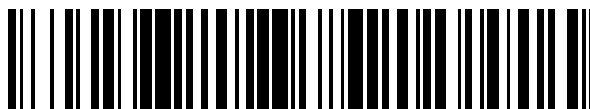


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 112**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/655 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2012** **PCT/EP2012/070052**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013** **WO13053751**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2012** **E 12769684 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017** **EP 2766039**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de artritis reumatoide y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

11.10.2011 US 201161545864 P
20.07.2012 EP 12305889

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2018

73 Titular/es:

SANOFI BIOTECHNOLOGY (50.0%)
54 rue La Boétie
75008 Paris, FR y
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

HUANG, XIAOHONG;
JASSON, MARTINE;
MARKS, VANESSA y
RADIN, ALLEN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 660 112 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 para el tratamiento de artritis reumatoide y métodos de uso de las mismas

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo del tratamiento terapéutico de artritis reumatoide.

5 ANTECEDENTES

Se estima que aproximadamente del 0,5 % al 1 % de la población adulta en América del Norte y Europa está afectada por artritis reumatoide (AR). La AR afecta a las mujeres dos veces más frecuentemente que a los hombres y la incidencia es la más alta entre mujeres mayores de 40 años de edad.

10 La AR se caracteriza por sinovitis persistente y destrucción progresiva del cartilago y hueso en múltiples articulaciones. El distintivo de la enfermedad es una poliartritis simétrica que característicamente implica a las articulaciones pequeñas de las manos y los pies. El proceso inflamatorio también pueden dirigirse a otros órganos, característicamente la médula ósea (anemia), ojo (escleritis, episcleritis), pulmón (neumonitis intersticial, pleuritis), cardiopatía (pericarditis) y piel (nódulos, vasculitis leucocitoclástica). La inflamación sistémica se caracteriza por anomalías de laboratorio, tales como anemia, elevada tasa de sedimentación eritrocítica, fibrinógeno y proteína C reactiva (CRP) y por síntomas clínicos de fatiga, pérdida de peso, atrofia muscular en áreas de articulaciones afectadas. La presencia de factores reumatoides de alto título policlonal y anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP) proporciona evidencia de la desregulación inmunitaria. Se ha estimado que del 65 % al 70 % de los pacientes con AR tienen enfermedad progresiva que conduce a destrucción de las articulaciones, incapacidad y muerte prematura.

20 Reichert JM, MABS, 2011, 3(1), 76-99, desvelaron la administración de REGN88/SAR153191 (mAb IgG1 humano que se dirige al receptor de IL-6) en pacientes con AR que recibieron metotrexato concomitante.

El protocolo del ensayo clínico de "MOVILIDAD DE AR" (NTC01061736), que evalúa REGN88/SAR153191 (sarilumab), además metotrexato, en pacientes con AR, fue recibido por primera vez por los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. (ClinicalTrials.gov) el 2 de febrero de 2010.

25 Radin et al., Ann Rheum Dis 2010; 69 (Supl 3):99, y Radin et al., Arthritis Rheum 2010; 62 Supl 10:1121, desvelaron la evaluación de REGN88/SAR153191 (anticuerpo monoclonal completamente humano contra el receptor de IL-6) en pacientes con AR.

30 El protocolo del ensayo clínico (NTC01217814) que evalúa REGN88/SAR153191 con metotrexato en pacientes con AR activa que fracasaron en bloqueantes de TNF-alfa bloqueantes fue recibido por primera vez por los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. (ClinicalTrials.gov) el 7 de octubre de 2010.

Existe una necesidad en la materia de pautas de tratamiento mejoradas para la mejoría de síntomas asociados a AR.

SUMARIO

35 La invención se refiere a un anticuerpo para su uso en un método de tratamiento de artritis reumatoide en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del anticuerpo y metotrexato, en el que el anticuerpo comprende la región variable de la cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 2 y la región variable de la cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 3 y el anticuerpo se administra a entre 100 mg y 200 mg durante dos semanas, y en el que el sujeto (1) se trató previamente para artritis reumatoide administrando metotrexato y (2) se trató previamente ineficazmente para artritis reumatoide administrando un antagonista de TNF- α seleccionado del grupo que consiste en etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol.

40 En una realización de la invención, el sujeto fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando metotrexato.

En una realización de la invención, el metotrexato se administra entre 6 y 25 mg por semana.

45 En una realización de la invención, el anticuerpo se administra a 150 mg durante dos semanas o 200 mg durante dos semanas.

En una realización de la invención, el sujeto logra una mejoría del 20 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 12 semanas de tratamiento.

En una realización de la invención, el sujeto logra una mejoría del 50 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 12 semanas de tratamiento.

En una realización de la invención, el sujeto logra una mejoría del 70 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 12 semanas de tratamiento.

5 En una realización de la invención, el sujeto, que fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando un antagonista de TNF- α seleccionado del grupo que consiste en etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol, ha sido tratado con dicho anti-antagonista de TNF- α durante al menos 3 meses en los últimos 2 años o el sujeto fue intolerante a al menos un antagonista de TNF- α .

En una realización de la invención, el anticuerpo es sarilumab.

En una realización de la invención, el anticuerpo se administra por vía subcutánea al sujeto.

10 La presente solicitud desvela además un método de tratamiento de artritis reumatoide en un sujeto en necesidad del mismo. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de sarilumab (SAR153191) y un miembro del grupo que consiste en leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina. En ciertas realizaciones, el sujeto fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando un antagonista de TNF- α . Específicamente, el sujeto pudo haber sido tratado durante al menos tres meses con el antagonista de TNF- α o pudo haber sido intolerante al antagonista de TNF- α . El antagonista de TNF- α podría ser etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab o certolizumab. En otras realizaciones, el sujeto fue previamente ineficazmente tratado para
15 artritis reumatoide administrando metotrexato.

El sarilumab podría administrarse a entre 50 y 150 mg por semana o entre 100 y 200 mg durante dos semanas.

En ciertas realizaciones específicas, se administran al sujeto sarilumab y leflunomida. La leflunomida puede administrarse por vía oral. La leflunomida también puede administrarse a entre 10 y 20 mg al día al sujeto.

20 En otras realizaciones específicas, se administran al sujeto sarilumab y sulfasalazina. La sulfasalazina puede administrarse por vía oral. La sulfasalazina también puede administrarse a entre 1000 y 3000 mg al día al sujeto.

En otras realizaciones específicas, se administran al sujeto sarilumab e hidroxicloroquina. La hidroxicloroquina puede administrarse por vía oral. La hidroxicloroquina también puede administrarse a entre 200 y 400 mg al día al sujeto.

25 En algunas realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una mejoría del 20 % o del 50 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 12 semanas de tratamiento. En otras realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una mejoría del 20 %, 50 % o del 70 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 24 semanas de tratamiento.

30 En algunas realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una puntuación de actividad de la enfermedad más baja después de 12 semanas de tratamiento que el sujeto que tuvo antes tratamiento. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser inferior o igual a 2,6 a 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir más de 1,2 entre el comienzo del tratamiento y 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser inferior o igual a 3,2 a 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir más de 0,6 entre el comienzo del tratamiento y 12 semanas. La puntuación de actividad
35 de la enfermedad puede ser inferior o igual a 5,1 a 12 semanas.

En algunas realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una puntuación de actividad de la enfermedad más baja después de 24 semanas de tratamiento que el sujeto que tuvo antes tratamiento. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser inferior o igual a 2,6 a 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir más de 1,2 entre el comienzo del tratamiento y 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser inferior o igual a 3,2 a 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir más de 0,6 entre el comienzo del tratamiento y 24 semanas. La puntuación de actividad
40 de la enfermedad puede ser inferior o igual a 5,1 a 24 semanas.

La presente divulgación también proporciona un método de tratamiento de artritis reumatoide en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de sarilumab y metotrexato, en el que el sujeto fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando un terapéutico anti-TNF- α . En ciertas realizaciones, el sujeto fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando metotrexato. El metotrexato puede administrarse a entre 10 y 25 mg por semana al sujeto.

50 En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero. El mamífero puede ser un ser humano. En ciertas realizaciones, el humano es descendiendo de individuos de Asia o el Pacífico. Seres humanos descendientes de individuos de Asia o el Pacífico puede ser administrados con entre 6 y 25 mg por semana de metotrexato.

En ciertas realizaciones, el sujeto fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando un antagonista de TNF- α . Específicamente, el sujeto pudo haber sido tratado durante al menos tres meses con el antagonista de TNF- α o pudo haber sido intolerante al antagonista de TNF- α . El antagonista de TNF- α podría ser

etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab o certolizumab. En otras realizaciones, el sujeto fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando metotrexato.

El sarilumab podrían administrarse a entre 50 y 150 mg por semana o entre 100 y 200 mg durante dos semanas.

5 En algunas realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una mejoría del 20 % o del 50 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 12 semanas de tratamiento. En otras realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una mejoría del 20 %, 50 % o del 70 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 24 semanas de tratamiento.

10 En algunas realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una puntuación de actividad de la enfermedad más baja después de 12 semanas de tratamiento que el sujeto que tuvo antes tratamiento. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser inferior o igual a 2,6 a 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir más de 1,2 entre el comienzo del tratamiento y 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser inferior o igual a 3,2 a 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir más de 0,6 entre el comienzo del tratamiento y 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser inferior o igual a 5,1 a 12 semanas.

20 En algunas realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una puntuación de actividad de la enfermedad más baja después de 24 semanas de tratamiento que el sujeto que tuvo antes tratamiento. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser inferior o igual a 2,6 a 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir más de 1,2 entre el comienzo del tratamiento y 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser inferior o igual a 3,2 a 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir más de 0,6 entre el comienzo del tratamiento y 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser inferior o igual a 5,1 a 24 semanas.

25 La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de sarilumab y un miembro del grupo que consiste en leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina. El sarilumab podría estar presentes a entre 50 y 150 mg por dosis o entre 100 y 200 mg por dosis.

En ciertas realizaciones específicas, la composición incluye sarilumab y leflunomida. La leflunomida puede estar presente en una forma de dosificación oral. La leflunomida puede estar presente en la composición a entre 10 y 20 mg por dosis.

