [0204] En la presente se describe un antagonista de IL-17 para su uso en regímenes terapéuticos para tratar la AR, que comprende: a) seleccionar un paciente con artritis reumatoide basándose en los siguientes criterios: i.) el paciente tiene niveles de PCR de referencia elevados (por ejemplo, mayores de aproximadamente 10 mg/l, mayores de

aproximadamente 20 mg/l, mayores de aproximadamente 30 mg/l); y b) i) administrar (por ejemplo, administrar por vía subcutánea) de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg) del antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) al paciente semanalmente durante cuatro o cinco dosis o ii) administrar (por ejemplo, administrar i.v.) aproximadamente 10 mg/kg de un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) al paciente cada dos semanas durante tres dosis; y c) posteriormente, administrar (por ejemplo, por vía subcutánea) de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg) del antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) al paciente dos veces al mes, cada mes, cada dos meses o cada tres meses, preferiblemente mensualmente.

[0205] En la presente también se describe un antagonista de IL-17 para uso en métodos de tratamiento de una artritis inflamatoria, que comprenden un régimen de inducción, por ejemplo, administración (por ejemplo, administración intravenosa) de dos o tres dosis de inducción de aproximadamente 10 mg/kg de un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptores de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) (preferiblemente tres dosis de inducción) a un paciente que tenga artritis, en donde la artritis se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide (AR), espondiloartropatía, espondilitis anquilosante (EA) y artritis psoriásica (APs). En algunos casos descritos en la presente, la primera dosis se administra durante la semana cero, la segunda dosis se administra durante la semana dos y la tercera dosis se administra durante la semana cuatro. En algunos casos descritos en la presente, la primera dosis se administra durante la semana cero, la segunda dosis se administra durante la semana tres y la tercera dosis se administra durante la semana seis. En algunos casos descritos en la presente, el método comprende además un régimen de mantenimiento, por ejemplo, administrar (por ejemplo, administración subcutánea) de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg) del antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) al paciente, en donde la molécula de unión a IL-17 se administra al paciente dos veces al mes, mensualmente, cada dos meses o cada tres meses. En algunos casos descritos en la presente, el paciente es un paciente con AR de alto riesgo, por ejemplo, seropositivo para factor reumatoide (FR+), anticuerpo contra la proteína citrulinada cíclica (ACPA+), o tanto FR+ como ACPA+; y tiene un nivel elevado de proteína C reactiva (PCR), una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada). En algunos casos descritos en la presente, el nivel elevado de PCR es  $\geq 10$  mg/dl. En algunas realizaciones, la VSG elevada es  $\geq 28$  mm/h. En casos adicionales descritos en la presente, la artritis inflamatoria se selecciona entre artritis reumatoide (AR), espondiloartropatía, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica. En algunos casos descritos en la presente, el paciente tiene AR. En casos adicionales descritos en la presente, el paciente con AR es un paciente con AR de alto riesgo. En realizaciones adicionales, el paciente con AR de alto riesgo: a) es seropositivo para el factor reumatoide (FR+), el anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA+), o tanto FR+ como ACPA+; y b) tiene un nivel elevado de proteína C reactiva (PCR), una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada.

[0206] En algunas realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se usa en combinación con metotrexato para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide de moderada a gravemente activa que han tenido una respuesta inadecuada a una o más terapias con antagonistas de TNF. En algunas realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se usa solo o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) para reducir los signos y síntomas (por ejemplo, hinchazón, restricción del movimiento), inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con enfermedad de moderada a gravemente activa. En algunas realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se usa solo o en combinación con metotrexato para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis reumatoide (AR) de moderada a gravemente activa. En algunas realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se usa en combinación con metotrexato, para reducir los signos y síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis reumatoide de moderada a gravemente activa. En algunas realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se usa para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide (AR) de moderada a gravemente activa. En algunas realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se usa para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide (AR) de moderada a gravemente activa, en combinación con metotrexato. En algunas realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se usa para reducir los signos y síntomas y ralentizar la progresión del daño estructural en la artritis reumatoide de moderada a gravemente activa, en pacientes en los que han fallado 1 o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). En algunas

realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se usa como monoterapia o concomitantemente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide de moderada a gravemente activa. En algunas realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se usa solo o en combinación con metotrexato u otros FAME para tratar a pacientes adultos con artritis reumatoide de moderada a gravemente activa que han tenido una respuesta inadecuada a una o más terapias con antagonistas del TNF.

## 10 Terapias combinadas para el tratamiento de la artritis

[0207] En la puesta en práctica de la invención, se administra a un sujeto, por ejemplo, un mamífero (por ejemplo, un humano), una cantidad terapéuticamente eficaz de secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones. El secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones puede administrarse solo o en combinación con otros agentes y terapias para tratar la AR, por ejemplo en combinación con por lo menos un agente antirreumático, como un agente inmunosupresor, un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME), un fármaco para el control del dolor, un esteroide, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un antagonista de citoquinas, un anabólico óseo, un antirresortivo óseo y combinaciones de los mismos (por ejemplo, terapias duales y triples). Cuando se coadministra con uno o más agentes adicionales, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones y el otro agente pueden administrarse simultáneamente con el otro agente, o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, el médico tratante decidirá la secuencia adecuada de administración de secukinumab en combinación con otros agentes.

[0208] Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y agentes para el control del dolor útiles en combinación con el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones para el tratamiento de pacientes con AR, por ejemplo, pacientes con AR de alto riesgo, incluyen, derivado del ácido propiónico, derivado del ácido acético, derivados del ácido enólico, derivados del ácido fenámico, inhibidores de Cox, por ejemplo, lumiracoxib, ibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, indometacina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, nabumetona, aspirina, naproxeno, valdecoxib, etoricoxib, MK0966; rofecoxib, acetominofeno, celecoxib, diclofenaco, tramadol, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam, ácido mefanámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, tolfenámico, valdecoxib, parecoxib, etodolac, indometacina, aspirina, ibuprofeno, firocoxib.

[0209] Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) útiles en combinación con el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones para el tratamiento de pacientes con AR, por ejemplo, pacientes con AR de alto riesgo, incluyen, metotrexato (MTX), fármacos antipalúdicos (por ejemplo, hidroxicloroquina y cloroquina), sulfasalazina, lefunomida, azatioprina, ciclosporina, sales de oro, minociclina, ciclofosfamida, D-penicilamina, minociclina, auranofina, tacrolimus, miocrisina, clorambucilo.

[0210] Los agentes biológicos útiles en combinación con el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones para el tratamiento de pacientes con AR, por ejemplo, pacientes con AR de alto riesgo, incluyen, ADALIMUMAB (Humira®), ETANERCEPT (Enbrel®), INFILIXIMAB (Remicade®; TA-650), CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®; CDP870), GOLIMUMAB (Simponi®; CINTO148), ANAKINRA (Kineret®), RITUXIMAB (Rituxan®; MabThera®), ABATACEPT (Orencia®), TOCILIZUMAB (RoActemra/Actemra®).

[0211] Otros agentes biológicos útiles en combinación con el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones para el tratamiento de pacientes con AR, por ejemplo, pacientes con AR de alto riesgo incluyen, por ejemplo antagonistas de la integrina (TYSABRI® (natalizumab)), antagonistas de IL-1 (ACZ885 (Ilaris)), Anakinra (Kineret®)), antagonistas de CD4, antagonistas de IL-17 (LY2439821, RG4934, AMG827, SCH900117, R05310074, MEDI-571, CAT-2200), antagonistas de IL-23, antagonistas de IL-20, antagonistas de IL-6, antagonistas del TNF alfa (por ejemplo, antagonistas de TNF alfa o antagonistas del receptor del TNF alfa, por ejemplo, pegasunercept, etc.), antagonistas de BLyS (por ejemplo, Atacicept, Benlysta® / LymphoStat-B® (belimumab)), inhibidores de P38, antagonistas de CD20 (Ocrelizumab, Ofatumumab (Arzerra®)), antagonistas del interferón gamma (Fontolizumab).

[0212] Los esteroides (por ejemplo, glucocorticoides) útiles en combinación con el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones para el tratamiento de pacientes con AR, por ejemplo, pacientes con AR de alto riesgo, incluyen, prednisolona, prednisona, dexametasona, cortisol, cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, betametasona, triamcinolona, beclometasoma, fludrocortisona, desoxicorticosterona, aldosterona

[0213] Otros agentes útiles en combinación con el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones para el tratamiento de pacientes con AR, por ejemplo, pacientes con AR

de alto riesgo, incluyen, SB-681323, Rob 803, AZD5672, AD 452, SMP 114, HZT-501, CP-195,543, Doxiciclina, vancomicina, CRx-102, AMG108, pioglitazona, SBI-087, SCIO-469, Cura-100, Oncoxin + Viusid, TwHF, PF-04171327, AZD5672, Metoxalen, ARRY-438162, Vitamina D - ergocalciferol, Milnacipran, Paclitaxel, GW406381, rosiglitazona, SC12267 (4SC-101); LY2439821, BTT-1023, ERB-041, ERB-041, KB003, CF101, ADL5859, MP-435, ILV-094, 5 GSK706769, GW856553, ASK8007, MOR103, HE3286, CP-690,550 (tasocitinib), REGN88 (SAR153191), TRU-015, BMS-582949, SBI-087, LY2127399, E-551S-551, H-551, GSK3152314A, RWJ-445380, Tacrolimus (Prograf®), RAD001, rapamune, rapamycin, fostamatinib, fentanilo, XOMA 052, CNTO 136, JNJ 38518168, Imatinib, ATN-103, 10 ISIS 104838, ácido fólico, folato, TNF $\alpha$  kinaide, MM-093, colágeno tipo II, VX-509, AMG 827 70, masitinib (AB1010), LY2127399, ciclosporina, SB-681323, MK0663, NNC 0151-0000-0000, ATN-103, CCX 354-C, CAM3001, LX3305, Cetrorelix, MDX-1342, TMI-005, MK0873, CDP870, Tranilast, CF101, ácido micofenólico (y ésteres del mismo), 15 VX-702, GLPG0259, SB-681323, BG9924, ART621, LX3305, T-614, Fostamatinib disódico (R935788), CCI-779, ARRY-371797, CDP6038, AMG719, BMS-582949, GW856553, rosiglitazona, CH-4051, CE-224,535, GSK1827771, GW274150, BG9924, PLX3397, TAK-783, INCB028050, LY2127399, LY3009104, R788, Curcumina (Longvida™), Rosuvastatina, PRO283698, AMG 714, MTRX1011A, Maraviroc, MEDI-522, MK0663, STA 5326 mesilato, CE-224,535, AMG108, BG00012, ramipril, VX-702, CRx-102, LY2189102, SBI-087, SB-681323, CDP870, Milnacipran, 20 PD 0360324, PH-797804, AK106-001616, PG-760564, PLA-695, MK0812, ALD518, cobiprostone, somatropina, vector de terapia génica tgAAC94, MK0359, GW856553, esomeprazol, everolimus, trastuzumab, anabolizantes óseos y 25 antirresortivos óseos (por ejemplo., PTH, bifosfonatos (por ejemplo, ácido zoledrónico), inhibidores de JAK1 y JAK2, inhibidores de pan JAK, por ejemplo, piridona tetracíclica 6 (P6), 325, PF-956980, antagonistas de la esclerostina (por ejemplo, los divulgados en los documentos WO09047356, WO2000/32773, WO2006102070, US20080227138, US20100028335, US 20030229041, WO2005003158, WO2009039175 WO2009079471, WO03106657, WO2006119062, WO08115732, WO2005/014650, WO2005/003158, WO2006/119107, WO2008/061013, WO2008/133722, WO2008/115732, US7592429, US7879322, US7744874 [los anticuerpos antiesclerostina preferidos y los fragmentos de unión a antígeno de los mismos para su uso en los métodos, composiciones farmacéuticas, kits y usos divulgados se encuentran en los documentos WO09047356 (equivalente a la US7879322), WO06119107 30 (equivalente a la US7872106 y la US 7592429) y WO08115732 (equivalente a la US7744874]), denosumab, antagonistas de IL-6, antagonistas de CD20, antagonistas de CTLA4, antagonistas de IL-17, antagonistas de IL-8, antagonistas de IL-21, antagonistas de IL-22, antagonistas de la integrina (Tysarbi® (natalizumab)), antagonistas de la esclerostina, antagonistas del VGEF, antagonistas del CXCL, antagonistas de la MMP, antagonistas de la defensina, antagonistas de la IL-1 (incluyendo los antagonistas de la IL-1 beta) y antagonistas de la IL-23 (por ejemplo, señuelos receptores, anticuerpos antagonistas, etc.).

[0214] En algunas realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se administra en combinación con por lo menos un agente antirreumático seleccionado del grupo que consiste en un agente inmunosupresor, un FAME, un fármaco para el control del dolor, un esteroide, un AINE, un antagonista de citoquinas, un anabólico óseo, un antirresortivo óseo y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el secukinumab incorporado en la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se administra en combinación con un antagonista del TNF, un FAME (por ejemplo, MTX, por ejemplo, dosis semanales de 7,5 a 30 mg)), un esteroide, o combinaciones de los mismos.

[0215] Un experto en la técnica será capaz de discernir las dosificaciones apropiadas de los agentes anteriores para la coadministración con secukinumab.

#### Kits y artículos de fabricación

[0216] En la presente se describen kits (es decir, un artículo de fabricación) útiles para proporcionar un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo), para el tratamiento de la AR. Tales kits pueden comprender un antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) (por ejemplo, en forma líquida o liofilizada) o una composición farmacéutica que comprende el antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab). Además, dichos kits pueden comprender medios para administrar el antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) (por ejemplo, una jeringuilla o una pluma precargada) e instrucciones de uso. Estos kits pueden contener agentes terapéuticos adicionales (descritos con anterioridad) para tratar la AR, por ejemplo, para su administración en combinación con el antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) incluido.

[0217] En la presente se describen kits que comprenden: a) un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo); b) instrucciones para administrar el antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab), a un paciente con AR de alto riesgo; c) medios para administrar el antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) al paciente; y d) opcionalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente antirreumático seleccionado del grupo que consiste en un agente inmunosupresor, un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME), un fármaco para el control del dolor, un esteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un antagonista de citoquinas, un anabólico óseo, un antirresortivo óseo y combinaciones de los mismos. En algunos casos descritos

en la presente, el paciente con AR de alto riesgo: a) es FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA+; y b) tiene un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada.

5 [0218] En la presente se describen kits que comprenden: a) un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab), o una molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) o una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-17, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en un paciente; y b) instrucciones que describen cómo administrar dicha composición farmacéutica al paciente, en donde el paciente se caracteriza por: i) ser FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA +; y ii) tener un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada.