30 En otras realizaciones específicas, la composición incluye sarilumab y sulfasalazina. La sulfasalazina puede estar presente en una forma de dosificación oral. La sulfasalazina puede estar presente en la composición a entre 1000 y 3000 mg al día al sujeto.

En otras realizaciones específicas, la composición incluye sarilumab e hidroxicloroquina. La hidroxicloroquina puede estar presente en una forma de dosificación oral. La hidroxicloroquina puede estar presente en la composición a entre 200 y 400 mg al día al sujeto.

35 Ejemplos de realizaciones se enumeran a continuación:

Realización 1: Un método de tratamiento de artritis reumatoide en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de sarilumab (SAR153191) y un miembro del grupo que consiste en leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina.

40 Realización 2: El método de la realización 1, en el que el sujeto fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando un antagonista de TNF- α .

Realización 3: El método de la realización 2, en el que el antagonista de TNF- α es un anti-antagonista de TNF- α biológico.

Realización 4: El método de la realización 2 o 3, en el que el sujeto se trató durante al menos tres meses con el antagonista de TNF- α .

45 Realización 5: El método de la realización 2 o 3, en el que el sujeto fue intolerante al antagonista de TNF- α .

Realización 6: El método de la realización 2 o 3, en el que el antagonista de TNF- α está seleccionado del grupo que consiste en etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab.

Realización 7: El método de la realización 2 o 3, en el que el sujeto fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando metotrexato.

50 Realización 8: El método de la realización 1, en el que el sarilumab se administra a entre 50 y 150 mg por semana.

- Realización 9: El método de la realización 1, en el que el sarilumab se administra a entre 100 y 200 mg durante dos semanas.
- Realización 10: El método de la realización 1, en el que se administran al sujeto sarilumab y leflunomida.
- Realización 11: El método de la realización 10, en el que la leflunomida se administra por vía oral.
- 5 Realización 12: El método de la realización 10, en el que la leflunomida se administra a entre 10 y 20 mg al día al sujeto.
- Realización 13: El método de la realización 1, en el que se administran al sujeto sarilumab y sulfasalazina.
- Realización 14: El método de la realización 13, en el que la sulfasalazina se administra por vía oral.
- 10 Realización 15: El método de la realización 13, en el que la sulfasalazina se administra a entre 1000 y 3000 mg al día al sujeto.
- Realización 16: El método de la realización 1, en el que se administran al sujeto sarilumab e hidroxicloroquina.
- Realización 17: El método de la realización 16, en el que la hidroxicloroquina se administra por vía oral.
- Realización 18: El método de la realización 16, en el que la hidroxicloroquina se administra a entre 200 y 400 mg al día al sujeto.
- 15 Realización 19: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una mejoría del 20 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 12 semanas de tratamiento.
- Realización 20: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una mejoría del 50 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 12
- 20 semanas de tratamiento.
- Realización 21: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una mejoría del 20 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 24 semanas de tratamiento.
- Realización 22: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una mejoría del 50 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 24
- 25 semanas de tratamiento.
- Realización 23: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una mejoría del 70 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 24 semanas de tratamiento.
- 30 Realización 24: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una puntuación de actividad de la enfermedad más baja después de 12 semanas de tratamiento que el sujeto que tuvo antes tratamiento.
- Realización 25: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es inferior o igual a 2,6 a 12 semanas.
- 35 Realización 26: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye más de 1,2 entre el comienzo del tratamiento y 12 semanas.
- Realización 27: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es inferior o igual a 3,2 a 12 semanas.
- 40 Realización 28: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye más de 0,6 entre el comienzo del tratamiento y 12 semanas.
- Realización 29: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es inferior o igual a 5,1 a 12 semanas.
- 45 Realización 30: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una puntuación de actividad de la enfermedad más baja después de 24 semanas de tratamiento que el sujeto que tuvo antes tratamiento.
- Realización 31: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es inferior o igual a 2,6 a 24 semanas.

- Realización 32: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye más de 1,2 entre el comienzo del tratamiento y 24 semanas.
- Realización 33: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es inferior o igual a 3,2 a 24 semanas.
- 5 Realización 34: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye más de 0,6 entre el comienzo del tratamiento y 24 semanas.
- Realización 35: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es inferior o igual a 5,1 a 24 semanas.
- 10 Realización 36: Un método de tratamiento de artritis reumatoide en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de sarilumab y metotrexato, en el que el sujeto fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando un anti-antagonista de TNF- α .
- Realización 37: El método de la realización 36, en el que el sujeto fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando metotrexato.
- 15 Realización 38: El método de la realización 36, en el que el metotrexato se administra a entre 10 y 25 mg por semana al sujeto.
- Realización 39: El método de la realización 36, en el que el sujeto es un mamífero.
- Realización 40: El método de la realización 37, en el que el mamífero es un ser humano.
- Realización 41: El método de la realización 38, en el que el humano es descendiente de individuos de Asia o el Pacífico.
- 20 Realización 42: El método de la realización 39, en el que los seres humanos descendientes de individuos de Asia o el Pacífico se administran con entre 6 y 25 mg por semana de metotrexato.
- Realización 43: El método de la realización 36, en el que el sujeto se trató durante al menos tres meses con el antagonista de TNF- α .
- Realización 44: El método de la realización 36, en el que el sujeto fue intolerante al antagonista de TNF- α .
- 25 Realización 45: El método de la realización una cualquiera de las realizaciones 36-44, en el que el antagonista de TNF- α es un anti-antagonista de TNF- α biológico.
- Realización 46: El método de la realización 44, en el que el antagonista de TNF- α está seleccionado del grupo que consiste en etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab.
- 30 Realización 47: El método de la realización 36, en el que el sarilumab se administra a entre 50 y 150 mg por semana.
- Realización 48: El método de la realización 36, en el que el sarilumab se administra a entre 100 y 200 mg durante dos semanas.
- 35 Realización 49: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una mejoría del 20 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 12 semanas de tratamiento.
- Realización 50: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una mejoría del 50 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 12 semanas de tratamiento.
- 40 Realización 51: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una mejoría del 20 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 24 semanas de tratamiento.
- Realización 52: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una mejoría del 50 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 24 semanas de tratamiento.
- 45 Realización 53: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una mejoría del 70 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 24 semanas de tratamiento.

- Realización 54: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una puntuación de actividad de la enfermedad más baja después de 12 semanas de tratamiento que el sujeto que tuvo antes tratamiento.
- 5 Realización 55: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es inferior o igual a 2,6 a 12 semanas.
- Realización 56: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye más de 1,2 entre el comienzo del tratamiento y 12 semanas.
- Realización 57: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es inferior o igual a 3,2 a 12 semanas.
- 10 Realización 58: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye más de 0,6 entre el comienzo del tratamiento y 12 semanas.
- Realización 59: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es inferior o igual a 5,1 a 12 semanas.
- 15 Realización 60: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una puntuación de actividad de la enfermedad más baja después de 24 semanas de tratamiento que el sujeto que tuvo antes tratamiento.
- Realización 61: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es inferior o igual a 2,6 a 24 semanas.
- 20 Realización 62: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye más de 1,2 entre el comienzo del tratamiento y 24 semanas.
- Realización 63: El método de cualquiera de las realizaciones 34-45, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es inferior o igual a 3,2 a 24 semanas.
- Realización 64: El método de cualquiera de las realizaciones 34-45, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye más de 0,6 entre el comienzo del tratamiento y 24 semanas.
- 25 Realización 65: El método de cualquiera de las realizaciones 34-45, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es inferior o igual a 5,1 a 24 semanas.
- Realización 66: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de sarilumab y un miembro del grupo que consiste en leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 30 La divulgación proporciona composiciones farmacéuticas y métodos de uso de estas composiciones para el tratamiento de artritis reumatoide (AR) y la mejoría de al menos un síntoma de AR. Estas composiciones incluyen al menos un anticuerpo que se une específicamente al receptor de interleucina-6 humana (hIL-6R) y al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME).

Anticuerpos anti-hIL-6R

- 35 La presente divulgación incluye métodos que comprenden administrar a un paciente un anticuerpo humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a hIL-6R. Como se usa en el presente documento, el término "hIL-6R" significa un receptor de citocina humana que se une específicamente a interleucina-6 (IL-6) humana. En ciertas realizaciones, el anticuerpo que se administra al paciente se une específicamente al dominio extracelular de hIL-6R. El dominio extracelular de hIL-6R se muestra en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.
- 40

- A menos que se indique específicamente de otro modo, debe entenderse que el término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, engloba moléculas de anticuerpo que comprenden dos cadenas pesadas de la inmunoglobulina y dos cadenas ligeras de la inmunoglobulina (es decir, "moléculas de anticuerpo completas"), además de fragmentos de unión al antígeno de los mismos. Los términos "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo, como se usan en el presente documento, incluyen cualquier polipéptido o glucoproteína que existe de forma natural, enzimáticamente obtenible, sintético, o genéticamente manipulado que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Fragmentos de unión al antígeno de un anticuerpo pueden derivar, por ejemplo, de moléculas de anticuerpo completas usando cualquier técnica convencional adecuada tal como digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que implican la manipulación y expresión de dominios variables y (opcionalmente) constantes de anticuerpos que codifican ADN. Tal ADN es conocido y/o está fácilmente disponible de, por ejemplo, fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (incluyendo, por ejemplo, bibliotecas de fago-anticuerpo), o puede sintetizarse. El
- 45
- 50

ADN puede secuenciarse y manipularse químicamente o usando técnicas de biología molecular, por ejemplo, para disponer uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear restos de cisteína, modificar, añadir o delecionar aminoácidos, etc.

Ejemplos no limitantes de fragmentos de unión al antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')₂; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv de una sola cadena (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades mínimas de reconocimiento que consisten en los restos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada). Otras moléculas manipuladas, tales como diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y minicuerpos, también están englobadas dentro de la expresión "fragmento de unión al antígeno", como se usa en el presente documento.