10 [0219] También se describen en la presente métodos de pruebas *in vitro* para seleccionar a un paciente para el tratamiento de la AR, que comprenden determinar si: i. el paciente es FR+, ACPA+, o tanto FR+ como ACPA+; y ii. el paciente tiene un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o tanto un nivel elevado de PCR como una VSG elevada. En algunos casos descritos en la presente del método de prueba, se espera que el paciente tenga una respuesta terapéutica mejorada al siguiente régimen: a) o i) administrar al paciente tres dosis de aproximadamente 10 mg/kg de un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab), o molécula de unión a receptores de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo), la primera dosis administrándose durante la semana cero, la segunda dosis administrándose durante la semana dos, y la tercera dosis administrándose durante la semana cuatro o ii) administrar al paciente dosis semanales de aproximadamente 75 mg o aproximadamente 150 mg de un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab), o molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) durante cuatro o cinco (preferiblemente cinco) dosis; y b) posteriormente administrar al paciente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg del antagonista de IL-17 dos veces al mes, mensualmente, cada dos meses o cada tres meses (preferiblemente mensualmente), comenzando durante la octava semana. Estos métodos *in vitro* pueden realizarse en muestras biológicas (por ejemplo, sangre, cartílago, hueso, suero, etc.) extraídas del paciente y pueden usarse para determinar el modo o el curso del tratamiento para un paciente particular, por ejemplo, si administrar el antagonista de IL-17 al paciente (solo o en combinación con otro compuesto, por ejemplo, como metotrexato), o si elegir terapias alternativas (por ejemplo, tratamiento anti-TNF).

#### Métodos de diagnóstico y métodos para producir una forma transmisible de información

35 [0220] En la presente se describen métodos para determinar (predecir) la probabilidad de que un paciente con AR responda favorablemente (por ejemplo, reducción de signos y síntomas, daño articular reducido, calidad de vida aumentada, etc.) al tratamiento con un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo). Tales métodos ayudarán a los médicos a determinar un curso de tratamiento para un paciente con AR en particular.

40 [0221] En la presente también se describen métodos para determinar la probabilidad de que un paciente con AR responda al tratamiento con un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo), que comprende ensayar una muestra del paciente para determinar: a) factor reumatoide (FR), anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA), o FR y ACPA; y b) proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), o PCR y VSG, en donde es probable que el paciente responda al tratamiento de la AR con el antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) si el paciente es FR+, ACPA +, o FR+ y ACPA +; y el paciente tiene un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o un nivel elevado de PCR y una VSG elevada entonces el paciente. En algunos casos descritos en la presente, antes del paso de ensayos, se obtiene primero una muestra del paciente (por ejemplo, extrayendo sangre u otro tejido biológico del paciente).

45 [0222] En la presente también se describen métodos para predecir la probabilidad de que un paciente con AR responda al tratamiento con un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) que comprende, determinar si un paciente: a) es FR+ y/o ACPA; y 2) tiene un nivel elevado de PCR y/o una VSG elevada, en donde el paciente tiene una mayor probabilidad de responder al tratamiento con el antagonista de IL-17 si el paciente es FR+, ACPA +, o FR+ y ACPA +; y tiene un nivel elevado de PCR, una VSG elevada, o un nivel elevado de PCR y una VSG elevada. En algunos casos descritos en la presente, antes del paso de determinación, se obtiene primero una muestra del paciente (por ejemplo, extrayendo sangre u otro tejido biológico del paciente).

55 [0223] En la presente también se describen métodos para determinar la probabilidad de que un paciente con AR

responda al tratamiento con un antagonista de IL-17, por ejemplo, molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, secukinumab) o molécula de unión a receptor de IL-17 (por ejemplo, anticuerpo contra IL-17 o fragmento de unión a antígeno del mismo) que comprende analizar una muestra del paciente para determinar el nivel de referencia de la proteína C reactiva (PCR), en donde es probable que el paciente responda al tratamiento de la AR con el antagonista de IL-17 (por ejemplo, secukinumab) si el paciente tiene una PCR basal elevada. En algunos casos descritos en la presente, antes del paso de análisis, se obtiene primero una muestra del paciente (por ejemplo, extrayendo sangre u otro tejido biológico del paciente).

[0224] Para estos métodos de diagnóstico y pronóstico, una muestra del paciente puede analizarse mediante cualquier medio convencional para detectar el factor (FR, ACPA, PCR, VSG) o el nivel del factor, por ejemplo, inmunodifusión radial, electroimmunoensayo, inmunoensayo de polarización de fluorescencia, nefelometría láser, una prueba de aglutinación, una prueba de nefelometría, midiendo la distancia a la que precipitan los glóbulos rojos en un tubo a lo largo del tiempo (por ejemplo, en el caso de VSG), etc. Los términos "ensayar" y "determinar" contemplan una transformación de la materia, por ejemplo, una transformación de una muestra biológica, por ejemplo, una muestra de sangre u otra muestra de tejido, de un estado a otro por medio del sometimiento de esa muestra a pruebas físicas. Además, como se usan en la presente, los términos "ensayar" y "determinar" significan probar y/o medir. La frase "ensayar una muestra del paciente para..." y similares significa que una muestra puede probarse (directa o indirectamente) para determinar la presencia o no de un factor dado o el nivel de un factor particular. Se entenderá que, en una situación en la que la presencia de una sustancia denota una probabilidad y la ausencia de una sustancia denota una probabilidad diferente, entonces la presencia o la ausencia de dicha sustancia puede usarse para guiar una decisión terapéutica. En algunos casos descritos en la presente, antes del tratamiento con el antagonista de IL-17, un practicante clínico experto determinará si un paciente es un paciente con AR de alto riesgo.

[0225] Típicamente, una vez que se ha identificado la presencia o ausencia de un factor particular, o el nivel de un factor particular, puede informarse a los médicos o consejeros genéticos o pacientes u otros investigadores del resultado. Específicamente, el resultado puede ser emitido en una forma transmisible de información que puede ser comunicada o transmitida a otros investigadores o médicos o consejeros genéticos o pacientes. Dicha forma puede variar y puede ser tangible o intangible. El resultado con respecto a la presencia o ausencia de FR y/o ACPA, y/o el nivel de PCR y/o VSG en el individuo analizado puede plasmarse en declaraciones descriptivas, diagramas, fotografías, gráficos, imágenes o cualquier otra forma visual. Por ejemplo, pueden usarse imágenes de electroforesis en gel de productos de una PCR para explicar los resultados. Las exposiciones y las formas visuales pueden registrarse en un soporte tangible, como papeles, soportes legibles por ordenador, como discuetes, discos compactos, etc., o en un soporte intangible, por ejemplo, un soporte electrónico en forma de correo electrónico o sitio web en Internet o intranet. Además, el resultado con respecto a la presencia o ausencia de FR y/o ACPA, y/o el nivel de PCR y/o VSG en el individuo que se ha sometido a la prueba también puede registrarse en forma sonora y transmitirse a través de cualquier medio adecuado, por ejemplo, líneas de cable analógicas o digitales, cables de fibra óptica, etc., por teléfono, fax, teléfono móvil inalámbrico, teléfono por Internet y similares. Todas estas formas (tangibles e intangibles) constituirían una "forma transmisible de información". Por tanto, la información y los datos sobre el resultado de una prueba pueden producirse en cualquier parte del mundo y transmitirse a un lugar diferente. Por ejemplo, cuando un ensayo de genotipado se realiza en el extranjero, la información y los datos sobre el resultado de una prueba pueden generarse y emitirse en una forma transmisible como la descrita anteriormente. Los resultados de las pruebas en una forma transmisible pueden por tanto importarse a los Estados Unidos. Por consiguiente, la presente divulgación también abarca un método para producir una forma transmisible de información sobre la presencia o ausencia de FR y/o ACPA, y/o el nivel de PCR y/o VSG en un individuo.

[0226] En la presente se describen métodos para producir una forma transmisible de información sobre un paciente que padece AR, que comprenden: a) analizar una muestra del paciente para: i) el factor reumatoide (FR), anticuerpo contra la proteína citrulinada (ACPA), o FR y ACPA; y ii) la proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), o PCR y VSG; y b) incorporar el resultado del paso de análisis en una forma de información transmisible. En algunos casos descritos en la presente, después del paso de incorporación, un proveedor de atención sanitaria (por ejemplo, un médico) usa la forma transmisible de información para tomar la decisión de prescribir uno de los regímenes de tratamiento divulgados en la presente, usando los antagonistas de IL-17 divulgados en la presente. En algunos casos descritos en la presente, después del paso de incorporación, un proveedor de atención sanitaria (por ejemplo, un médico) administra un antagonista de IL-17 al paciente si la forma transmisible de información identifica al paciente como un paciente con AR de alto riesgo.

#### General

[0227] En la descripción acompañante anterior se exponen los detalles de una o más realizaciones de la divulgación. Otras características, objetos y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Los siguientes Ejemplos se presentan

para ilustrar de manera más completa las realizaciones preferidas de la divulgación..

## EJEMPLOS

### 5 Ejemplo 1: Uso de secukinumab para tratar la artritis reumatoide (AR) (CAIN457F2201)

#### Ejemplo 1.1 - Diseño del estudio

10 [0228] La población del estudio consiste en un grupo representativo de pacientes (varones o mujeres no embarazadas, no lactantes) de por lo menos 18 años de edad, que cumplan los criterios de clasificación revisados de la ACR 1987 para la AR durante por lo menos 3 meses. Se requirió que los pacientes elegibles presentasen AR activa definida por  $\geq 6$  de 28 articulaciones sensibles y  $\geq 6$  de 28 articulaciones inflamadas, y hsPCR  $\geq 10$  mg/l O VSG  $\geq 28$  mm/1<sup>a</sup> hora (mm/h) en el momento de la aleatorización para asegurar la capacidad de detectar la respuesta al tratamiento usando los criterios de la ACR. Los candidatos elegibles habían recibido MTX durante por lo menos 3 meses y en el momento de la selección se encontraban actualmente en tratamiento en con una dosis semanal estable de MTX ( $\geq 7,5$  mg/semana -  $\leq 25$  mg/semana) durante por lo menos 4 semanas.

20 [0229] Los pacientes adultos con AR (n=237) en tratamiento con metotrexato se aleatorizaron por igual para recibir inyecciones s.c. mensuales de secukinumab 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg o placebo. En todas las cohortes se incluyeron pacientes con exposición previa a agentes biológicos (18 - 22%). El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron el Colegio Americano de Reumatología (ACR) 20 en la semana 16. En la semana 20 (visita 8), los pacientes aleatorizados a placebo en la semana 0 o aleatorizados a secukinumab pero que no alcanzaron una respuesta de ACR20 en la semana 16 se reasignaron para recibir tratamiento doble ciego hasta la semana 48, con una evaluación final de la eficacia realizada en la semana 52 y una visita de seguimiento en la semana 60, como se indica a continuación a partir de la semana 20 (**Figura 1**):

- 25
- Los pacientes en tratamiento activo que eran respondedores continuaron con su régimen de dosis;
  - A todos los pacientes tratados con placebo se les cambió al tratamiento activo 150 mg s.c. cada 4 semanas (mensual), independientemente de la actividad de la enfermedad;
  - A todos los pacientes tratados con 25 mg o 75 mg de secukinumab cada 4 semanas que no respondieron se les cambió a 150 mg s.c. cada 4 semanas;
  - Los pacientes que no respondieron en el grupo de 150 mg pasaron a la siguiente dosis más alta, 300 mg s.c. cada 4 semanas;
  - Todos los pacientes del grupo de 300 mg permanecieron con su dosis respectiva para evaluar si una exposición mayor de 16 semanas induce una respuesta clínica en estos pacientes.

30 [0230] Las evaluaciones de eficacia son ACR20, 50, 70 (Felson et al. (1995) Arthritis Rheum; 38(6):727-35) y respuesta/remisión DAS28 (Fransen et al (2003) Ann Rheum Dis; 62(Suppl 1): 10; Prevoo et al. (1995) Arthritis Rheum; 38(1):44-48). La variable de eficacia primaria es la respuesta clínica al tratamiento de acuerdo con la mejora individual de ACR20 de la actividad de la enfermedad en la semana 16. Los resultados se evalúan por la proporción de pacientes que alcanzan los criterios de respuesta de ACR20 en la semana 16. Un paciente se considerará respondedor de acuerdo con los criterios de ACR20 si tiene:

35 A) una mejora de por lo menos el 20% en las dos medidas siguientes:

- 40
- recuento de 28 articulaciones sensibles
  - recuento de 28 articulaciones inflamadas; y

45 B) una mejora de por lo menos el 20% en por lo menos 3 de las 5 medidas siguientes:

- 50
- Evaluación del dolor de la AR por el paciente (VAS 100 mm)
  - Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente (VAS 100 mm)
  - Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico (VAS 100 mm)
  - Discapacidad autoevaluada por el paciente (puntuación del Cuestionario de Evaluación de la Salud [HAQ<sup>®</sup>])
  - Reactivos de fase aguda (proteína C reactiva [hsPCR] o velocidad de sedimentación globular [VSG]) Las medidas adicionales incluyen: ACR50 (mejora del 50% en el punto B (anterior) en por lo menos 3 de las 5 medidas y mejora del 50% en el recuento de articulaciones hinchadas y sensibles) y ACR70 (mejora del 70% en el punto B (anterior) en por lo menos 3 de las 5 medidas y mejora del 70 % en el recuento de articulaciones hinchadas y sensibles).

55 [0231] La DAS28 (Puntuación de Actividad de Enfermedad - 28) es una medida bien establecida de la actividad de la enfermedad en la AR. La puntuación se calcula mediante una fórmula matemática compleja, que incluye el número de articulaciones sensibles e inflamadas (de un total de 28), la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la hsPCR, y la valoración global de la salud global del paciente (indicada marcando una línea de 100 mm entre muy buena y muy mala). Una puntuación DAS28 de más de 5,1 implica enfermedad activa, de menos de 3,2 enfermedad bien controlada

y de menos de 2,6 remisión.

[0232] Para calcular la DAS28, se necesita información sobre las siguientes variables de la enfermedad:

- 5 • El número de articulaciones inflamadas y sensibles debe evaluarse usando el recuento de 28 articulaciones (sensibles28 e inflamadas28).
- La velocidad de sedimentación globular (VSG) debe medirse en mm/hora.
- Debe obtenerse el estado general de salud (SG) del paciente o la actividad global de la enfermedad medida en una Escala Visual Analógica (EVA) de 100 mm (ambas pueden usarse para este propósito).

10 [0233] Usando estos datos, la DAS28 puede calcularse usando la siguiente fórmula:

$$\text{DAS28} = 0,56 \cdot \text{raíz cuadrada}(\text{sensibles28}) + 0,28 \cdot \text{raíz cuadrada}(\text{inflamadas28}) + 0,70 \cdot \ln(\text{VES}) + 0,014 \cdot \text{SG}$$

15 [0234] En el cálculo de la DAS o la DAS28 puede usarse la proteína C reactiva (PCR) como alternativa a la VSG, usando las fórmulas siguientes. La PCR es una medida más directa de la inflamación que la VSG, y es más sensible a los cambios a corto plazo. La producción de PCR se asocia a la progresión radiológica en la AR, y se considera por lo menos tan válida como la VSG para medir la actividad de la enfermedad en la AR. Otra ventaja de la determinación de la PCR es que el tiempo de espera de los resultados de laboratorio es menor y que en caso de estudios multicéntricos puede usarse un laboratorio central. Las siguientes fórmulas para calcular la DAS28 usando la PCR (mg/l) ofrecen buenas estimaciones de los valores originales de la DAS28 a nivel de grupo.

$$\text{DAS28-4(crp)} = 0,56 \cdot \text{raíz cuadrada}(\text{TJC28}) + 0,28 \cdot \text{raíz cuadrada}(\text{SJC28}) + 0,36 \cdot \ln(\text{PCR}+1) + 0,014 \cdot \text{GH} + 0,96$$

25 TJC28: recuento de 28 articulaciones dolorosas; SJC28: recuento de 28 articulaciones inflamadas; PCR: proteína C reactiva; GH: salud general en una 100mm. Escala analógica visual.