Un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprenderá al menos una CDR que es adyacente a o en marco con una o más secuencias de la región estructural. En fragmentos de unión al antígeno que tienen un dominio V_H asociado a un dominio V_L, los dominios V_H y V_L pueden estar situados el uno con respecto al otro en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimérica y contener dímeros V_H-V_H, V_H-V_L o V_L-V_L. Alternativamente, el fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V_H o V_L monomérico.

En ciertas realizaciones, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable ligado covalentemente a al menos un dominio constante. Configuraciones a modo de ejemplo no limitantes de dominios variables y constantes que pueden encontrarse dentro de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo incluyen: (i) V_H-C_{H1}; (ii) V_H-C_{H2}; (iii) V_H-C_{H3}; (iv) V_H-C_{H1}-C_{H2}; (v) V_H-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}; (vi) V_H-C_{H2}-C_{H3}; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_{H1}; (ix) V_L-C_{H2}; (x) V_L-C_{H3}; (xi) V_L-C_{H1}-C_{H2}; (xii) V_L-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}; (xiii) V_L-C_{H2}-C_{H3}; y (xiv) V_L-C_L. En cualquier configuración de dominios variables y constantes, que incluye cualquiera de las configuraciones a modo de ejemplo enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar o bien directamente unidos entre sí o bien pueden estar unidos por una región bisagra o de conector completa o parcial. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que producen un enlace flexible o semi-flexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula de polipéptido. Además, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede comprender un homo-dímero o hetero-dímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominios variables y constantes enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios V_H o V_L monoméricos (por ejemplo, por enlace(s) disulfuro).

El término "se une específicamente a" significa que un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. La unión específica puede caracterizarse por una constante de disociación de al menos aproximadamente 1x10⁻⁶ M o más pequeña. En otras realizaciones, la constante de disociación es al menos aproximadamente 1x10⁻⁷ M, 1x10⁻⁸ M, o 1x10⁻⁹ M. Métodos para determinar si dos moléculas se unen específicamente son muy conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, diálisis en equilibrio, resonancia de plasmones superficiales.

Al igual que con moléculas de anticuerpo completas, los fragmentos de unión al antígeno pueden ser mono-específicas o multi-específicas (por ejemplo, bio-específicas). Un fragmento de unión al antígeno multi-específico de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos dos dominios variables diferentes, en el que cada dominio variable es capaz de unirse específicamente a un antígeno separado o a un epítopo diferente sobre el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multi-específico, que incluye los formatos de anticuerpo bio-específico a modo de ejemplo desvelados en el presente documento, puede adaptarse para su uso en el contexto de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente divulgación usando técnicas rutinarias disponibles en la materia.

En realizaciones específicas, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo para su uso en el método desvelado en el presente documento puede ser un anticuerpo multi-específico, que puede ser específico para diferentes epítopos de un polipéptido diana o puede contener dominios de unión al antígeno específicos para epítopos de más de un polipéptido diana. Un formato de anticuerpo bio-específico a modo de ejemplo que puede usarse implica el uso de un primer dominio C_{H3} de inmunoglobulina (Ig) y un segundo dominio C_{H3} de Ig, en el que el primer y segundo dominios C_{H3} de Ig se diferencian entre sí por al menos un aminoácido, y en el que al menos una diferencia de aminoácidos reduce la unión del anticuerpo bio-específico a la proteína A en comparación con un anticuerpo bio-específico que carece de la diferencia de aminoácidos. En una realización, el primer dominio C_{H3} de Ig se une a la proteína A y el segundo dominio C_{H3} de Ig contiene una mutación que reduce o suprime la unión a proteína A tal como una modificación H95R (por numeración de exones de IMGT; H435R por numeración EU). El segundo C_{H3} puede comprender además una modificación Y96F (por IMGT; Y436F por EU). Modificaciones adicionales que pueden encontrarse dentro del segundo C_{H3} incluyen: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M y V82I (por IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG1; N44S, K52N, y V82I (IMGT; N384S, K392N y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG2; y Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q y V82I (por IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG4. Variaciones en el formato de anticuerpos bio-específicos descritos anteriormente se contemplan dentro de la divulgación de la presente solicitud.

En una realización específica, el anticuerpo es sarilumab (SAR153191). La región variable de la cadena pesada de sarilumab se muestra a continuación como SEQ ID NO: 2.

La región variable de la cadena ligera de sarilumab se muestra a continuación como SEQ ID NO: 3.

5 Un anticuerpo "neutralizante" o "bloqueante", como se usa en el presente documento, pretende referirse a un anticuerpo cuya unión a hIL-6R produce la inhibición de la actividad biológica de hIL-6. Esta inhibición de la actividad biológica de hIL-6 puede evaluarse midiendo uno o más indicadores de actividad biológica de hIL-6 conocidos en la técnica, tales como la actividad celular inducida por hIL-6 y la unión de hIL-6 a hIL-6R (véanse los ejemplos más adelante).

10 Los anticuerpos anti-IL-6R completamente humanos desvelados en el presente documento pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o deleciones de aminoácidos en la región estructural y/o regiones CDR de los dominios variables de la cadena pesada y ligera en comparación con las secuencias correspondientes de la línea germinal. Tales mutaciones pueden ser fácilmente determinadas comparando las secuencias de aminoácidos desveladas en el presente documento con secuencias de la línea germinal disponibles de, por ejemplo, bases de datos públicas de secuencias de anticuerpos. La presente solicitud desvela anticuerpos, y fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que derivan de cualquiera de las secuencias de aminoácidos desveladas en el presente documento, en las que uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones estructurales y/o regiones CDR están retro-mutadas al (a los) resto(s) de la línea germinal correspondiente(s) o a una sustitución de aminoácidos conservativa (natural o no natural) del (de los) resto(s) de la línea germinal correspondiente(s) (tales cambios de secuencia se denominan en el presente documento "retro-mutaciones de la línea germinal"). Una experto habitual en la materia, a partir de las secuencias de la región variable de la cadena pesada y ligera desveladas en el presente documento, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que comprenden una o más retro-mutaciones de la línea germinal individuales o combinaciones de las mismas. En ciertas realizaciones, todos los restos de la región estructural y/o CDR dentro de los dominios VH y/o VL están retro-mutados a la secuencia de la línea germinal. En otras realizaciones, solo ciertos restos están retro-mutados a la secuencia de la línea germinal, por ejemplo, solo los restos mutados encontrados dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4, o solo los restos mutados encontrados dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. Además, los anticuerpos pueden contener cualquier combinación de dos o más retro-mutaciones de la línea germinal dentro de la región estructural y/o regiones CDR, es decir, en las que ciertos restos individuales están retro-mutados a la secuencia de la línea germinal, mientras que se mantienen ciertos otros restos que se diferencian de la secuencia de la línea germinal. Una vez obtenidos, los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que contienen una o más retro-mutaciones de la línea germinal pueden ser fácilmente probados para una o más propiedades deseadas tales como especificidad de unión mejorada, elevada afinidad de unión, propiedades biológicas antagonistas o agonistas mejoradas o potenciadas (según sea el caso), inmunogenicidad reducida, etc.

35 El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico que interacciona con un sitio de unión al antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como un parátipo. Un único antígeno puede tener más de un epítipo. Los epítipos pueden ser o bien conformacionales o lineales. Un epítipo conformacional se produce por aminoácidos espacialmente yuxtapuestos de diferentes segmentos de la cadena de polipéptidos lineal. Un epítipo lineal es uno producido por restos de aminoácidos adyacentes en una cadena de polipéptidos. En ciertas circunstancias, un epítipo puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo o grupos sulfonilo en el antígeno.

El anti-hIL-6R puede ser sarilumab (SAR153191). En una realización, sarilumab se define como un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 2 y la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 3.

FARME

45 Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) incluyen metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina y leflunomida. Según las composiciones y métodos de la divulgación, los FARME pueden administrarse del siguiente modo. Puede administrarse metotrexato de 10 a 25 mg por semana por vía oral o por vía intramuscular. En otra realización, se administra metotrexato de 6 a 25 mg/semana por vía oral o por vía intramuscular para pacientes que son de la región Asia-Pacífico o que son descendientes de personas que son de la región Asia-Pacífico. La región Asia-Pacífico incluye Taiwán, Corea del Sur, Malasia, Filipinas, Tailandia e India. En ciertas realizaciones, el metotrexato se administra a entre 6 y 12, 10 y 15, 15 y 20 y 20 y 25 mg por semana. En otras realizaciones, el metotrexato se administra a 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 mg por semana. La leflunomida puede administrarse de 10 a 20 mg por vía oral diariamente. En ciertas realizaciones, la leflunomida puede administrarse a entre 10 y 12, 12 y 15, 15 y 17 y 18 y 20 mg al día. En otras realizaciones, la leflunomida se administra a 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 mg al día. La sulfasalazina puede administrarse de 1000 a 3000 mg por vía oral diariamente. En ciertas realizaciones, la sulfasalazina puede administrarse a entre 1000 y 1400, 1400 y 1800, 1800 y 2200, 2200 y 2600, y 2600 y 3000 mg al día. En otras realizaciones, la sulfasalazina se administra a 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o 3000 mg al día. La hidroxicloroquina puede administrarse de 200 a 400 mg por vía oral diariamente. En ciertas realizaciones, la hidroxicloroquina puede administrarse a entre

200 y 240, 240 y 280, 280 y 320, 320 y 360 y 360 y 400 al día. En otras realizaciones, la hidroxiclороquina puede administrarse a 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390 o 400 mg al día.

Administración terapéutica y formulaciones

- 5 Los métodos descritos en el presente documento comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-hIL-6R y un FARME a un paciente. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una dosis de anticuerpo anti-hIL-6R y un FARME que produce una mejoría detectable en uno o más síntomas asociados a la artritis reumatoide o que produce un efecto biológico (por ejemplo, una disminución en el nivel de un biomarcador particular) que se correlaciona con el (los) mecanismo(s) patológico(s) subyacente(s) que dan lugar a la afección o síntoma(s) de la artritis reumatoide. Por ejemplo, una dosis de anticuerpo anti-hIL-6R con uno o más FARME que producen una mejoría en cualquiera de los siguientes síntomas o afecciones se considera una "cantidad terapéuticamente eficaz": anemia por enfermedad crónica, fiebre, depresión, fatiga, nódulos reumatoides, vasculitis, neuropatía, escleritis, pericarditis, síndrome de Felty y/o destrucción de las articulaciones.
- 10
- 15 Una mejoría detectable también puede detectarse usando los criterios de clasificación de artritis reumatoide del Colegio Americano de Reumatismo (ACR). Por ejemplo, puede usarse una mejoría del 20 % (ACR20), 50 % (ACR50) o 70 % (ACR70) desde el nivel inicial para mostrar mejoría detectable.