30 [0235] El HAQ<sup>®</sup> es una medida validada de la discapacidad física y el estado funcional. Tiene cuatro dimensiones: discapacidad, dolor, efectos secundarios de los fármacos y costes en dólares, aunque rara vez se usan las tres últimas en ensayos clínicos. En este ensayo sólo se usó la dimensión de discapacidad. La dimensión de discapacidad consiste en 20 elementos de elección múltiple referentes a la dificultad para realizar ocho actividades comunes de la vida diaria: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, alcanzar objetos, higiene personal, agarre y actividades. Los sujetos eligen entre cuatro categorías de respuesta, que van desde "sin ninguna dificultad" hasta "incapaz de hacerlo". El Comité de Reumatología del ACR sobre Criterios de Valoración de la AR recomienda el uso de este cuestionario en los ensayos clínicos. El HAQ<sup>®</sup> se puntuó de acuerdo con la recomendación de los desarrolladores recogida en el "HAQ PACK" de la Universidad de Stanford, California.

#### Ejemplo 1.2 - Análisis estadístico

40 [0236] Para probar la superioridad de los grupos de tratamiento con secukinumab frente a placebo, se comparó la tasa (proporción) de respondedores a ACR20 frente a placebo para cada uno de los grupos tratados con secukinumab basándose en un modelo de regresión logística con tratamiento, centro y DAS28 de referencia como covariables. El cambio de DAS28-PCR desde el valor de referencia se analizó usando un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA, SAS PROC MIXED) de efectos fijos con el tratamiento como efecto principal y corrigiendo por las covariables del centro y el valor de referencia. Todas las pruebas estadísticas para las comparaciones por pares de los grupos de tratamiento con secukinumab frente a placebo se realizaron con un nivel de significancia bilateral del 5%. Para los valores faltantes de las variables de eficacia se usó el método de la última observación trasladada (LOCF). Se elaboraron Figuras que presentaban la respuesta a lo largo del tiempo o en puntos temporales específicos hasta la semana 16 (o la semana 52, según fuese apropiado). En el caso de las figuras que presentaban los resultados hasta la semana 52, sólo se incluyeron los datos de los pacientes que continuaban en la semana 24.

45 [0237] Para informar de los resultados de eficacia se usó el conjunto de análisis completo (FAS). El FAS comprendía todos los pacientes a los que se había asignado el fármaco del estudio. Siguiendo el principio de intención de tratar (ITT), se analizó a los pacientes de acuerdo con el tratamiento y el estrato al que habían sido asignados en el momento 50 de la aleatorización.

#### Ejemplo 1.3 - Resultados de la semana 16

55 [0238] Las características demográficas y de referencia fueron comparables en todos los grupos. Los respondedores a ACR20 en la Semana 16 fueron mayores en los grupos de dosis de secukinumab de 75 mg, 150 mg y 300 mg (46,9%, 46,5% y 53,7%, respectivamente) en comparación con placebo (36,0%) y en comparación con 25 mg de secukinumab (34%) (**Figura 2A**). Sin embargo, estos resultados no alcanzaron significancia estadística debido a un aumento marcado e inexplicable del ACR20 en el grupo placebo entre la Semana 12 (24%) y la 16 (36%). Se observaron reducciones clínicamente relevantes del DAS28-PCR en los grupos de tratamiento con secukinumab de 75-300 mg frente a placebo (**Figura 5A**). Los niveles séricos de PCR en la semana 16 se redujeron notablemente en

los grupos de secukinumab de 75-300 mg frente a placebo ( $p= 0,0012, 0,0081$  y  $0,0241$ ) (datos no mostrados). ACR50 y ACR70 mostraron mejoras consistentemente mayores con las dosis de secukinumab de 75-300mg frente a placebo durante 16 semanas (**Figuras 3A y 4A**). Hubo una reducción media de aproximadamente 4 veces desde el valor de referencia en la puntuación de HAQ $\ominus$  en la semana 16 en los grupos de 150-300 mg en comparación con placebo (**Figura 6A**).

#### 5 Ejemplo 1.4 - Resultados de la semana 24

[0239] En la semana 24, se mantuvieron las respuestas de ACR20 y mejoraron aún más las respuestas de DAS28 PCR en los grupos de 75-300 mg con tratamiento con secukinumab entre la semana 16 y 24. Las puntuaciones HAQ $\ominus$  se mantuvieron o se redujeron aún más en los grupos de 75-300 mg con grupos con tratamiento con secukinumab entre la semana 16 y 24. Los grupos de tratamiento respondedores a ACR20 de 75-300 mg mostraron una mejoría temprana en las puntuaciones de HAQ $\ominus$  a lo largo del tiempo hasta la semana 24. Las respuestas de ACR50 mejoraron aún más del 19 - 24% (75 mg), 21 - 25% (150 mg) y 19 - 24% (300 mg) en los pacientes aleatorizados originalmente a las cohortes de dosis respectivas, parte de los cuales tuvieron un aumento de dosis en la Semana 20; en los grupos de 75 mg - 150 mg se observó una mejora similar en las respuestas de ACR70. También puede observarse un aumento de la respuesta de ACR20/50/70 en los pacientes aleatorizados a placebo entre la Semana 16 y 24. Todos los pacientes tratados con placebo hasta la semana 16 se cambiaron a secukinumab 150 mg en la semana 20.

#### 20 Ejemplo 1.5 - Resultados de la semana 52

[0240] Con respecto a la eficacia de secukinumab a lo largo del tiempo, los pacientes que habían respondido en la semana 16 generalmente mantuvieron sus respuestas en términos de ACR 20 (**Figura 2C**), ACR50 (**Figura 3B**) y ACR70 (**Figura 4B**), las mejores respuestas observándose en la cohorte de respondedores de 150 mg. Se observó lo mismo con las respuestas de las puntuaciones DAS28-PCR y HAQ, que se mantuvieron en los respondedores en la semana 16 a lo largo del tiempo hasta la semana 52, de nuevo observándose las mejores respuestas en la cohorte de respondedores de 150 mg (Figura 5B, 6B). En la **Figura 7** se muestran las respuestas de ACR20, 50 y 70 en la semana 52, de nuevo con las respuestas más altas para todos estos parámetros en la cohorte de respondedores de 150 mg.

[0241] Los pacientes que no respondieron a agentes biológicos eran el 18-22% en cada cohorte al inicio del estudio. De los pacientes previamente expuestos a agentes biológicos que recibieron una dosis de 150 mg de secukinumab después de la semana 20, el 62% (8 de 13) alcanzaron una ACR20, el 38% (5 de 13) alcanzaron una ACR50 y el 23% alcanzaron una ACR 70 en la semana 52. Esto proporciona evidencias de que el secukinumab es capaz de tratar la AR en pacientes que no respondieron a anti-TNF y otros agentes biológicos.

### Ejemplo 2: Análisis del subconjunto de pacientes con AR de alto riesgo en CAIN457F2201

#### 40 Ejemplo 2.1 - Análisis estadístico

[0242] Al buscar indicadores predictivos de la respuesta de un paciente con AR al tratamiento con secukinumab, analizamos dos de los cuatro criterios puntuables del ACR/EULAR de 2010 (véase la **Tabla 1**) para determinar cómo (y si) estos criterios pueden influir en la respuesta al tratamiento con secukinumab con datos de la base de datos del ensayo CAIN457F2201. En primer lugar, analizamos la serología para determinar si el paciente es FR + y/o anti-CCP + (es decir, ACPA +). En segundo lugar, analizamos la presencia de reactivos de fase aguda para determinar si el paciente tiene un nivel elevado de proteína C reactiva (PCR) y/o una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada.

[0243] El análisis se realizó principalmente con estadísticas de resumen (proporciones para variables de respuesta binarias y media para variables continuas) producidas a lo largo del tiempo para observar las respuestas hasta la Semana 16 (o 52, para los pacientes que continuaron en la Semana 24). Se usó el método de la última observación trasladada (LOCF) para los valores que faltaban en las variables de eficacia. Se produjeron datos que presentaban la respuesta a lo largo del tiempo o en puntos temporales específicos hasta la Semana 16 (o la Semana 52, según fuese apropiado). Cabe destacar que, para los datos que mostraban resultados hasta la semana 52, sólo se incluyeron los datos de los pacientes que continuaban en la semana 24.

#### 55 Ejemplo 2.2 - Análisis de las respuestas a secukinumab en pacientes con AR de alto riesgo

[0244] El análisis del subgrupo de pacientes con "alto riesgo" (es decir, "pacientes con AR de alto riesgo") de progresión de la enfermedad (basándose en PCR y/o VSG elevadas, y FR y/o ACPA positivos) mostró resultados prometedores en los pacientes tratados con secukinumab en comparación con los resultados generales del ensayo CAIN457F2201, mientras que las respuestas en el grupo placebo no mostraron una tendencia de aumento similar. En términos de ACR20, en el FAS se observó una respuesta del 46,9, 46,5, 53,7 y 36% en la semana 16 en los pacientes tratados con 75, 150, 300 mg de secukinumab y placebo (**Figura 2A y tabla 6**), respectivamente, mientras que en el subgrupo de alto riesgo se observaron respuestas del 48,8, 57,6, 58,1 y 41,0% en la semana 16 (**Figura 2B y Tabla**

6). De manera similar, en el subgrupo de alto riesgo se observaron mayores tasas de respuesta en las Semanas 16 y 52 en comparación con el FAS, y en otras variables como ACR50/70 (**Tabla 6**), DAS28-PCR (**Tabla 7**) y HAQ $\ominus$  (datos no mostrados).

5 [0245] En la **Tabla 6** (ACR) y la **Tabla 7** (DAS28-PCR) se proporcionan los resúmenes de las respuestas de ACR20/50/70% y DAS28-PCR en las semanas 16 y 52 en el FAS, los pacientes con AR de alto riesgo y los pacientes con AR de no alto riesgo. En las **Figuras 8A** y **8B** se proporciona una representación gráfica de las respuestas de ACR20/50/70% y DAS28-PCR en la semana 16 en los pacientes con AR de alto riesgo y en los pacientes con AR no de alto riesgo.

10 **Tabla 6:** Respuestas de ACR (LOCF) en las semanas 16 y 52 en FAS, pacientes con AR de alto riesgo y pacientes con AR sin alto riesgo.

Respuestas de ACR						
Semana 16		Placebo	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
FAS	ACR20	18/50 (36.0%)	18/53 (34.0%)	23/49 (46.9%)	20/43 (46.5%)	22/41 (53.7%)
	ACR50	3/50 (6.0%)	8/53 (15.1%)	9/49 (18.4%)	9/43 (20.9%)	7/41 (17.1%)
	ACR70	0/50 (0.0%)	4/53 (7.5%)	1/49 (2.0%)	2/43 (4.7%)	2/41 (4.9%)
Subgrupo de pacientes con AR de alto riesgo	ACR20	16/39 (41.0%)	15/44 (34.1%)	21/43 (48.8%)	19/33 (57.6%)	18/31 (58.1%)
	ACR50	2/39 (5.1%)	7/44 (15.9%)	8/43 (18.6%)	8/33 (24.2%)	5/31 (16.1%)
	ACR70	0/39 (0.0%)	3/44 (6.8%)	1/43 (2.3%)	2/33 (6.1%)	1/31 (3.2%)
Subgrupo de pacientes con AR no de alto riesgo	ACR20	2/11 (18.2%)	3/9 (33.3%)	2/6 (33.3%)	1/10 (10.0%)	4/10 (40.0%)
	ACR50	1/11 (9.1%)	1/9 (11.1%)	1/6 (16.7%)	1/10 (10.0%)	2/10 (20.0%)
	ACR70	0/11 (0.0%)	1/9 (11.1%)	0/6 (0.0%)	0/10 (0.0%)	1/10 (10.0%)
Semana 52		Placebo	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
FAS	ACR20	27/44 (61.4%)	18/45 (40.0%)	26/46 (56.5%)	26/43 (60.5%)	17/37 (45.9%)
	ACR50	17/44 (38.6%)	5/45 (11.1%)	13/46 (28.3%)	13/43 (30.2%)	5/37 (13.5%)
	ACR70	5/44 (11.4%)	2/45 (4.4%)	5/46 (10.9%)	4/43 (9.3%)	3/37 (8.1%)
Subgrupo de pacientes con AR de alto riesgo	ACR20	22/33 (66.7%)	18/38 (47.4%)	20/40 (50.0%)	24/33 (72.7%)	12/28 (42.9%)
	ACR50	14/33 (42.4%)	4/38 (10.5%)	11/40 (27.5%)	13/33 (39.4%)	5/28 (17.9%)
	ACR70	5/33 (15.2%)	2/38 (5.3%)	4/40 (10.0%)	10/33 (30.3%)	2/28 (7.1%)
Subgrupo de pacientes con AR no de alto riesgo	ACR20	5/11 (45.5%)	3/7 (42.9%)	3/6 (50.0%)	3/10 (30.0%)	4/9 (44.4%)
	ACR50	3/11 (27.3%)	1/7 (14.3%)	2/6 (33.3%)	1/10 (10.0%)	3/9 (33.3%)
	ACR70	0/11 (0.0%)	1/7 (14.3%)	1/6 (16.7%)	0/10 (0.0%)	1/9 (11.1%)

**Tabla 7:** Cambio mediano de DAS28-VSG con respecto al valor de referencia en las semanas 16 y 52 en FAS, pacientes con AR de alto riesgo y pacientes con AR sin alto riesgo.

Mediana de cambio desde el inicio en DAS28-VSG						
	Semana 16	Placebo	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
5	FAS	-0.97	-0.84	-1.40	-1.23	-1.38
10	Subgrupo de pacientes con AR de alto riesgo	-1.00	-0.65	-1.22	-1.81	-1.23
15	Subgrupo de pacientes con AR no de alto riesgo	-0.88	-1.17	-1.33	-0.27	-0.77
	Semana 52	Placebo	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
20	FAS	-1.68	-1.31	-1.51	-2.19	-1.33
25	Subgrupo de pacientes con AR de alto riesgo	-2.00	-1.33	-1.51	-2.87	-1.36
30	Subgrupo de pacientes con AR no de alto riesgo	-1.07	-1.11	-1.40	-1.43	-1.29

[0246] Nota: para las **Tablas 6 y 7**, los datos de la semana 52 se presentan según el tratamiento *original* asignado. La titulación se realizó para los no respondedores de ACR20 (y todos los pacientes placebo) a partir de la semana 16. 18/45 pacientes "originales" de 25 mg permanecieron con 25 mg, mientras que 27 pacientes fueron aumentados a 150 mg. De igual manera, 23/46 pacientes "originales" de 75 mg permanecieron con 75 mg, mientras que 23 fueron aumentados a 150 mg. 20/43 pacientes "originales" de 150 mg permanecieron con 150 mg y 23 fueron aumentados a 300 mg. Los 44 pacientes "originales" de placebo se cambiaron a 150 mg y todos los pacientes "originales" de 300 mg permanecieron en 300 mg.