- La puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28) puede usarse para mostrar mejoría detectable. DAS28 es una puntuación compuesta de recuento de articulaciones sensibles basado en 28 articulaciones, un recuento de articulaciones inflamadas basado en 28 articulaciones, una evaluación de salud general y un marcador de inflamación que puede evaluarse midiendo los niveles de proteína C reactiva (CRP). La respuesta a la enfermedad puede presentarse usando los criterios de respuesta de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR). Una buena respuesta por este criterio es una mejoría superior a 1,2 en la puntuación de DAS28 con una puntuación presente superior o igual a 3,2. Una respuesta moderada es una mejoría superior a 0,6 pero inferior o igual a 1,2 en la puntuación de DAS28 y una puntuación presente superior a 3,2. La no respuesta es una mejoría inferior a 0,6 en la puntuación de DAS28 y una puntuación presente superior a 5,1. La remisión de DAS28 es una puntuación DAS28 inferior a 2,6.
- 20
- 25

- Según los métodos descritos en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpo anti-hIL-6R que se administra al paciente variará dependiendo de la edad y el tamaño (por ejemplo, peso corporal o área superficial del cuerpo) del paciente, además de la vía de administración y otros factores muy conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. En ciertas realizaciones, la dosis de anticuerpo anti-hIL-6R administrada al paciente es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg. Por ejemplo, la presente divulgación incluye métodos en los que aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 185 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 195 mg, aproximadamente 200, aproximadamente 205 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 215 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 235 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 245 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 255 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 265 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 295 mg, aproximadamente 300, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, o más de anticuerpo anti-hIL-6R se administra al paciente por semana.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

- En una realización, el anticuerpo contra hIL-6R se administra a 100-150 mg por semana. Según la invención, el anticuerpo contra hIL-6R se administra a 100-200 mg durante cada dos semanas. En otras realizaciones de la divulgación, el anticuerpo contra hIL-6R se administra a aproximadamente 100 o aproximadamente 150 mg por semana. En otras realizaciones de la invención, el anticuerpo contra hIL-6R se administra a aproximadamente 100, 150 o 200 mg cada dos semanas.
- 55

- La cantidad de anticuerpo anti-hIL-6R que se administra al paciente puede expresarse en términos de miligramos de anticuerpo por kilogramo de peso corporal del paciente (es decir, mg/kg). Por ejemplo, los métodos desvelados en el presente documento incluyen administrar un anticuerpo anti-hIL-6R a un paciente a una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg, o aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente.
- 60

Los métodos desvelados en el presente documento incluyen administrar múltiples dosis de un anticuerpo anti-hIL-6R a un paciente durante un transcurso de tiempo especificado. Por ejemplo, el anticuerpo anti-hIL-6R puede administrarse aproximadamente 1 a 5 veces al día, aproximadamente 1 a 5 veces a la semana, aproximadamente 1 a 5 veces al mes o aproximadamente 1 a 5 veces al año. En ciertas realizaciones, los métodos de la invención incluyen administrar una primera dosis del anticuerpo anti-hIL-6R a un paciente en un primer momento de tiempo, seguido de administrar al menos una segunda dosis del anticuerpo anti-hIL-6R al paciente en un segundo momento de tiempo. La primera y segunda dosis, en ciertas realizaciones, puede contener la misma cantidad de anticuerpo anti-hIL-6R. Por ejemplo, la primera y segunda dosis pueden cada una contener aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg del anticuerpo. El tiempo entre la primera y segunda dosis puede ser de aproximadamente algunas horas a varias semanas. Por ejemplo, el segundo momento de tiempo (es decir, el momento cuando se administra la segunda dosis) puede ser de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 7 semanas después del primer momento de tiempo (es decir, el momento cuando se administra la primera dosis). Según ciertas realizaciones a modo de ejemplo, el segundo momento de tiempo puede ser aproximadamente 1 hora, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 14 semanas o más después del primer momento de tiempo. En ciertas realizaciones, el segundo momento de tiempo es aproximadamente 1 semana o aproximadamente 2 semanas. Pueden administrarse similarmente terceras dosis y posteriores durante todo el transcurso del tratamiento del paciente.

La solicitud describe métodos de uso de composiciones terapéuticas que comprenden anticuerpos anti-IL-6R o fragmentos de unión al antígeno de los mismos y uno o más FARME. Las composiciones terapéuticas se administrarán con vehículos adecuados, excipientes, y otros agentes que se incorporan en formulaciones para proporcionar transferencia mejorada, administración, tolerancia. Puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido para todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones Carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semi-sólidos y mezclas semi-sólidas que contienen Carbowax. Véase también Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

La dosis puede variar dependiendo de la edad y el peso de un sujeto que va a administrarse, enfermedad objetivo, condiciones, vía de administración. Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse administrar la composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, endocitosis mediada por receptor (véase, por ejemplo, Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Métodos de introducción incluyen, pero no se limitan a, vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición puede administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y puede administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local. El anticuerpo contra hIL-6R puede administrarse por vía subcutánea. El FARME puede administrarse por vía oral o por vía intramuscular.

La composición farmacéutica también puede administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer (1990) Science 249:1527-1533). En ciertas situaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlada, por ejemplo, con el uso de una bomba o materiales poliméricos. En otra realización, un sistema de liberación controlada puede colocarse en la proximidad del objetivo de la composición, así requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, inyección local, infusiones para goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse por métodos públicamente conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descrita anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio aceitoso convencionalmente usado para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones, existe, por ejemplo, solución salina fisiológica, una disolución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 moles) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio aceitoso se emplean, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada puede llenarse en una ampolla apropiada.

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas para uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas de dosificación en una dosis unitaria adecuada para ajustar una dosis de los principios activos. Tales formas

de dosificación en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc. La cantidad de FARME contenidos es generalmente aproximadamente 5 a 3000 mg por forma de dosificación en una dosis unitaria oral dependiendo del FARME específico usado. La cantidad del anticuerpo contra hIL-6R contenida es generalmente aproximadamente 100 a 200 mg por forma de dosificación subcutánea.

- 5 Según los métodos desvelados en el presente documento, el anticuerpo anti-hIL-6R (o formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo) puede administrarse al paciente usando cualquier dispositivo o mecanismo aceptable. Por ejemplo, la administración puede llevarse a cabo usando una jeringa y aguja o con un dispositivo de administración de pluma y/o autoinyector reutilizable. Los métodos de la presente invención incluyen el uso de numerosos dispositivos de administración de pluma y/o autoinyectores reutilizables que administran un anticuerpo anti-hIL-6R (o formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo). Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, RU), pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhagen, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Alemania), por nombrar algunos. Ejemplos de dispositivos de administración de pluma y/o autoinyectores desechables que tienen aplicación en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, pluma SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y KWIKPEN™ (Eli Lilly), autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), EPIPEN (Dey, L.P.) y pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park, IL), por nombrar algunos.

- El uso de un microinfusor para administrar un anticuerpo anti-hIL-6R (o formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo) a un paciente también se contempla en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "microinfusor" significa un dispositivo de administración subcutánea diseñado para administrar lentamente grandes volúmenes (por ejemplo, hasta aproximadamente 2,5 ml o más) de una formulación terapéutica durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30 o más minutos). Véanse, por ejemplo, los documentos U.S. 6.629.949; US 6.659.982; y Meehan et al., J. Controlled Release 46:107-116 (1996). Los microinfusores son particularmente útiles para la administración de grandes dosis de proteínas terapéuticas contenidas dentro de disoluciones de alta concentración (por ejemplo, aproximadamente 100, 125, 150, 175, 200 o más mg/ml) y/o viscosas.

30 *Terapias de combinación*

- La presente divulgación incluye métodos de tratamiento de artritis reumatoide que comprenden administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento un anticuerpo anti-hIL-6R en combinación con al menos un agente terapéutico adicional. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que pueden administrarse en combinación con un anticuerpo anti-hIL-6R en la práctica de los métodos como se desvela en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, FARME, y cualquier otro compuesto conocido para tratar, prevenir o mejorar la artritis reumatoide en un sujeto humano. Ejemplos no limitantes específicos de agentes terapéuticos adicionales que pueden administrarse en combinación con un anticuerpo anti-hIL-6R incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, sulfasalazina, hidroxiclороquina y leflunomida. En los presentes métodos, el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) puede(n) administrarse simultáneamente o secuencialmente con el anticuerpo anti-hIL-6R. Por ejemplo, para administración simultánea, puede prepararse una formulación farmacéutica que contiene tanto un anticuerpo anti-hIL-6R como al menos un agente terapéutico adicional. La cantidad de agente terapéutico adicional que se administra en combinación con el anticuerpo anti-hIL-6R puede ser fácilmente determinada usando métodos rutinarios conocidos y fácilmente disponibles en la materia.

La divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los siguientes:

- 45 Una composición que comprende entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 10-25 mg de metotrexato.
Una composición que comprende entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) y 10-25 mg de metotrexato.
Una composición que comprende entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 6-25 mg de metotrexato.
Una composición que comprende entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) y 6-25 mg de metotrexato.
Una composición que comprende entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 10-20 mg de leflunomida.
- 50 Una composición que comprende entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) y 10-20 mg de leflunomida.
Una composición que comprende entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 1000-3000 mg de sulfasalazina.
Una composición que comprende entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) y 1000-3000 mg de sulfasalazina.

Una composición que comprende entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 200-400 mg de hidroxicloroquina.

Una composición que comprende entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) y 200-400 mg de hidroxicloroquina.

- 5 La divulgación proporciona métodos de mejoría de los síntomas asociados a la artritis reumatoide que comprenden cualquiera de los siguientes:

Un método que comprende administrar entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 10-25 mg de metotrexato por semana a un sujeto en necesidad del mismo.