[0247] Como puede observarse en las **Tablas 6 y 7**, así como en las **Figuras 8A y 8B**, los pacientes con AR de alto riesgo muestran generalmente una mejor respuesta a la inhibición de IL-17 en comparación con los pacientes con AR no de alto riesgo. Comparando la respuesta de ACR20% y ACR50% entre los pacientes con AR de alto riesgo y los pacientes con AR no de alto riesgo en la semana 16 (**Tabla 6 y Figura 8A**), puede observarse una respuesta a la dosis en los pacientes con AR de alto riesgo en respuesta a la inhibición de IL-17 por secukinumab. Se observa una respuesta a la dosis similar en la puntuación DAS28-PCR en pacientes con AR de alto riesgo en las semanas 16 y 52 (**Tabla 7 y Figura 8B**). Además, las respuestas de ACR20% en la semana 16 en el subgrupo de pacientes con AR de alto riesgo mejoran en todas las dosis de secukinumab mayores de 25 mg en comparación con las respuestas de ACR20% observadas en pacientes con AR no de alto riesgo (**Tabla 6 y Figura 8A**). Además, la respuesta de ACR50/70% en las semanas 16 y 52 en los pacientes con AR de alto riesgo tratados con 150 mg de secukinumab es mayor de la respuesta de ACR50/70% en los pacientes con AR no de alto riesgo tratados con la misma dosis de secukinumab. Se observa un resultado similar en la puntuación de DAS28-PCR para 150 mg de secukinumab en la semana 16 y para todas las dosis de secukinumab en la semana 52 (**Tabla 7 y Figura 8B**).

#### Ejemplo 3: Los pacientes con PCR de referencia elevada se benefician del secukinumab

##### Ejemplo 3.1 - Diseño del estudio

[0248] Para evaluar la relación dosis-respuesta de las respuestas de DAS28 y ACR en la semana 16 según los niveles de referencia de PCR de alta sensibilidad (hs) en pacientes con AR tratados con diferentes dosis de secukinumab en comparación con placebo.

[0249] Como se ha descrito anteriormente, en el estudio CAIN457F2201, se aleatorizaron pacientes adultos con AR (n=237) en tratamiento con metotrexato para recibir inyecciones s.c. mensuales de 25mg, 75mg, 150mg, 300mg de secukinumab, o placebo. Se evaluó la relación entre la dosis de DAS28 y las respuestas de ACR en la semana 16 mediante diferentes niveles de referencia de hsPCR ( $\geq 0$ mg/l,  $\geq 10$ mg/l,  $\geq 20$ mg/l, y  $\geq 30$ mg/l).

##### Ejemplo 3.2 - Resultados

[0250] Las características demográficas y de referencia fueron comparables en todos los grupos. Ya en la semana 2 se observó una rápida reducción de DAS28-PCR en los pacientes de los grupos de 75 mg, 150 mg y 300 mg de secukinumab. En la semana 12, estos pacientes alcanzaron una reducción clínicamente significativa de DAS28 de  $>1,2$  en comparación con los que recibieron placebo ( $p<0,05$ ). Estas respuestas se mantuvieron hasta la semana 16 (**Tabla 8**). Como se observa en la **Tabla 8** y en la **Figura 9**, existe una relación dependiente de la dosis en las respuestas de DAS28-PCR, ACR20 y ACR50 en la semana 16 basada en los niveles de referencia de hsPCR para las cohortes de dosis de 150 mg y 300 mg de secukinumab en comparación con los grupos de placebo o 25 mg y 75 mg de secukinumab. El perfil de seguridad de secukinumab hasta la semana 20 fue comparable al del placebo. La mayoría de los EA fueron de gravedad leve o moderada y no llevaron a la interrupción del tratamiento.

**Tabla 8** - Relación de respuesta a la dosis para DAS28-PCR, ACR20 y ACR50 en la semana 16 según los niveles de PCR de referencia. Los datos de DAS28-PCR, ACR20 y ACR50 se dan en mediana; N: número de pacientes "0" = 0 mg/ml, "10" = 10 mg/ml, "20" = 20 mg/ml, "30" = 30 mg/ml.

Tratamiento	DAS28/ACR	CRP >=0	CRP >=10	CRP >=20	CRP >=30
	N	53	25	11	6
<b>Secukinumab 25mg</b>	DAS28	-1.08	-1.24	-1.46	-1.03
	ACR20, %	34	32	36	17
	ACR50, %	15	17	19	17
	N	49	27	17	10
<b>Secukinumab 75mg</b>	DAS28	-1.40	-1.50	-1.22	-1.46
	ACR20, %	47	49	47	41
	ACR50, %	19	19	12	10
	N	43	20	15	11
<b>Secukinumab 150mg</b>	DAS28	-1.38	-2.05	-2.13	-2.09
	ACR20, %	46	60	67	62
	ACR50, %	20	28	31	17
	N	41	19	10	6
<b>Secukinumab 300mg</b>	DAS28	-1.30	-1.51	-2.01	-2.21
	ACR20, %	54	64	81	86
	ACR50, %	17	19	39	67
	N	50	26	16	12
<b>Placebo</b>	DAS28	-0.83	-0.72	-0.47	-0.67
	ACR20	0.36	0.31	0.30	0.43
	ACR50	0.05	0.03	0.05	0.07

[0251] Los resultados indican que el secukinumab proporciona una reducción rápida de la actividad de la enfermedad, con las mayores mejoras observadas en los pacientes tratados con 150 mg o 300 mg que tenían evidencias de una carga inflamatoria elevada, como evidenciaban los niveles de referencia de hsPCR. Esto sugiere que secukinumab es beneficioso para los pacientes con AR, incluyendo los que presentan factores de alto riesgo de progresión de la enfermedad.

#### Ejemplo 4: Modelización y simulación: Diseño del régimen de inducción de la artritis reumatoide

[0252] La relación entre la dosis/el régimen de secukinumab, la concentración plasmática de secukinumab y la respuesta de ACR20 se modeló mediante un enfoque PK/PD que describía los datos longitudinales. Estos modelos se usaron para facilitar el diseño de ensayos de fase III para secukinumab en el tratamiento de la artritis reumatoide.

#### Ejemplo 4.1-Métodos

##### Modelización de la farmacocinética de Secukinumab

[0253] Para el modelo farmacocinético (PK) (Figura 10), se agruparon los datos de varios estudios clínicos (CAIN457A1101, CAIN457A2101, CAIN457A2102, CAIN457A2103, CAIN457A2104, CAIN457A2206, CAIN457A2208, CAIN457A2209 y CAIN457F2201). Para describir la PK del secukinumab se usó un enfoque poblacional con un modelo bicompartimental. Se estimaron los parámetros poblacionales junto con sus varianzas

interindividuales. Los parámetros fueron: volúmenes de distribución  $V1=2,96$  L y  $V2=2,52$  L, depuración de primer orden a partir del primer volumen  $CL=0,169$  L/día, coeficiente de intercambio intercompartmental  $Q=0,784$  L/día, y la tasa de absorción y la biodisponibilidad absoluta para una administración subcutánea fueron  $KA=0,192$  1/día y  $F=76\%$ , respectivamente. El peso corporal se identificó como una covariable sobre la depuración y los volúmenes de secukinumab.

**Modelización de las tasas de respondedores de ACR20 en los grupos de tratamiento con placebo y secukinumab**

- 10 [0254] Para los datos de modelización de ACR20 en pacientes con respuesta inadecuada al metotrexato (**Tabla 9**), se usaron datos de dos estudios clínicos (CAIN457A2101 y CAIN457F2201). Las tasas de respondedores de ACR20 se modelaron usando un enfoque de probabilidad de concentración-respuesta para los grupos placebo y tratado. Se asumió que la tasa de respuesta de ACR20 aumentaba monotónicamente hasta las 16 semanas para los grupos placebo y tratado. La curva monotónicamente creciente dependía del logaritmo del tiempo y de la raíz cuadrada de la concentración de secukinumab. El ACR20 observado (LoCF) en las semanas, 4 (día 29), 8 (día 57), 12 (día 86) y 16 (día 113) se modelizó en dos pasos para el placebo y el grupo tratado.

**Modelo de perfil temporal de ACR20 para el grupo placebo**

- 20 [0255] El ACR20 observado en el momento  $t_i$  ( $i=1,2,3,4$  denota la semana 4, 8, 12 y 16) para el  $j$ -ésimo paciente en el grupo placebo se representó como:

$$ACR20_{0j}(t_i) \sim \text{binomial}(1, p_0(t_i))$$

$$\text{Logit}(p_0(t_i)) = \alpha + \beta \log(t_i)/\log(t_4).$$

[0256] Por tanto, el logit de la tasa de respuesta de ACR20 en el grupo placebo en la semana 16 fue  $\alpha + \beta$  y en el momento 0 fue  $-\infty$ , lo que corresponde a una probabilidad de responder de 0 en el momento cero.

30 **Modelo de perfil temporal de ACR20 para el grupo tratado con secukinumab**

[0257] El ACR20 observado en el momento  $t_i$  para el  $j$ -ésimo paciente del grupo tratado con secukinumab se representó como:

$$ACR20_j(t_i) \sim \text{binomial}(1, p(t_i))$$

[0258]  $\text{Logit}(p(t_i)) = \text{Logit}(p_0(t_i)) + \gamma(t_i)h(\text{conc}_j(t_i))$ , donde  $h()$  era la raíz cuadrada de la concentración predicha por el modelo individual. Aquí  $\gamma$  era el cambio de sensibilidad de la tasa de respondedores de ACR20 a la concentración en el momento  $t_i$ .

$$\gamma(t_i) = \gamma_0 \log(t_i)/\log(t_4).$$

[0259] Por lo tanto, el efecto de secukinumab se describió mediante  $\gamma(t_i)h(\text{conc}_j(t_i))$ . La forma funcional y se eligió para que fuera el logaritmo del día del estudio, igual que los efectos temporales del placebo, en otras palabras, se asumió una probabilidad proporcional en  $h(\text{conc})$ .

[0260] Para la evaluación se usó el método de ecuación de estimación generalizada y se asumió que la correlación dentro del paciente de la respuesta observada de ACR20 era de simetría compuesta.

50 **Ejemplo 4.2 - Resultados**

**Ejemplo 4.2.1 - Resultados de la modelización PK**

[0261] Como puede verse en la **Figura 10**, el modelo predice que puede lograrse una concentración plasmática de secukinumab más alta usando un régimen de inducción i.v. o s.c. en comparación con ningún régimen de inducción. Además, el modelo predice adicionalmente que un régimen de inducción que usa 10 mg/kg de secukinumab administrado por vía i.v. en las semanas 0, 2 y 4 puede proporcionar una concentración plasmática más alta de secukinumab (y a un ritmo más rápido) que un régimen de inducción que usa 300 mg de secukinumab administrado s.c. en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4. Los regímenes de inducción s.c. e i.v. modelados proporcionaron una respuesta mejorada en comparación con un régimen de dosificación que carece de régimen de inducción.

**Ejemplo 4.2.4 - Resultados de la simulación de ACR20**

[0262] En la **Tabla 9** se presentan los resultados del modelado de respondedores de ACR20. La simulación de ACR20 predice que puede lograrse una mayor tasa de respuesta de ACR20 usando un régimen de inducción i.v.

(63%) o s.c. (57%) en comparación con ningún régimen de inducción (35%). Además, el modelo predice que un régimen de inducción que usa 10 mg/kg de secukinumab administrado por vía i.v. en las semanas 0, 2 y 4 puede proporcionar una mayor tasa de respuesta de ACR20 que un régimen de inducción que usa 300 mg de secukinumab administrados por vía s.c. en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4. Los regímenes de inducción s.c. e i.v. modelados proporcionaron una respuesta mejorada en comparación con un régimen de dosificación que carece de régimen de inducción.

**Tabla 9 - Tasas de respondedores de ACR20 simuladas.**

<b>Estrategia de inducción</b>	<b>Dosis de inducción - régimen</b>	<b>Respuesta de ACR20 en la semana 4 con un intervalo de confianza del 95%.</b>
Sin inducción	300 mg s.c. cada 4 semanas	35% (27-46)
Inducción usando dosificación s.c.	300 mg s.c. en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 seguido de 300 mg s.c. cada 4 semanas	57% (41 -76)
Inducción usando dosificación i.v.	10 mg/kg i.v. en las semanas 0, 2 y 4 seguido de 300 mg s.c. cada 4 semanas	63% (47 -81)

**Ejemplo 5: El secukinumab muestra buena seguridad y eficacia en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa**

**Ejemplo 5.1 - Diseño del estudio CAIN457A2209**

[0263] CAIN457A2209 es un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, de prueba de concepto en pacientes con EA de moderada a grave. La población del estudio son pacientes de 18 a 65 años con EA diagnosticada de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados, puntuación de dolor de espalda y dolor nocturno  $\geq 4$  (escala de 0-10 puntos), puntuación BASDAI  $\geq 4$  (escala de 0-10 puntos) y respuesta inadecuada al uso actual o previo de por lo menos un AINE administrado durante por lo menos 3 meses a la dosis máxima recomendada. Se permitió la inscripción de pacientes con uso previo de bloqueantes del TNF- $\alpha$  después de períodos sin tratamiento adecuados. A los pacientes se les permitió continuar con el tratamiento concurrente con AINE, metotrexato (MTX), sulfasalazina y prednisolona a dosis estables durante el estudio. Sin embargo, se excluyó a los pacientes con indicios de tuberculosis activa.

[0264] Se aleatorizó a treinta (30) pacientes en una proporción de 4:1 para que recibiesen dos infusiones i.v. de secukinumab (AIN457) 10 mg/kg i.v. o placebo i.v. administradas con 3 semanas de separación. Se hará un seguimiento de la seguridad de los pacientes hasta la semana 28. Se realizó un análisis bayesiano de las tasas de respuesta en la semana 6 de ASAS20 de AIN457 y placebo. Las distribuciones previas para las tasas de respuesta se especificaron como distribuciones Beta y se asumió la distribución binomial para el número observado de respondedores en cada grupo. Como distribución previa para la tasa de respuesta al placebo se usó la distribución predictiva de la tasa de respuesta al placebo de un metanálisis de 8 ensayos aleatorizados controlados con placebo del tratamiento anti-TNF-alfa en la EA. Esta distribución previa equivalía a observar 11 de 43 respondedores (es decir, una tasa de respuesta del 26%). Para la tasa de respuesta activa se usó una previa débil (equivalente a observar 0,5 de cada 1,5 respondedores).

[0265] El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta 20 de la Sociedad Internacional de Espondilo Artritis (ASAS) en la semana 6.

**Ejemplo 5.2 - Resultados**

[0266] Las características demográficas y de referencia fueron comparables entre los grupos. La media (SD) del BASDAI al inicio del estudio fue de 7,1 (1,4) para los pacientes tratados con secukinumab y de 7,2 (1,8) para los tratados con placebo. Tres pacientes tratados con placebo y 2 pacientes tratados con AIN457 interrumpieron el estudio antes del criterio de valoración primario, en su mayoría debido a un efecto terapéutico insatisfactorio. No se dispuso de datos de eficacia de 1 paciente debido a una violación del protocolo después de la aleatorización. En la semana 6, 14/23 pacientes tratados con secukinumab que entraron en el análisis de eficacia lograron respuestas de ASAS20 frente a 1/6 pacientes tratados con placebo (61% frente a 17%, probabilidad de diferencia positiva-tratamiento=99,8%, intervalo creíble 11,5%, 56,3%). Las respuestas de ASAS40 y ASAS5/6 de los pacientes tratados con secukinumab fueron del 30% y el 35%, respectivamente, y el cambio medio (intervalo) del BASDAI fue de -1,8 (-5,6 a 0,8). En la mayoría de los respondedores de ASAS20, el secukinumab indujo respuestas en el plazo de una semana de tratamiento. El perfil farmacocinético fue el esperado para un mAb de IgG1 y comparable al de secukinumab administrado para otras indicaciones.

[0267] Se cumplió el criterio de valoración primario de este estudio, ya que el secukinumab indujo respuestas de ASAS20 significativamente más altas que el placebo en la semana 6. No se observaron señales tempranas de seguridad en esta población de estudio. Los datos provisionales presentados aquí sugieren que el secukinumab tiene

utilidad en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa.

**Ejemplo 6 - El secukinumab reduce los signos y síntomas de la artritis psoriásica en un ensayo multicéntrico, de doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 24 semanas de duración.**

**Ejemplo 6.1 - Diseño del estudio y datos demográficos**

[0268] Se asignaron 2:1 cuarenta y dos pacientes con artritis psoriásica (APs) activa que cumplían los criterios CASPAR para recibir dos inyecciones con secukinumab (10 mg/kg) o placebo, administradas con tres semanas de diferencia. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de respondedores a ACR20 en la semana 6 en comparación activa con los receptores de placebo (valor  $p$  unilateral  $<0,1$ ). Según el protocolo, no se realizó ninguna imputación de los datos faltantes (los abandonos se trataron como datos faltantes).

[0269] Veinticinco (89%) pacientes que recibieron secukinumab y 10 (71%) que recibieron placebo completaron el estudio. Cinco pacientes (4 de secukinumab y 1 de placebo) fueron excluidos del análisis de eficacia debido a infracciones del protocolo. Tres (11%) de los pacientes que recibieron secukinumab y 4 (29%) que recibieron placebo abandonaron prematuramente el estudio por falta de eficacia o retirada del consentimiento. Las características demográficas y de referencia estaban equilibradas entre los grupos en cuanto a edad, sexo y parámetros, incluyendo la media (SD) de SJC (secukinumab frente a placebo): 8,3 (5,6) frente a 9,5 (5,4); TJC 23,5 (19,4) frente a 22,6 (11,0); DAS28 4,8 (1,2) frente a 4,8 (1,2); MASES 3,0 (4,1) frente a 3,4 (2,3). La psoriasis coexistente, la exposición previa a TNFi y la medicación conjunta con FAME estaban presentes en 23 (98%), 11 (46%) y 21 (88%) pacientes con secukinumab y en 11 (89%), 5 (38%) y 10 (70%) con placebo, respectivamente.

**Ejemplo 6.2 - Resultados**

[0270] La tasa de respuesta de ACR20 en la semana 6 fue del 39% (9/23) con secukinumab frente al 23% (3/13) con placebo ( $P = 0,27$ ). Las tasas de respuesta de ACR20 fueron del 39% (9/23) frente al 15% (2/13) en la semana 12, y del 43% (10/23) frente al 18% (2/11) en la semana 28 con secukinumab frente a placebo, respectivamente. Las tasas de respuesta de ACR50 y ACR70 en la semana 6 con secukinumab frente a placebo fueron del 17% frente al 8% y del 9% frente al 0%, respectivamente. Se observaron reducciones de la PCR en la semana 6 en comparación con el valor de referencia con secukinumab (mediana [intervalo] de 5,0 [0,3; 43,0] en el valor de referencia frente a 3,0 [0,2; 15,2] en la semana 6, pero no con placebo (3,9 [1,3; 39,7] en el valor de referencia frente a 5,0 [0,8; 29,6] en la semana 6). Se observaron reducciones similares de la VSG, y las reducciones de los parámetros de fase aguda se mantuvieron hasta la semana 28. La tasa global de acontecimientos adversos (AE) fue comparable en secukinumab frente a placebo: 26 (94%) frente a 11 (79%). Se produjo un acontecimiento adverso grave (celulitis de la mano) con secukinumab, y el investigador no sospechó que estuviera relacionado con el fármaco del estudio. Se notificaron siete acontecimientos adversos graves en 4 pacientes con secukinumab (rotura de tendón/síndrome del túnel carpiano/celulitis, obesidad, caída, cáncer de mama [diagnosticado antes de la dosificación y la inclusión que constituye una violación del protocolo]) y 1 con placebo (poliartritis). Se notificaron infecciones en 16 (57%) pacientes tratados con secukinumab y en 7 (50%) pacientes tratados con placebo.

[0271] El perfil de seguridad del secukinumab fue favorable en general. Aunque no se cumplió el criterio de valoración primario, una proporción sustancial de pacientes mostró mejoras rápidas y sostenidas de las puntuaciones clínicas y los parámetros de fase aguda hasta la semana 28. Las tendencias hacia un efecto clínico beneficioso respaldan la justificación de ensayos clínicos más amplios diseñados para evaluar la eficacia clínica.

**Ejemplo 7 - Información farmacocinética (PK) para el secukinumab**

[0272] Sobre la base de los datos obtenidos de varios estudios, incluyendo los analizados en los Ejemplos anteriores, se ha obtenido la siguiente información PK para el secukinumab (**Tabla 10**).

**Tabla 10:** Valores farmacocinéticos experimentales y simulados para el secukinumab.

<b>Experimental</b>	<b>Inducción</b> C <sub>max</sub> media 401 µg/ml al final de la tercera infusión i.v. de 10 mg/kg para un humano de 90 kg (variación entre pacientes del 30%-40%)
	<b>Mantenimiento</b> (75, 150 o 300 mg s.c. mensuales) Niveles valle medios en estado estacionario para una persona de 75 kg (30% de variación entre pacientes): 9,4 µg/ml (por ejemplo, dosis de 75 mg) 17,3 µg/ml (por ejemplo, dosis de 150 mg) 31 µg/ml (por ejemplo, dosis de 300 mg) Intervalos de AUC tau en estado estacionario: 314 mg*día/l (por ejemplo, dosis de 75 mg)

(continuación)

5		628 mg*día/l (por ejemplo, dosis de 150 mg) 1256 mg*día/l (por ejemplo, dosis de 300 mg)																				
10	<b>Simulado</b>	<b>Inducción</b>																				
15		$C_{max}$ media de 240 $\mu$ g/ml después de la primera dosis y 360 $\mu$ g/ml después de la tercera infusión i.v. para un humano de 75 kg. Niveles valle mantenidos por encima de 80 $\mu$ g/ml durante un periodo de 10 semanas.																				
20		<b>Mantenimiento</b> (75, 150 o 300 mg s.c. mensuales comenzando la semana 8) Niveles valle medios en estado estacionario para una persona de 75 kg: 8,0 $\mu$ g/ml (por ejemplo, dosis de 75 mg) 17 $\mu$ g/ml (por ejemplo, dosis de 150 mg) 30 $\mu$ g/ml (por ejemplo, dosis de 300 mg) AUC tau (mg*día/l) en estado estacionario (Los valores q025 y q975 dan el intervalo AUC que tiene el 95% de los pacientes):																				
25		<table border="1"> <thead> <tr> <th>dosis</th> <th><math>AUC_{media}</math></th> <th><math>AUC_{mediana}</math></th> <th><math>AUC_{q025}</math></th> <th><math>AUC_{q975}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>75</td> <td>331</td> <td>309</td> <td>128</td> <td>657</td> </tr> <tr> <td>150</td> <td>661</td> <td>618</td> <td>257</td> <td>1315</td> </tr> <tr> <td>300</td> <td>1323</td> <td>1237</td> <td>513</td> <td>2629</td> </tr> </tbody> </table>	dosis	$AUC_{media}$	$AUC_{mediana}$	$AUC_{q025}$	$AUC_{q975}$	75	331	309	128	657	150	661	618	257	1315	300	1323	1237	513	2629
dosis	$AUC_{media}$	$AUC_{mediana}$	$AUC_{q025}$	$AUC_{q975}$																		
75	331	309	128	657																		
150	661	618	257	1315																		
300	1323	1237	513	2629																		

25 [0273] Además, se ha determinado que el secukinumab tiene una  $T_{max}$  de aproximadamente 7-8 días, y una vida media de eliminación de aproximadamente 30 días. Esta información de PK puede usarse para diseñar diferentes regímenes de dosificación para el tratamiento de la artritis, por ejemplo, AR, por ejemplo, AR de alto riesgo. Usando esta información de PK, puede administrarse una dosificación diferente del antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra IL-17, como el secukinumab) o una molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra el receptor de IL-17) de las dosificaciones usadas en los Ejemplos o administrar la misma dosificación usada en los Ejemplos, pero que se proporciona en un punto temporal diferente de los puntos temporales usados en los Ejemplos. Al mantener el mismo perfil de PK, incluso aunque pueda cambiar un régimen de dosificación o una dosificación, se espera que un experto en la técnica pueda emplear un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula de unión a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra IL-17, como el secukinumab) o una molécula de unión al receptor de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo contra el receptor de IL-17) para el tratamiento de la artritis, incluyendo el tratamiento de pacientes con AR de alto riesgo.

**Ejemplo 8: Composiciones farmacéuticas / medicamentos que comprenden un antagonista de IL-17.**

40 [0274] Se inició un estudio de formulación con la sustancia farmacéutica secukinumab con el objetivo de desarrollar un producto de alta resistencia, por ejemplo, un vial que tenga una dosis unitaria de 150 mg de secukinumab. En el programa de estabilidad en condiciones reales, aceleradas y estresadas se incluyeron cuatro formulaciones a base de sacarosa, en combinación con diferentes estabilizantes (manitol, glicina, arginina HCl) durante 12 meses (**Tabla 11**).

Tabla 11 - Formulaciones incluidas en el estudio de estabilidad						
	Forma	Conc de AIN457	Tampón	Estabilizante/Agente de carga	Surfactante	pH
<b>Antes de la liofilización</b>						
50	1	50mg/ml	10mM Histidina	90mM Sacarosa	0,02% Polisorbato 80	5.8
55	2	50mg/ml	10mM Histidina	20mM Sacarosa, 60mM Manitol	0,02% Polisorbato 80	5.8
	3	50mg/ml	10mM Histidina	70mM Sacarosa, 20mM Glicina	0,02% Polisorbato 80	5.8
	4	50mg/ml	10mM Histidina	65mM Sacarosa, 15mM Arginina	0,02% Polisorbato 80	5.8
<b>Después de la reconstitución del liofilizado</b>						
60	1	150mg/ml	30mM Histidina	270mM Sacarosa	0,06% Polisorbato 80	5.8
	2	150mg/ml	30mM Histidina	60mM Sacarosa, 180mM Manitol	0,06% Polisorbato 80	5.8
	3	150mg/ml	30mM Histidina	210mM Sacarosa, 60mM Glicina	0,06% Polisorbato 80	5.8
	4	150mg/ml	30mM Histidina	195mM Sacarosa, 45mM Arginina	0,06% Polisorbato 80	5.8

[0275] Todas las formulaciones se llenaron a 3,6 ml (20% de sobrelenado) en viales de vidrio tipo I de 6 ml, se taparon con un tapón de configuración lyo recubierto Flurotec® B2 y se liofilizaron usando un ciclo de liofilización conservador (**Tabla 12**).

Tabla 12 - Condiciones del ciclo de liofilización.					
Paso	Operación	Hora [hh:mm]	Temperatura del estante	Presión de la cámara	
1	Carga de viales	Según las necesidades	20°C	Ambiente	
2	Enfriamiento	00:30	5°C	Ambiente	
3	Mantenimiento a 5°C	03:00	5°C	Ambiente	
4	Rampa de congelación	01:24	5°C a -37°C	Ambiente	
5	Mantener congelado	06:00	-37°C	Ambiente	
6	Cámara de vacío	00:10	-37°C	0,2 mbar	
7	Rampa de secado primario	16:00	-37°C a 25°C	0,2 mbar	
8	Secado secundario	24:00	25°C	0,2 mbar	
9	Taponado de viales		25°C	850 ± 50 mbar	

[0276] En las formulaciones se monitorizó la estabilidad del secukinumab mediante la determinación del aspecto de la torta, pH, tiempo de reconstitución, humedad residual por Karl Fischer, agregados y productos de la degradación por SE-HPLC, impurezas por SDS-PAGE en condiciones reductoras, peso molecular medio por LLS, productos de degradación por RP-HPLC y actividad teórica por cistamina CEX. La osmolalidad y la viscosidad se determinaron después de la reconstitución 3:1 con agua para inyección en el punto de tiempo inicial (**Tabla 13**).

Tabla 13 - Valores de osmolalidad y viscosidad para determinadas formulaciones.

Forma	Formulación	Osmolalidad (mOsm/Kg)	Viscosidad (mPa*s)
1	270mM Sacarosa	452	10.8
2	60mM Sacarosa, 180mM Manitol	388	10.3
3	210mM Sacarosa, 60mM Glicina	440	10.5
4	195mM Sacarosa, 45mM Arginina	421	9.7

[0277] Los valores de osmolalidad estaban bien dentro del límite de los criterios de aceptación de PhEur de más de 240mOsm/Kg y los resultados de viscosidad en un intervalo aceptable de 10mPa\*s. Los datos de estabilidad durante 12 meses de las muestras almacenadas en condiciones reales de temperatura no indicaron diferencias en el perfil de pureza entre las formulaciones con los distintos estabilizantes. No se observaron diferencias significativas entre las formulaciones en cuanto a la apariencia de la torta de liofilizado y el pH tras el almacenamiento, sin embargo, la formulación que contenía manitol mostró un tiempo de reconstitución ligeramente más largo en comparación con las demás (6 frente a 3 minutos). El contenido de humedad aumentó de aproximadamente un 0,2% a un 0,4% independientemente de la formulación (datos no mostrados). Los agregados por SEHPLC aumentaron de aproximadamente un 0,9% a un 1,4%, mientras que los productos de degradación estaban por debajo del límite de cuantificación (datos no mostrados). El peso molecular medio de AIN457 permaneció inalterado después del almacenamiento en aproximadamente 155kDa. Los niveles iniciales de especies totales RP-HPLC fueron de aproximadamente un 8,5-10% con un aumento significativo hasta el 14,6% después de 12 meses de almacenamiento a 5°C (datos no mostrados). Hay que destacar que estos niveles alcanzaron una meseta a partir de 1 mes de almacenamiento en adelante. La actividad de AIN457 por Cystamine CEX se mantuvo en un 98-99% (datos no mostrados). Los datos de estabilidad de 6 meses de las muestras almacenadas en condiciones de temperatura acelerada y estresada revelaron que la formulación que contenía sacarosa + manitol se diferenciaba claramente de las demás en cuanto al mayor tiempo de reconstitución (6 min frente a 3 min), los niveles de productos de agregación más altos y la generación de productos de degradación de RP-HPLC durante el almacenamiento. No se observaron diferencias significativas entre las formulaciones en cuanto al aspecto de la torta de liofilizado y el pH durante el almacenamiento. El contenido de humedad aumentó de aproximadamente un 0,2% a un 0,6-0,7% independientemente de la composición después de 6 meses de almacenamiento a 40°C (datos no mostrados). La formulación que contenía sacarosa mostró un nivel de agregación ligeramente menor que el de las otras formulaciones que contenían, además, manitol, glicina y arginina HCl (5,2% frente a 5,8-6,8% por SE-HPLC). Para todas las formulaciones, los productos de degradación estaban por debajo del límite de cuantificación (datos no mostrados). El peso molecular medio de AIN457 permaneció sin cambios después de 6 meses de almacenamiento a 40°C a aproximadamente 160kDa. Los productos totales de degradación por RP-HPLC se encontraban en niveles ligeramente inferiores en la formulación a base de

sacarosa sola o con arginina HCl de hasta un 31,0% y un 31,4% en comparación con el 32,8 y el 35,6% en las otras dos formulaciones tras 6 meses de almacenamiento a 40°C (datos no mostrados). La actividad de AIN457 por cistamina CEX se mantuvo en un 94-95% (datos no mostrados).