- 10 Un método que comprende administrar entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) cada dos semanas y 10-25 mg de metotrexato por semana a un sujeto en necesidad del mismo.

Un método que comprende administrar entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 6-25 mg de metotrexato por semana a un sujeto en necesidad del mismo.

Un método que comprende administrar entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) cada dos semanas y 6-25 mg de metotrexato por semana a un sujeto en necesidad del mismo.

- 15 Un método que comprende administrar entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) por semana y 10-20 mg de leflunomida al día a un sujeto en necesidad del mismo.

Un método que comprende administrar entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) cada dos semanas y 10-20 mg de leflunomida al día a un sujeto en necesidad del mismo.

- 20 Un método que comprende administrar entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) por semana y 1000-3000 mg de sulfasalazina al día a un sujeto en necesidad del mismo.

Un método que comprende administrar entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) cada dos semanas y 1000-3000 mg de sulfasalazina al día a un sujeto en necesidad del mismo.

Un método que comprende administrar entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) por semana y 200-400 mg de hidroxicloroquina al día a un sujeto en necesidad del mismo.

- 25 Un método que comprende administrar entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) cada dos semanas y 200-400 mg de hidroxicloroquina al día a un sujeto en necesidad del mismo.

Biomarcadores

- 30 La presente divulgación incluye métodos de tratamiento de artritis reumatoide administrando a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo humano o fragmento de unión al anticuerpo del mismo que se une específicamente a hIL-6R y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más FARME, en los que se modifica el nivel de uno o más biomarcadores asociados a AR en el paciente (por ejemplo, aumenta, disminuye, etc., según sea el caso) tras la administración. En un aspecto relacionado, se desvelan métodos de disminución de un biomarcador asociado a AR en un paciente administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo humano o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a hIL-6R y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más FARME.

- 40 Ejemplos de biomarcadores asociados a AR incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), amiloide A del suero (SAA), tasa de sedimentación eritrocítica (ESR), hepcidina en suero, interleucina-6 (IL-6) y hemoglobina (Hb). Como será apreciado por un experto habitual en la materia, un aumento o disminución en un biomarcador asociado a AR puede determinarse comparando el nivel del biomarcador medido en el paciente en un momento de tiempo definido después de la administración del anticuerpo anti-IL-6R con el nivel del biomarcador medido en el paciente antes de la administración (es decir, la "medición inicial"). El momento de tiempo definido en el que el biomarcador puede medirse puede ser, por ejemplo, aproximadamente 4 horas, 8 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 15 días, 20 días, 35 días, 40 días o más después de la administración del anticuerpo anti-hIL-6R.

- 45 Según ciertas realizaciones, un paciente puede presentar una disminución en el nivel de uno o más de hsCRP, SAA, ESR y/o hepcidina tras la administración de un anticuerpo anti-hIL-6R al paciente. Por ejemplo, en aproximadamente la semana 12 tras la administración semanal de anticuerpo anti-hIL-6R y uno o más FARME, el paciente puede presentar uno o más de los siguientes: (i) una disminución en hsCRP de aproximadamente el 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más; (ii) una disminución en SAA de aproximadamente el 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más; (iii) una disminución en ESR de aproximadamente el 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 % o más; y/o (iv) una disminución en hepcidina de aproximadamente el 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % o más.

Según ciertas otras realizaciones, un paciente puede presentar un aumento en el nivel de uno o más de Hb o IL-6 tras la administración de un anticuerpo anti-hIL-6R y uno o más FARME al paciente. Por ejemplo, en aproximadamente la semana 12 tras la administración semanal de anticuerpo anti-hIL-6R y uno o más FARME, el paciente puede presentar uno o más de los siguientes: (v) un aumento en Hb de aproximadamente el 0,5 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 % o más; y/o (vi) un aumento en IL-6 de aproximadamente el 100 %, 150 %, 200 %, 250 %, 300 %, 350 %, 400 %, 450 %, 500 %, 550 %, 600 %, 650 %, 700 %, 750 %, 800 % o más.

La presente divulgación incluye métodos de determinación de si un sujeto es un paciente adecuado para el que sería beneficiosa la administración de un anticuerpo anti-hIL-6R. Por ejemplo, si un individuo, antes de recibir un anticuerpo anti-hIL-6R y/o uno o más FARME, presenta un nivel de un biomarcador asociado a AR que significa el estado de enfermedad, el individuo es, por tanto, identificado como un paciente adecuado para el que sería beneficiosa la administración de un anticuerpo anti-hIL-6R. Según ciertas realizaciones a modo de ejemplo, un individuo puede identificarse como un buen candidato para terapia anti-hIL-6R/FARME si el individuo presenta uno o más de los siguientes: (i) un nivel de hsCRP superior a aproximadamente 4 mg/l (por ejemplo, aproximadamente 4,5 mg/l, aproximadamente 5,0 mg/l, aproximadamente 5,5 mg/l, aproximadamente 6,0 mg/l, aproximadamente 7,0 mg/l, aproximadamente 10,0 mg/l, aproximadamente 15,0 mg/l, aproximadamente 20,0 mg/l, o más); (ii) un nivel de SAA superior a aproximadamente 3800 ng/ml (por ejemplo, aproximadamente 4000 ng/ml, 4500 ng/ml, aproximadamente 5000 ng/ml, aproximadamente 5500 ng/ml, aproximadamente 6000 ng/ml, aproximadamente 10.000 ng/ml, aproximadamente 20.000 ng/ml, aproximadamente 25.000 ng/ml, aproximadamente 30.000 ng/ml, aproximadamente 35.000 ng/ml, aproximadamente 40.000 ng/ml, aproximadamente 45.000 ng/ml, o más); (iii) una ESR superior a aproximadamente 15 mm/h (por ejemplo, aproximadamente 16 mm/h, aproximadamente 17 mm/h, aproximadamente 18 mm/h, aproximadamente 19 mm/h, aproximadamente 20 mm/h, aproximadamente 21 mm/h, aproximadamente 22 mm/h, aproximadamente 25 mm/h, aproximadamente 30 mm/h, aproximadamente 35 mm/h, aproximadamente 40 mm/h, aproximadamente 45 mm/h, aproximadamente 50 mm/h, o más); y/o (iv) un nivel de hepcidina superior a aproximadamente 60 ng/ml (por ejemplo, aproximadamente 62 ng/ml, aproximadamente 64 ng/ml, aproximadamente 68 ng/ml, aproximadamente 70 ng/ml, aproximadamente 72 ng/ml, aproximadamente 74 ng/ml, aproximadamente 76 ng/ml, aproximadamente 78 ng/ml, aproximadamente 80 ng/ml, aproximadamente 82 ng/ml, aproximadamente 84 ng/ml, aproximadamente 85 ng/ml, aproximadamente 90 ng/ml, aproximadamente 95 ng/ml, aproximadamente 100 ng/ml, aproximadamente 105 ng/ml, o más). Pueden usarse criterios adicionales, tales como otros indicadores clínicos de AR, en combinación con cualquiera de los anteriores biomarcadores asociados a AR para identificar un individuo como un candidato adecuado para terapia anti-hIL-6R.

Población de pacientes

En ciertas realizaciones, los métodos y composiciones descritos en el presente documento se administran a poblaciones de pacientes específicas. Estas poblaciones incluyen pacientes que han sido previamente tratados para artritis reumatoide con pautas de tratamiento distintas de la combinación de un anticuerpo anti-hIL-6R y uno o más FARME. Estas pautas de tratamiento incluyen terapia anti-TNF- α , por ejemplo, pautas de tratamiento anti-TNF- α biológicas. Anti-antagonistas de TNF- α biológicos incluyen etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol. Estas pautas de tratamiento también incluyen terapia con FARME en ausencia de anticuerpo anti-hIL-6R.

Los FARME usados en esta terapia incluyen metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina y leflunomida. Los FARME pueden administrarse solos o en combinación con otra terapia que no es un anticuerpo anti-hIL-6R. En una realización específica, la pauta de tratamiento previa fue metotrexato. En otra realización, el tratamiento con metotrexato se mantiene en paciente tratados con un anticuerpo anti-hIL-6R. En ciertas realizaciones, el paciente ha sido previamente administrado con terapias tanto anti-TNF- α como con FARME. Las terapias pueden realizarse secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente. En ciertas realizaciones, estas terapias han sido recibidas por el paciente en el plazo de 2 años antes de recibir la combinación de un anticuerpo anti-hIL-6R y uno o más FARME. En otras realizaciones, estas terapias han sido recibidas en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 años antes de recibir la combinación de un anticuerpo anti-hIL-6R y uno o más FARME.

En ciertas realizaciones, los métodos y composiciones descritos en el presente documento se administran a poblaciones de pacientes específicas que han recibido uno o más de una pauta de tratamiento descrita anteriormente en la que estos tratamientos no han sido eficaces. Como se usa en el presente documento, un tratamiento no ha sido eficaz cuando una dosis de anti-TNF- α y un FARME no producen una mejoría detectable en uno o más síntomas asociados a la artritis reumatoide o no producen un efecto biológico (por ejemplo, una disminución en el nivel de un biomarcador particular) que se correlaciona con el (los) mecanismo(s) patológico(s) subyacente(s) que dan lugar a la afección o síntoma(s) de la artritis reumatoide.

En otro ejemplo, un tratamiento no ha sido eficaz cuando una dosis de anti-TNF- α no produce una mejoría detectable en uno o más síntomas asociados a la artritis reumatoide o no produce un efecto biológico (por ejemplo, una disminución en el nivel de un biomarcador particular) que se correlaciona con el (los) mecanismo(s) patológico(s) subyacente(s) que dan lugar a la afección o síntoma(s).

En otro ejemplo, un tratamiento no ha sido eficaz cuando una dosis de anticuerpo anti-hIL-6R y un FARME que no produce una mejoría detectable en uno o más síntomas asociados a la artritis reumatoide o que no produce un efecto biológico que se correlaciona con el (los) mecanismo(s) patológico(s) subyacente(s) que dan lugar a la afección o síntoma(s) de la artritis reumatoide.

- 5 En ciertas realizaciones, se administra sarilumab a un paciente que ha sido previamente ineficazmente tratado con un FARME. Como se usa en el presente documento, un tratamiento con un FARME no ha sido eficaz cuando un paciente todavía presenta una "enfermedad activa" después del tratamiento. Los pacientes presentan una enfermedad activa cuando presentan al menos 8 de 68 articulaciones sensibles y 6 de 66 articulaciones inflamadas, y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) >10 mg/l (>1,0 mg/dl). En una realización específica, los
10 pacientes han sido previamente ineficazmente tratados con MTX. En tal ejemplo, los pacientes pueden haber recibido tratamiento continuo con MTX 10 a 25 mg/semana (o por requisitos de etiquetado local si el intervalo de dosis se diferencia) durante al menos 12 semanas y en un dosis estable de MTX durante un mínimo de 8 semanas y todavía presentan una AR de moderada a gravemente activa, definida como: (i) al menos 8 de 68 articulaciones sensibles y 6 de 66 articulaciones inflamadas, y (ii) proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) >10 mg/l
15 (>1,0 mg/dl).

Por ejemplo, un tratamiento que no produce una mejoría en ninguno de los siguientes síntomas o afecciones se considera ineficaz: anemia por enfermedad crónica, fiebre, depresión, fatiga, nódulos reumatoides, vasculitis, neuropatía, escleritis, pericarditis, síndrome de Felty y/o destrucción de articulaciones.

- 20 Una mejoría detectable también puede detectarse usando los criterios de clasificación de la artritis reumatoide del Colegio Americano de Reumatismo (ACR). Por ejemplo, puede usarse una mejoría del 20 % (ACR20), 50 % (ACR50) o 70 % (ACR70) desde el nivel inicial para mostrar mejoría detectable.

- La puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28) puede usarse para mostrar mejoría detectable. DAS28 es una puntuación compuesta de recuento de articulaciones sensibles basado en 28 articulaciones, un recuento de articulaciones inflamadas basado en 28 articulaciones, una evaluación de salud general y un marcador de inflamación que puede evaluarse midiendo los niveles de proteína C reactiva (CRP). La respuesta a la enfermedad
25 puede presentarse usando los criterios de respuesta de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR). Una buena respuesta por este criterio es una mejoría superior a 1,2 en la puntuación de DAS28 con una puntuación presente superior o igual a 3,2. Una respuesta moderada es una mejoría superior a 0,6 pero inferior o igual a 1,2 en la puntuación de DAS28 y una puntuación presente superior a 3,2. La no respuesta es una mejoría inferior a 0,6 en la
30 puntuación de DAS28 y una puntuación presente superior a 5,1. La remisión de DAS28 es una puntuación DAS28 inferior a 2,6. Una mejoría detectable también puede ser mostrada midiendo una mejoría en cualquiera de los componentes de la puntuación de DAS28.

EJEMPLOS

- 35 **Ejemplo 1. La combinación de sarilumab y metotrexato es eficaz en el tratamiento de artritis reumatoide en pacientes donde el tratamiento con metotrexato es ineficaz.**

- Se realizó un estudio aleatorizado controlado por placebo de doble ciego mundial en pacientes con artritis reumatoide con una respuesta inadecuada a metotrexato (MTX). Los pacientes que se incluyeron en el estudio tenían los siguientes criterios. Los pacientes necesitaron tener enfermedad activa definida como: al menos 6 de 66 articulaciones inflamadas y 8 de 68 articulaciones sensibles y; hs-CRP > 6 mg/l. Los pacientes también necesitaron
40 haber tenido tratamiento continuo con metotrexato (MTX) - 10 a 25 mg/semana (o 6 a 25 mg/semana) para pacientes dentro de la región Asia-Pacífico durante 12 semanas.

- El estudio incluye dos partes. La primera parte (Parte A) del estudio fue un parte de búsqueda de dosis de 6 brazos de 12 semanas prevista para seleccionar las dos pautas de dosis basándose en la eficacia (reducción en los signos y síntomas) y seguridad. La segunda parte (Parte B) del estudio es un parte de 52 semanas para confirmar la
45 eficacia y seguridad de estas dos pautas de dosis seleccionadas en la reducción en los signos y síntomas, inhibición de la progresión del daño estructural, mejoría en la función física e inducción de respuesta clínica importante.

- La naturaleza del diseño operativamente continua de este estudio reside en el hecho de que la Parte B está empezando para probar pacientes justo después de que el último paciente se aleatorizara en la Parte A sin esperar la selección de dosis basándose en sus resultados. Así, los pacientes de la parte B pertenecen a 2 cohortes distintas
50 según el momento de su enrolamiento:

- La cohorte 1 de pacientes se aleatorizó antes de la selección de dosis: estos pacientes se aleatorizan en seis brazos (como los de la Parte A). Después de la selección de dosis, los pacientes aleatorizados en las dos dosis seleccionadas y las pautas de placebo continúan en el ensayo de 52 semanas, pero aquellos aleatorizados en los otros tres brazos son retirados del presente estudio, pero se les propone que se unan a una extensión de
55 etiqueta abierta (véase LTS11210).

Cohorte 2 de pacientes aleatorizados después de la selección de dosis: estos pacientes se aleatorizan en tres brazos, los dos seleccionados y placebo.

Parte A

Los pacientes se evaluaron en una visita de selección para la confirmación del diagnóstico, actividad de la enfermedad, elegibilidad para el estudio y verificación de la terapia concomitante. Se realizaron examen completo y pruebas de laboratorio que incluyen hematología, perfil de química, perfil de lípidos, enzimas hepáticas y reactantes de la fase aguda, HbA1c, hepatitis B y C y prueba de embarazo en suero para las mujeres en edad de procrear. También se realizó una evaluación ECG. Se realizaron una prueba de PPD y QuantiFERON para excluir cualquier tuberculosis, además de una radiografía del tórax (si no está disponible una radiografía negativa documentada realizada en los últimos 3 meses).

Después de la confirmación de la elegibilidad, los pacientes se aleatorizaron de una manera equilibrada, en este tratamiento del estudio de 12 semanas controlado por placebo de grupos paralelos de doble ciego multicéntrico internacional de seis brazos de SAR153191 o placebo administrado por vía subcutánea semanalmente con co-terapia de MTX. Las dosis se muestran en la Figura 1.

Se administró metotrexato a cada paciente como había sido antes el estudio. Esto fue a 10 a 25 mg/semana, o 6 a 25 mg/semana para pacientes dentro de la región Asia-Pacífico; Taiwán, Corea del Sur, Malasia, Filipinas, Tailandia e India.

Durante la primera visita, se les recordó a los pacientes la lista de medicaciones prohibidas, y que debían seguir tomando MTX a su dosis estable actual hasta el final del estudio con ácido fólico según la recomendación local para prevenir la toxicidad de MTX. Los pacientes fueron instruidos para preparar y auto-administrarse IMP y se les recordó ponerse la inyección estrictamente separada 7 días. En los momentos de tiempo de dosis que se producen fuera de las visitas del sitio, se inyectó SAR153191 el propio paciente, un cuidador profesional formado o una persona cualificada formada.

Los pacientes tuvieron seis visitas adicionales en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12. Se evaluaron la evaluación de eficacia y la prueba de laboratorio que incluye hematología, perfil de química, perfil de lípidos, enzimas hepáticas y reactantes de fase aguda durante todo el estudio para permitir el cálculo de las principales puntuaciones de eficacia, y seguimiento de aspectos de seguridad. En la visita de aleatorización y en la Semana 2, 4, 8 y 12, se realizó un examen completo de articulaciones para recuento de articulaciones sensibles y recuento de articulaciones inflamadas por un asesor independiente de los datos del investigador y del paciente, con el fin de calcular la puntuación ACR (criterio primario de valoración). Con el fin de mantener el cegado, el investigador, el patrocinador y el paciente serán cegados a CRP y los niveles de IL6 en suero durante el estudio.

Se realizó una estrecha monitorización de los acontecimientos adversos que incluyen posibles infecciones evaluadas en parte monitorizando de temperatura corporal en cada visita. La presencia de tuberculosis se comprobó mediante evaluación específica del paciente (comprobación de cualquier signo o síntoma, o contacto con TB activa). Se probaron anomalías neurológicas (historia y examen físico) o diátesis autoinmunitaria (ANA, anticuerpos contra ADN-bc) en el nivel inicial y al final de la visita de tratamiento.

Se tomaron muestras específicas de sangre y de orina durante el estudio para probar posibles biomarcadores que podrían ser predictivos de la respuesta de la enfermedad o acontecimientos adversos. Éstas incluyen una única muestra para ADN (después de que el paciente haya firmado un consentimiento informado específico) y varias muestras obtenidas secuencialmente durante todo el estudio para el perfilado de expresión de ARN y análisis de biomarcadores de proteínas. También se recogieron muestras en momentos de tiempo apropiados para parámetros farmacocinéticos y anticuerpo contra SAR153191.

Los pacientes retirados prematuramente se evaluaron al final de la visita de tratamiento con evaluación clínica y de laboratorio completa. Se consideraron como no respondedores con respecto a la puntuación de ACR.

Al final de la visita de tratamiento, todos los pacientes fueron programados para completar una visita de seguimiento posterior al tratamiento. Los pacientes que habían completado el periodo de tratamiento fueron propuestos para entrar en un estudio de extensión de seguridad a largo de plazo de etiqueta abierta con SAR153191.

Resultados

Pacientes humanos tratados con sarilumab (REGN88/SAR153191) en combinación con el tratamiento para AR estándar, metotrexato (MTX), alcanzaron una mejoría significativa y clínicamente importante en los signos y síntomas de artritis reumatoide (AR) de moderada a grave en comparación con pacientes tratados con MTX solo. Se realizó el estudio controlado por placebo de doble ciego de múltiple brazos multinacional de búsqueda de dosis de 306 pacientes que comparó cinco pautas de dosis diferentes de sarilumab en combinación con MTX con placebo más MTX. El criterio de valoración primario del estudio fue la proporción de pacientes que alcanzaron al menos una mejoría del 20 % en los síntomas de AR (ACR20) después de 12 semanas.