- 5 [0278] Los resultados del estudio mostraron que la formulación a base de sacarosa 90 mM a 50 mg/ml en 10 mM de histidina, 0,02% de polisorbato 80, pH 5,8 antes de la liofilización era el candidato más adecuado para la formulación de mercado que contenía 150 mg/ml de AIN457, 30 mM de tampón de L-histidina pH 5,8, 270 mM de sacarosa y un 0,06% de polisorbato 80 después de la reconstitución 3:1 con 1,0 ml de agua para inyección.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

5 1. Un liofilizado, que una vez reconstituido con 1,0 ml de agua para inyección, consiste en 150 mg/ml de secukinumab, 270 mM de sacarosa, un 0,06% de polisorbato 80, 30 mM de tampón de L-histidina pH 5,8 y agua para inyección.

10 2. Una composición farmacéutica líquida que consiste en 150 mg/ml de secukinumab, 270 mM de sacarosa, un 0,06% de polisorbato 80, 30 mM de tampón de L-histidina pH 5,8 y agua para inyección.

15 3. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 2, en donde dicha composición es adecuada para la administración subcutánea.

20 4. La composición farmacéutica líquida de las reivindicaciones 2 o 3, para su uso en terapia, en donde dicha composición es para su administración por vía subcutánea.

25 5. La composición farmacéutica líquida de las reivindicaciones 2 o 3, para su uso en el tratamiento de una artritis inflamatoria.

30 6. La composición farmacéutica líquida para el uso de la reivindicación 5, en donde dicha composición es para su administración por vía subcutánea.

35 7. Un proceso para preparar un liofilizado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el proceso comprende los pasos de:

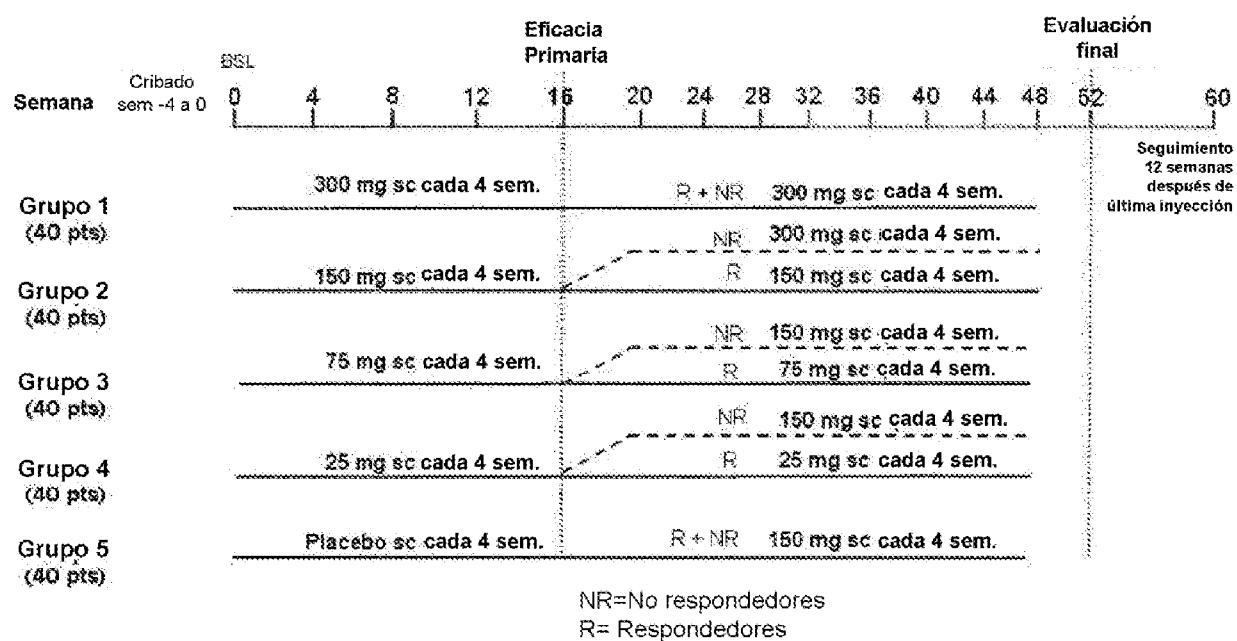
40 (i) preparar una solución acuosa que comprende secukinumab, sacarosa, polisorbato 80 y un tampón de histidina;  
45 y  
50 (ii) liofilizar la solución acuosa.

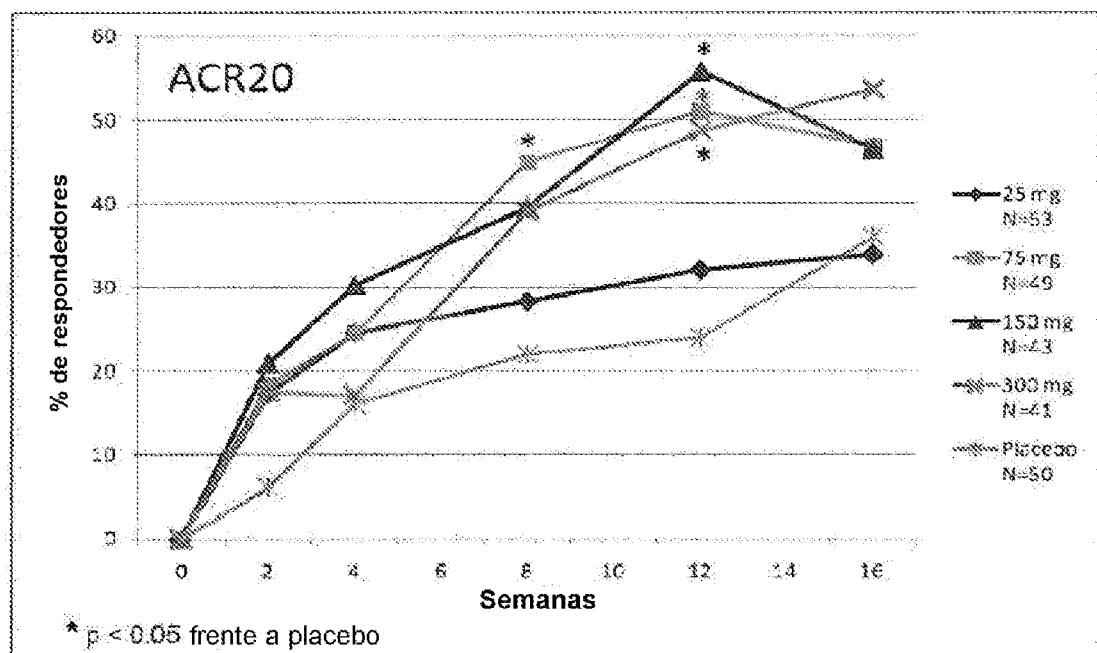
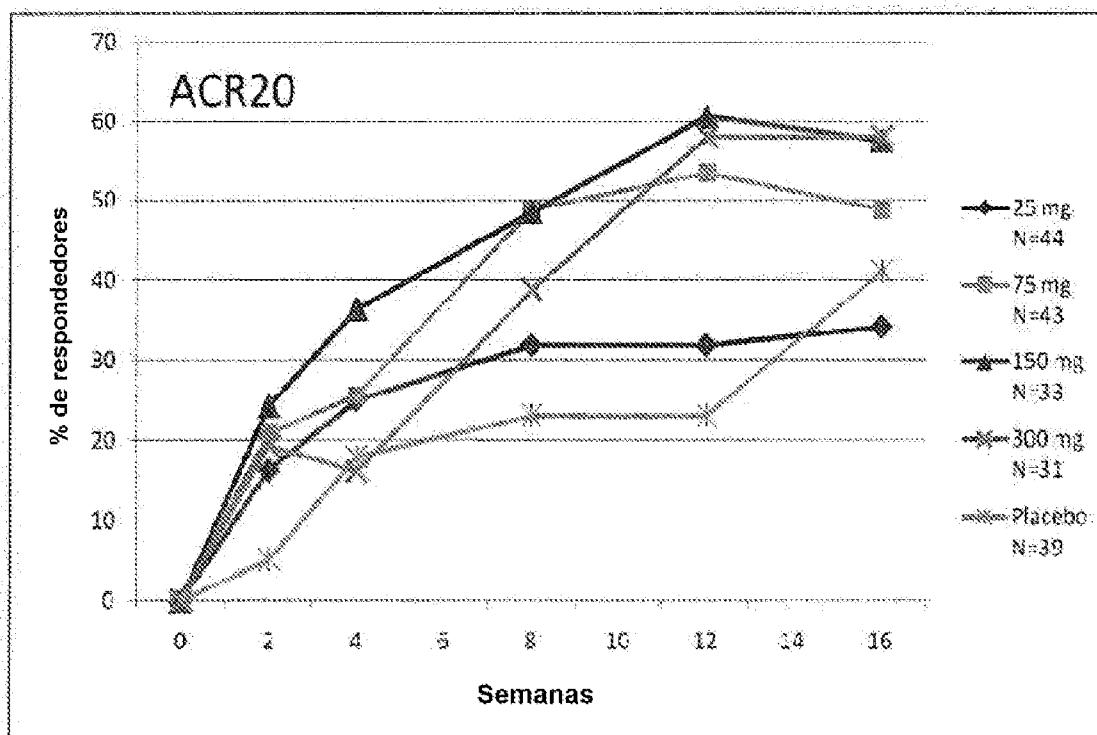
55

60

65

Figura 1



**Figura 2A****Figura 2B**

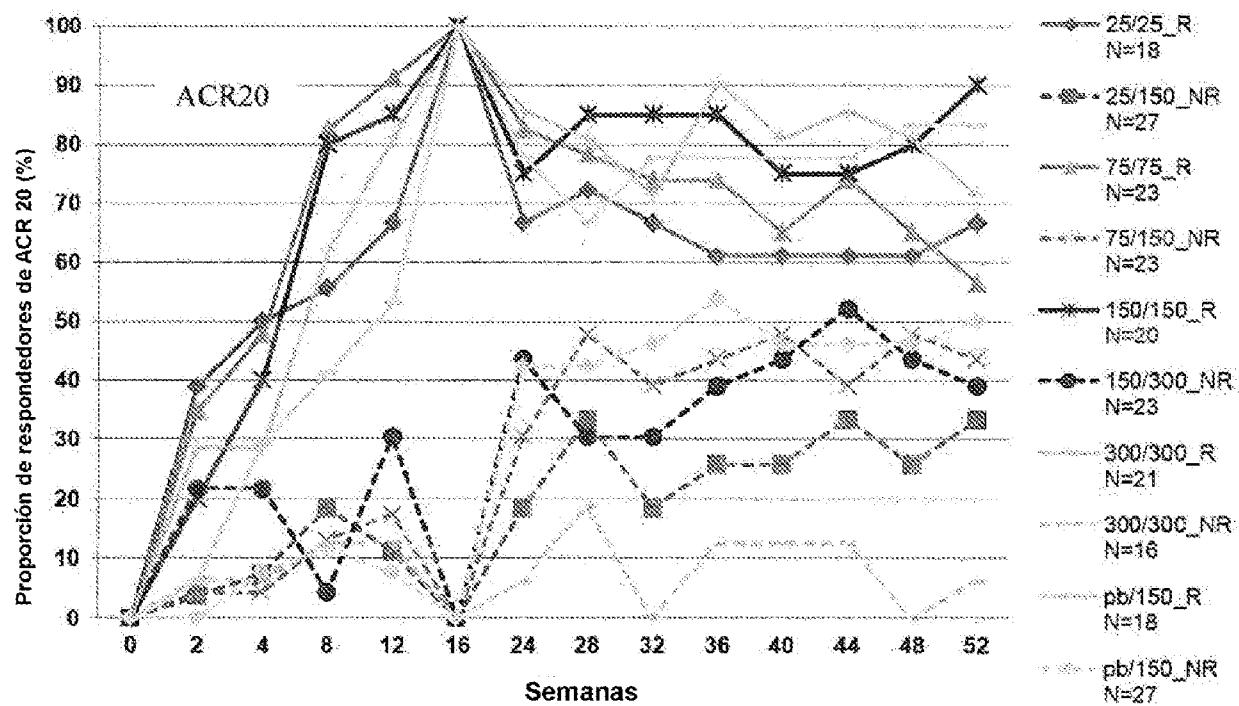
**Figura 2C**

Figura 3A

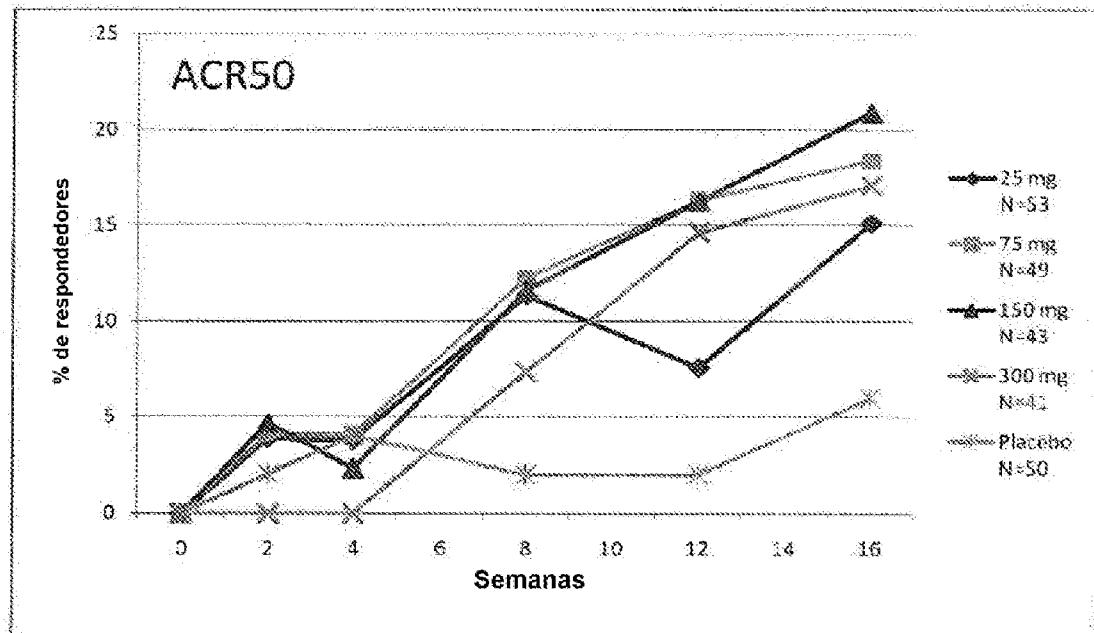
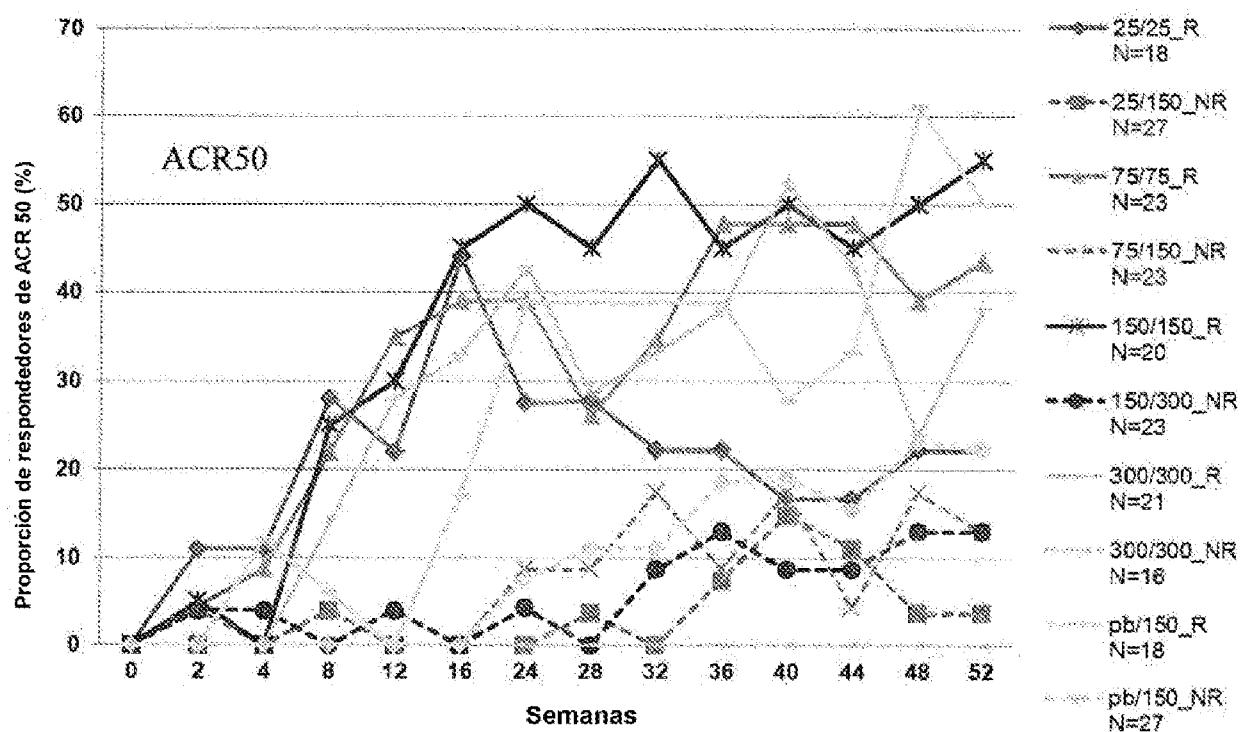
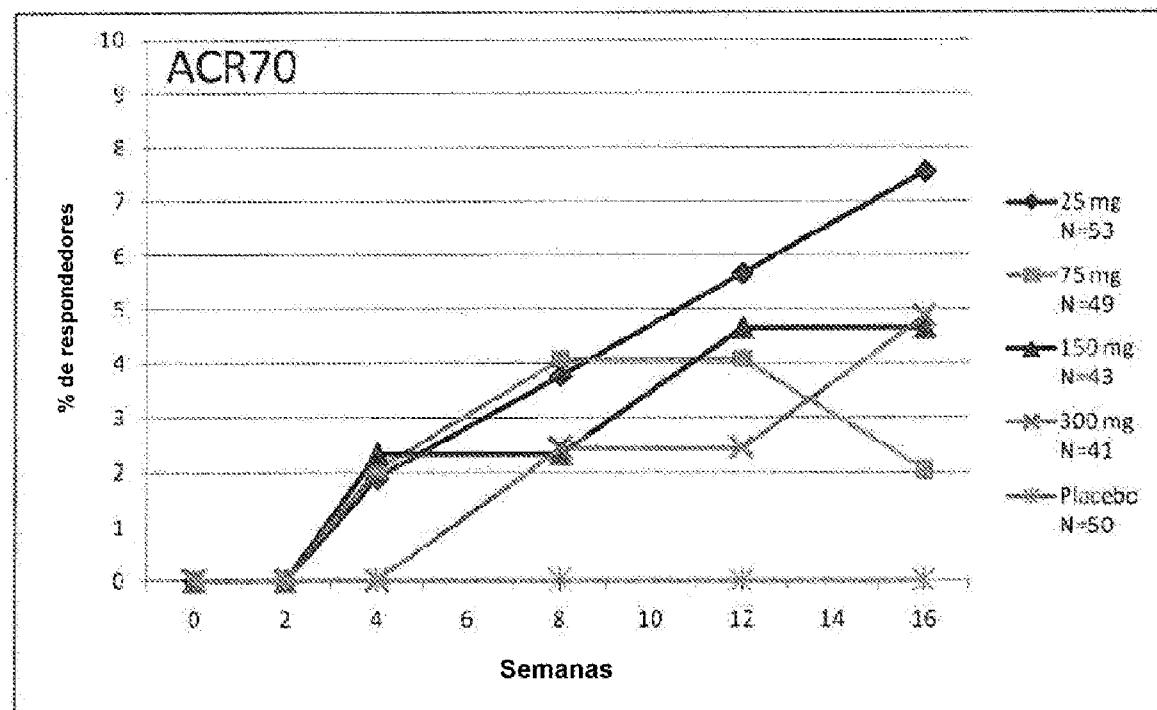
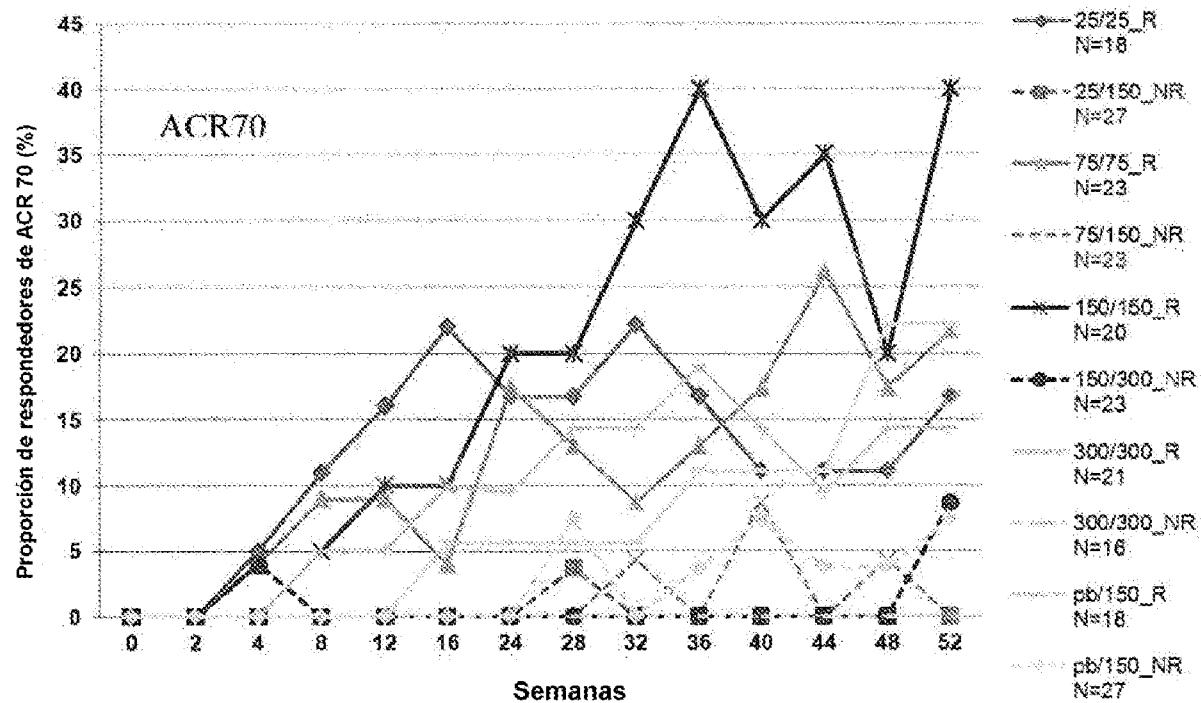
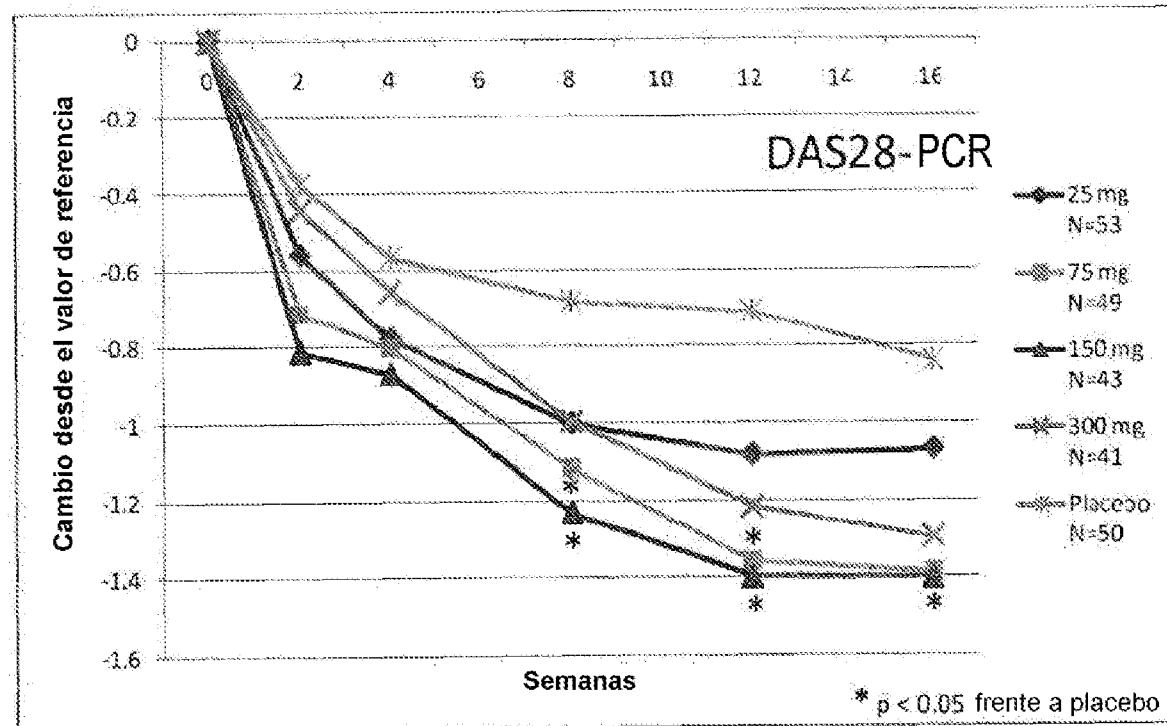
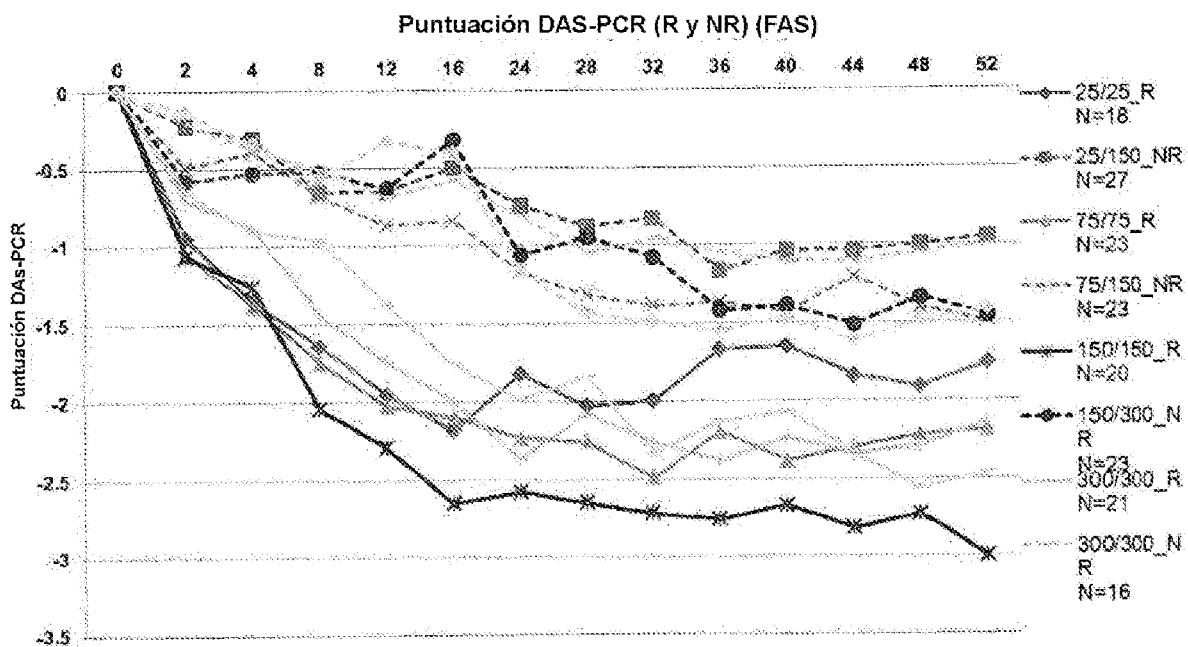
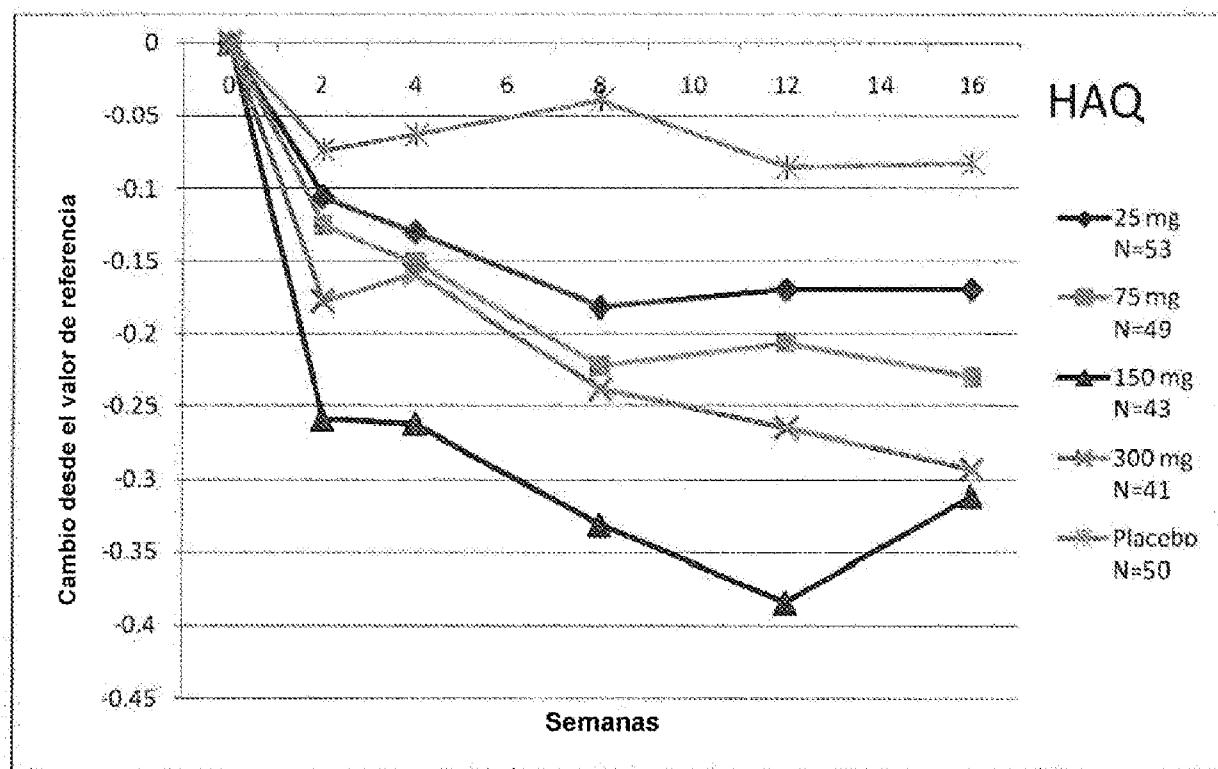
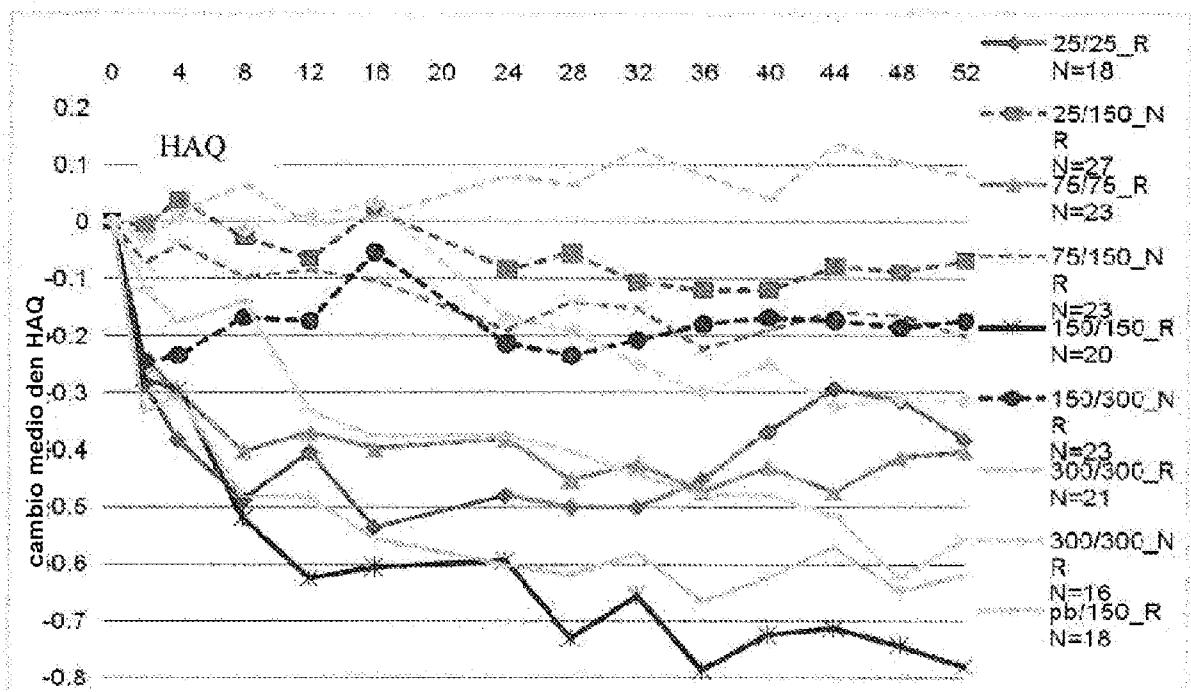