Se observó una respuesta a dosis en pacientes que recibieron sarilumab en combinación con MTX. Se observó una respuesta de ACR20 después de 12 semanas en el 49,0 % de los pacientes que recibieron la dosis de sarilumab más baja y el 72,0 % de los pacientes que recibieron la pauta de dosis más alta en comparación con el 46,2 % de los

pacientes que recibieron placebo y MTX ($p=0,02$, corregido para la multiplicidad, para el régimen de dosis de sarilumab más alto) (Figura 2). Los acontecimientos adversos más comunes ($>5\%$) informados más frecuentemente en los brazos de tratamiento activos incluyeron infecciones (no graves), neutropenia y anomalías de la prueba de la función hepática. Los tipos y frecuencias de acontecimientos adversos estuvieron de acuerdo con aquellos previamente informados con la inhibición de IL-6. La incidencia de acontecimientos adversos graves entre los cinco grupos de tratamiento con sarilumab y el grupo de placebo fue comparable.

Sarilumab también demostró beneficio significativo en comparación con placebo en los criterios secundarios de valoración, que incluyen puntuaciones de ACR 50, ACR 70 y DAS 28, mediciones adicionales de actividad clínica usada en ensayos de AR. Más específicamente:

- Se observó una respuesta de ACR50 después de 12 semanas en el 22 % de los pacientes que recibieron la pauta de dosis de sarilumab más baja y el 30 % de los pacientes que recibieron la pauta de dosis más alta en comparación con el 15 % de los pacientes que recibieron placebo y MTX (Figura 3)
- ACR70 también fue significativamente más alta en el grupo de 200 mg q2w frente a placebo. Se observó una respuesta de ACR70 después de 12 semanas en el 16 % de los pacientes que recibieron la pauta de dosis más alta en comparación con el 2 % de los pacientes que recibieron placebo y MTX (Figura 3).

Estos resultados proporcionan evidencia de que el bloqueo de IL-6R con sarilumab representa una terapia de investigación antiinflamatoria nueva prometedora para reducir los síntomas de enfermedad de AR.

Parte B

Los pacientes se evaluarán en una visita de selección para la confirmación del diagnóstico y actividad de la enfermedad, elegibilidad para el estudio y verificación de la terapia concomitante. El investigador comprobará que el paciente sea o bien anticuerpo anti-péptido citrulinado cíclico (CCP) positivo o factor reumatoide (RF) positivo o que él / ella tenga una erosión ósea confirmada en una radiografía. Si fuera necesario, para pacientes que son ambos CCP y RF negativos y no tienen radiografía, se realizará una radiografía de cribado centralmente revisada y se considerará también como la evaluación radiográfica inicial para el estudio.

Cohorte 1: Pacientes aleatorizados antes de la selección de dosis

El reclutamiento para el estudio de extensión de seguridad a largo plazo empezará justo después de que el último paciente haya sido aleatorizado en la Parte A. Después de la confirmación de elegibilidad, los pacientes se aleatorizarán, de una manera equilibrada estratificada por el uso de biológicos previo y por regiones, en un tratamiento de estudio controlado por placebo de grupos paralelos de doble ciego multicéntrico internacional de 6 brazos de SAR153191 (pautas de 5 dosis activas) o placebo administrado por vía subcutánea semanalmente con co-terapia de MTX.

Al principio de cada visita del paciente para los pacientes de la Cohorte 1, el investigador comprobará mediante la lista de IVRS que el paciente sea todavía "elegible" para el estudio, es decir, que el paciente no debe ser retirado debido a la aleatorización en un brazo no seleccionado. De hecho, cuando las pautas de dosis esenciales están seleccionadas de la Parte A, solo pacientes aleatorizados en los brazos correspondientes o placebo se considerarán todavía elegibles para el estudio y continuarán en el estudio durante un total de 52 semanas. Los otros pacientes (aleatorizados en las pautas de dosis no seleccionadas) ya no se considerarán elegibles por IVRS. El investigador propondrá que estos pacientes participen en un estudio de extensión abierta con SAR153191 a la pauta de dosis más alta disponible en el momento en el que se enrola el paciente.

La aleatorización inicial seguirá cegada para todos los pacientes.

Cohorte 2: Pacientes aleatorizados después de la selección de dosis - Parte esencial.

En el día 1, después de la confirmación de elegibilidad, los pacientes se aleatorizarán, de una manera equilibrada estratificada por el uso biológico previo y por regiones, en un estudio controlado por placebo de grupo paralelos de doble ciego multicéntrico internacional de 3 brazos de SAR153191 (pautas de 2 dosis esenciales) o placebo administrado por vía subcutánea con co-terapia de MTX.

Ambas cohortes:

En cualquier cohorte, los pacientes se evaluarán en la Semana 2, en la Semana 4, y cada 4 semanas hasta la Semana 28 y luego cada 8 semanas hasta la Semana 52 para evaluaciones de eficacia y seguridad y pruebas de laboratorio.

Los mismos procedimientos como se describen en la Parte A se aplicarán en la Parte B. Además, se realizará una evaluación radiológica de las manos y las articulaciones de los pies en el nivel inicial, Semana 24 y Semana 52. Las radiografías desidentificadas de cualquier información de paciente serán enviadas a evaluadores centrales para el cálculo de la puntuación de Sharp (un sistema de puntuación específico de destrucción de articulaciones). También se añadirán evaluaciones económicas de salud tales como SF-36.

A partir de la Semana 16, los pacientes con falta de eficacia definida como menos de una mejoría del 20 % desde el nivel inicial en cualquiera del recuento de las articulaciones inflamadas (SJC) o recuento de articulaciones sensibles (TJC) durante 2 visitas consecutivas, o cualquier otra clara ausencia de eficacia basada en el criterio del investigador, serán propuestos para ser rescatados con la dosis más alta posible de SAR153191 de etiqueta abierta en el momento de la transferencia en el brazo de tratamiento de rescate, y continuarán en el estudio según su programa de visitas planeadas. Las muestras de sangre para análisis de laboratorio serán tomadas dos semanas después del cambio para fines de seguridad. Se considerarán no respondedores para el criterio primario de valoración (ACR20). Estos pacientes permanecerán en el estudio y continuarán todas las visitas.

En países seleccionados, los pacientes que cumplen la falta de los criterios de eficacia en la Visita 7 / Semana 16 de tratamiento de la Parte B, o a partir de aquí, serán permanentemente retirados del tratamiento, y no serán elegibles para participar en el brazo de rescate de tratamiento abierto. En su lugar, los pacientes tendrán una visita de seguimiento para evaluar la seguridad 6 semanas después de la visita de fin de tratamiento.

Para cualquier paciente que se retire prematuramente o que sea prematuramente rescatado con SAR153191 abierta, se realizará una exploración radiológica adicional en el momento de la retirada o rescate, a menos que se haya realizado una exploración radiológica del estudio en el plazo de los 3 meses precedentes (debe considerarse una ventana de 3 meses entre 2 evaluaciones radiológicas para evitar exposición radiológica excesiva).

Los pacientes que completen la Parte B (incluyendo aquellos en el brazo de rescate de etiqueta abierta) serán propuestos para ser enrolados en un estudio de extensión de etiqueta abierta a la máxima pauta de dosis máximo en el momento del enrolamiento. Todos los pacientes serán programados para completar la visita de seguimiento post-tratamiento. Si el paciente está de acuerdo con entrar en el estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta de SAR153191, y se confirma que es elegible, la visita de seguimiento post-tratamiento no será completada.

Ejemplo 2. La combinación de sarilumab y FARME son eficaces en el tratamiento de artritis reumatoide en pacientes donde el antagonista de TNF- α y el tratamiento con metotrexato son ineficaces.

Se realizó un estudio aleatorizado controlado por placebo de doble ciego mundial en pacientes con artritis reumatoide con una respuesta inadecuada a metotrexato (MTX) y al menos un antagonista de TNF- α . Los pacientes que se incluyeron en el estudio tuvieron los siguientes criterios. Los pacientes tuvieron, en opinión del investigador, una respuesta inadecuada a al menos un antagonista de TNF- α , después de estar tratándose durante al menos 3 meses en los últimos 2 años, o pacientes que son intolerantes a al menos 1 antagonista de TNF- α , produciendo la interrupción. Los antagonistas de TNF- α incluyeron etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y/o certolizumab pegol. Los pacientes necesitaron tener enfermedad activa definida como: al menos 6 de 66 articulaciones inflamadas y 8 de 68 articulaciones sensibles y; hs-CRP ≥ 8 mg/l. Los pacientes también necesitaron haber tenido tratamiento continuo con uno o una combinación de FARME durante al menos 12 semanas antes del nivel inicial y en una dosis estable(s) durante al menos 6 semanas antes de la selección. Estos FARME incluyeron metotrexato (MTX) - 10 a 25 mg/semana (o 6 a 25 mg/semana para pacientes dentro de la región Asia-Pacífico; leflunomida (LEF) - 10 a 20 mg diariamente; sulfasalazina (SSZ) - 1000 a 3000 mg diariamente; o hidroxicloroquina (HCQ) - 200 a 400 mg diariamente.

Tabla 1 - Grupos y formas para tanto el medicamento en fase investigación como el medicamento no en fase de investigación

Grupo	Tratamiento	Sarilumab 150 mg	Sarilumab 200 mg	Placebo	Medicación de base como monoterapia o en combinación
I	BT + sarilumab cada 2 semanas (q2w)	1 inyección SC		--	Que incluye: - Metotrexato - 10 a 25 mg/semana (o 6 a 25 mg/semana para pacientes dentro de la región Asia-Pacífico) con suplemento de ácido fólico / folínico - Leflunomida - 10 a 20 mg diariamente - Sulfasalazina - 1000 a 3000 mg diariamente - Hidroxicloroquina - 200 a 400 mg diariamente
II	BT + sarilumab q2w	--	1 inyección SC	--	Misma que antes

Grupo	Tratamiento	Sarilumab 150 mg	Sarilumab 200 mg	Placebo	Medicación de base como monoterapia o en combinación
III	BT + placebo q2w	--	--	1 inyección SC	Misma que antes
A partir de la Semana 12, los pacientes con ausencia de eficacia definida como menos del 20 % de mejoría desde el nivel inicial en tanto el recuento de articulaciones inflamadas como el recuento de articulaciones sensibles durante 2 visitas consecutivas serán propuestos para ser rescatados con sarilumab de etiqueta abierta a la dosis más alta en el ensayo. Estos pacientes continuarán el ensayo según el programa de visitas. BT = terapia de base; q2w = cada dos semanas; SC = subcutánea					

La administración subcutánea se producirá en el abdomen o el muslo. Cada dosis será auto-administrada (siempre que sea posible), en una única inyección. Los sitios de inyección SC pueden ser alternados entre los 4 cuadrantes del abdomen (excepto el ombligo o el área de la cintura) o el muslo (frontal y lateral).