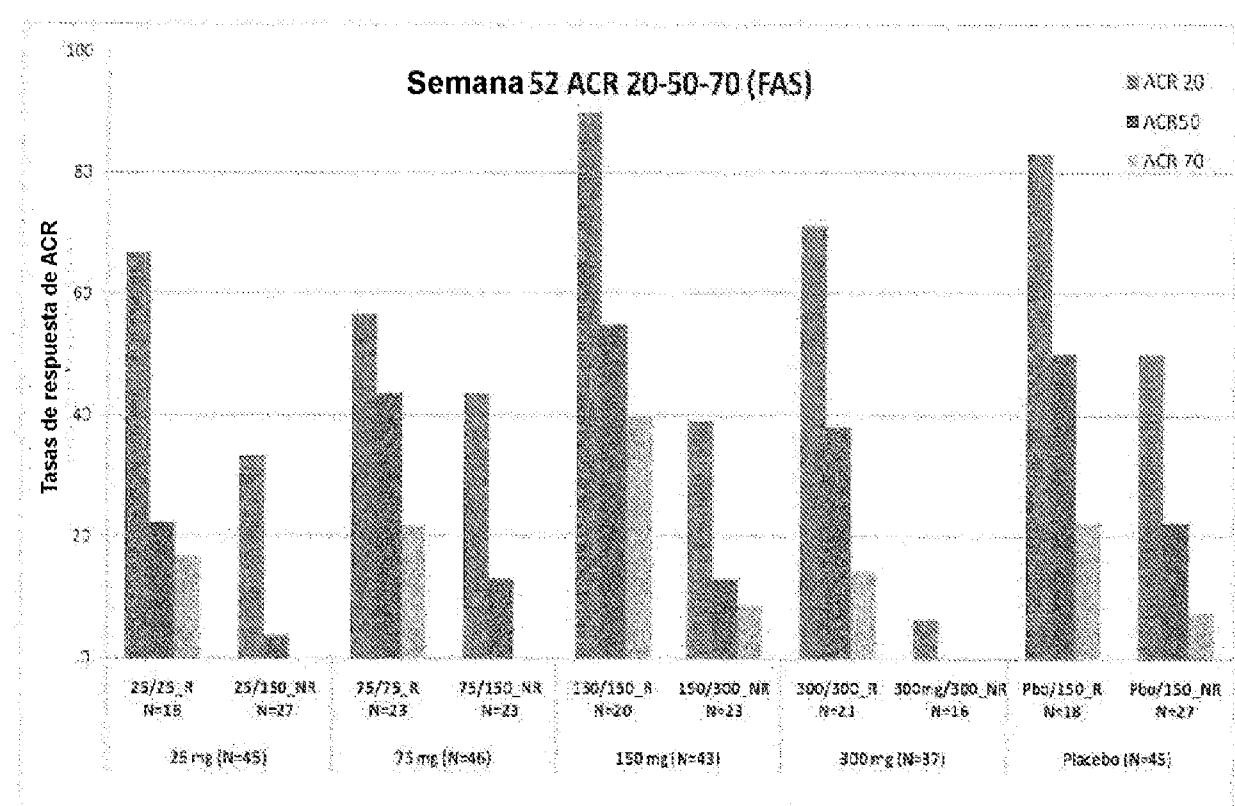
Figura 3B

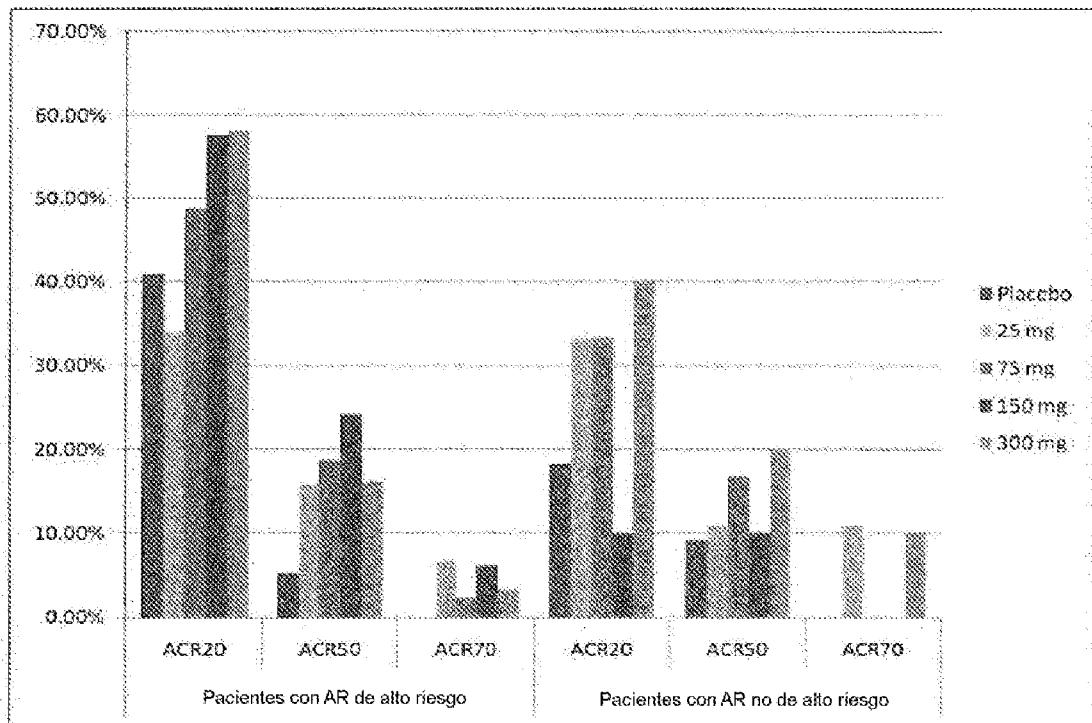
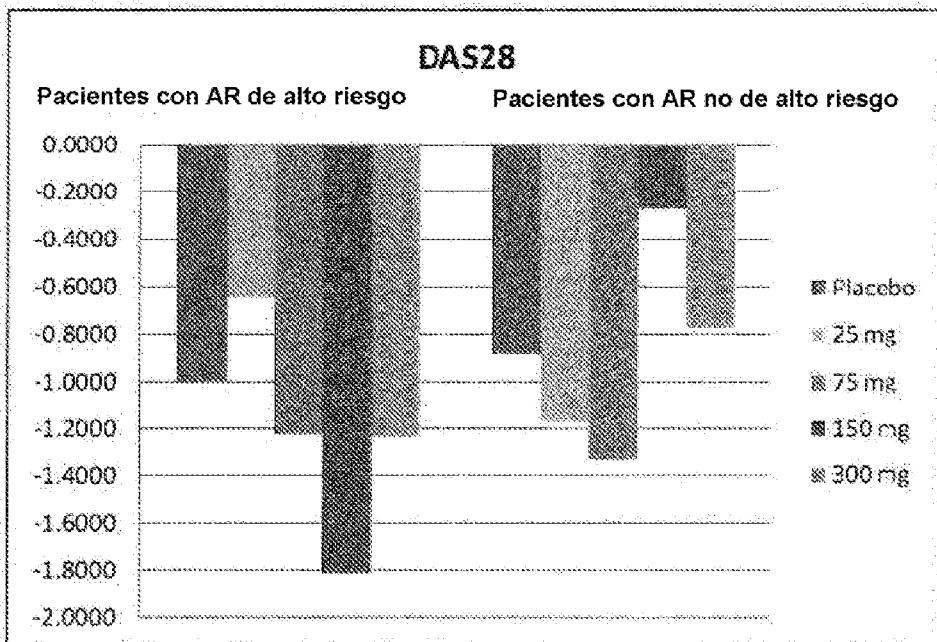


**Figura 4A****Figura 4B**

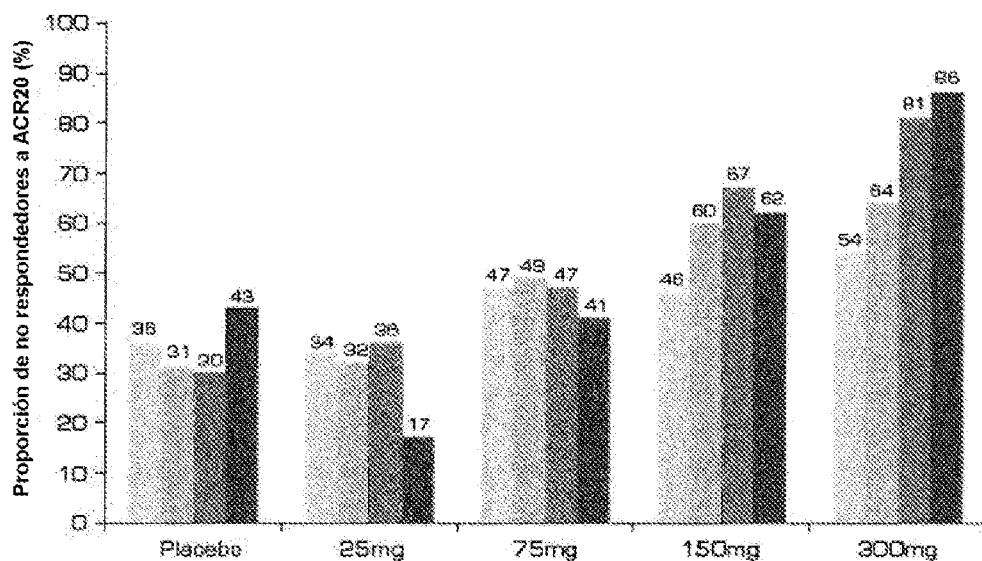
**Figura 5A****Figura 5B**

**Figura 6A****Figura 6B**

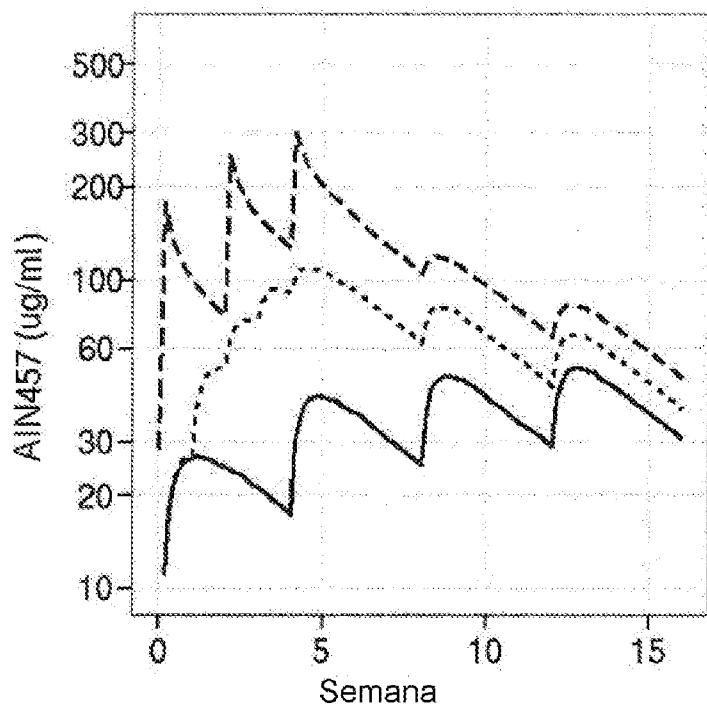
**Figura 7**

**Figura 8A****Figura 8B**

**Figura 9**



**Figura 10**



**Figura 11**