- 5 Los pacientes y/o sus cuidadores no profesionales serán instruidos para preparar y administrar IMP al comienzo del periodo de tratamiento de doble ciego. Este entrenamiento debe ser documentado en el archivo del estudio del paciente. El coordinador del estudio o representante puede administrar la primera inyección que comprende la dosis inicial como parte del procedimiento de entrenamiento en el día 1 (Visita 2). En los días cuando el paciente tiene una visita de estudio, el IMP se administrará siguiendo los procedimientos clínicos y extracción de sangre. Para dosis no dadas en el sitio del estudio, se proporcionarán diarios para registrar la información referente a estas inyecciones; estos diarios serán mantenidos como datos fuente en el archivo del estudio del paciente. Si el paciente es incapaz o reticente a administrarse el IMP, debe llegarse a un acuerdo para que el personal formado del sitio y/o cuidador administre el IMP para la dosis que no está programado que sean administrados en el sitio del estudio.

- 10 Si la visita de estudio no se realiza en el sitio como se programó, la dosis se administrará por el paciente y/o su(s) cuidador(es) como se programó.

El tratamiento durará durante 24 semanas. A partir de la Semana 12, los pacientes con falta de eficacia definida como menos del 20 % de mejoría desde el nivel inicial en tanto SJC como TJC durante 2 visitas consecutivas serán propuestos para ser rescatados con sarilumab de etiqueta abierta a la dosis más alta en el ensayo. Estos pacientes continuarán en el ensayo según el programa de visitas.

- 20 En este estudio, se administra sarilumab, además de terapia con FARME, considerada como una terapia de base. Todos los pacientes deben continuar recibiendo tratamiento continuo con uno o una combinación de FARME(s) no biológico(s) como terapia de base durante al menos 12 semanas antes del nivel de referencia y en una dosis estable(s) durante al menos 6 semanas antes de la selección:

- 25 • metotrexato (MTX) - 10 a 25 mg/semana (o 6 a 25 mg/semana para pacientes dentro de la región Asia-Pacífico) con suplemento con ácido fólico / folínico
- leflunomida (LEF) - 10 a 20 mg diariamente
- sulfasalazina (SSZ) - 1000 a 3000 mg diariamente
- hidroxiquina (HCQ) - 200 a 400 mg diariamente

- 30 Cada dosis de FARME será registrada durante todo el estudio en el cuaderno de recogida de datos. En cualquier momento, la dosis de FARME puede reducirse por motivos de seguridad o tolerabilidad. Cualquier cambio en la dosis y la fecha de comienzo de la nueva dosis debe registrarse en el e-CRF en cada visita. El (Los) FARME(s) no serán dispensados o suministrados por el patrocinador como un IMP.

- 35 Todos los pacientes que toman MTX recibirán ácido fólico / folínico según recomendación local en el país donde se realiza el estudio. La dosis, vía y programa de administración de ácido fólico / folínico se registrará con medicaciones concomitantes.

Se proporcionarán sarilumab y placebo equivalente en jeringas precargadas de vidrio idénticamente equivalentes. Cada jeringa precargada contiene 1,14 ml de sarilumab (SAR153191) o disolución de placebo equivalente.

- 40 Se generará una lista de números de kit de tratamiento. Se generará una lista de aleatorización por el sistema de respuesta de voz interactivo (IVRS). Se cargarán tanto la lista del kit de aleatorización como de tratamiento en el IVRS.

Los números de kit de tratamiento serán obtenidos por el investigador en el momento de la aleatorización del paciente y posteriores visitas programadas del paciente mediante IVRS que estarán disponibles 24 horas al día.

Según el diseño de doble ciego, los investigadores seguirán cegados al tratamiento del estudio y no tendrán acceso a la aleatorización (códigos de tratamiento), excepto en las circunstancias descritas en la Sección 8.7.

Los pacientes se aleatorizarán a uno de los brazos de tratamiento mediante un sistema de aleatorización centralizado usando un IVRS. Un paciente se considerará aleatorizado cuando el número de tratamiento haya sido proporcionado por el IVRS.

En la visita de cribado, Visita 1, el coordinador del sitio se pondrá en contacto con el IVRS para obtener un número de paciente para cada paciente que da el consentimiento informado. Cada paciente será asignado a un número de paciente asociado al centro y asignado en orden cronológico en cada centro.

La asignación de tratamiento será asignada al paciente según la lista de aleatorización central mediante el IVRS estratificado por región y número de anti-TNF previos (1 frente a > 1). En la Visita 2 (Día 1), después de confirmar que el paciente es elegible para entrada en el periodo de tratamiento, el coordinador del sitio se pondrá en contacto con el IVRS con el fin de recibir el primer kit de asignación de tratamiento (números de kit). Los pacientes serán aleatorizados para recibir uno cualquiera de los 2 brazos de tratamiento de sarilumab o su placebo equivalente. La relación de aleatorización es 1:1:1 (sarilumab 150 mg : sarilumab 200 mg : placebo equivalente). En las visitas de dispensación posteriores durante el periodo de tratamiento, el coordinador del sitio llamará al IVRS para obtener la posterior asignación de kits de tratamiento. Se enviará un fax /e-mail de confirmación al sitio después de cada asignación.

Un paciente aleatorizado se define como un paciente que está registrado y asignado a número de aleatorización del IVRS, como se documentó del archivo de registro de IVRS. El IMP también se registrará y seguirá en las formas de inventario de IMP del centro.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> SANOFI Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

<130> US2011-131

<160> 3

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 358

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(358)

<223> dominio extracelular de IL-6R humano

<400> 1

ES 2 660 112 T3

Met	Val	Ala	Val	Gly	Cys	Ala	Leu	Leu	Ala	Ala	Leu	Leu	Ala	Ala	Pro	1	5	10	15
Gly	Ala	Ala	Leu	Ala	Pro	Arg	Arg	Cys	Pro	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Arg	20	25	30	
Gly	Val	Leu	Thr	Ser	Leu	Pro	Gly	Asp	Ser	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Pro	35	40	45	
Gly	Val	Glu	Pro	Glu	Asp	Asn	Ala	Thr	Val	His	Trp	Val	Leu	Arg	Lys	50	55	60	
Pro	Ala	Ala	Gly	Ser	His	Pro	Ser	Arg	Trp	Ala	Gly	Met	Gly	Arg	Arg	65	70	75	80
Leu	Leu	Leu	Arg	Ser	Val	Gln	Leu	His	Asp	Ser	Gly	Asn	Tyr	Ser	Cys	85	90	95	
Tyr	Arg	Ala	Gly	Arg	Pro	Ala	Gly	Thr	Val	His	Leu	Leu	Val	Asp	Val	100	105	110	
Pro	Pro	Glu	Glu	Pro	Gln	Leu	Ser	Cys	Phe	Arg	Lys	Ser	Pro	Leu	Ser	115	120	125	
Asn	Val	Val	Cys	Glu	Trp	Gly	Pro	Arg	Ser	Thr	Pro	Ser	Leu	Thr	Thr	130	135	140	

ES 2 660 112 T3

Lys Ala Val Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp
 145 150 155 160
 Phe Gln Glu Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys
 165 170 175
 Gln Leu Ala Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met
 180 185 190
 Cys Val Ala Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe
 195 200 205
 Gln Gly Cys Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val
 210 215 220
 Thr Ala Val Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp
 225 230 235 240
 Pro His Ser Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg
 245 250 255
 Tyr Arg Ala Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp
 260 265 270
 Leu Gln His His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His
 275 280 285
 Val Val Gln Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser
 290 295 300
 Glu Trp Ser Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser
 305 310 315 320
 Pro Pro Ala Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr
 325 330 335
 Asn Lys Asp Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr
 340 345 350
 Ser Leu Pro Val Gln Asp
 355

<210> 2

<211> 116

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

10 <222> (1)..(116)

ES 2 660 112 T3

<223> región variable de la cadena pesada de sarilumab

<400> 2

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1          5          10          15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
          20          25          30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe
          65          70          75          80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
          85          90          95

Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
          100          105          110

Thr Val Ser Ser
          115

```

5

<210> 3

<211> 107

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(107)

15

<223> región variable de la cadena ligera de sarilumab

<400> 3

ES 2 660 112 T3

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Trp
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35				40						45			
Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55				60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Ser	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asn	Ser	Phe	Pro	Tyr
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo para su uso en un método de tratamiento de artritis reumatoide en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del anticuerpo y metotrexato, en el que el anticuerpo comprende la región variable de la cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 2 y la región variable de la cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 3 y el anticuerpo se administra a entre 100 mg y 200 mg durante dos semanas, y en el que el sujeto (1) fue previamente tratado para artritis reumatoide administrando metotrexato y (2) fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando un antagonista de TNF- α seleccionado del grupo que consiste en etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol.
2. El anticuerpo para su uso de la reivindicación 1, en el que el sujeto fue previamente ineficazmente tratado para artritis reumatoide administrando metotrexato.
3. El anticuerpo para su uso de la reivindicación 2, en el que metotrexato se administra entre 6 y 25 mg por semana.
4. El anticuerpo para el uso de cualquier de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el anticuerpo se administra a 150 mg durante dos semanas o 200 mg durante dos semanas.
5. El anticuerpo para el uso de cualquier de las reivindicaciones 1-4, en el que el sujeto logra una mejoría del 20 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 12 semanas de tratamiento.
6. El anticuerpo para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el sujeto logra una mejoría del 50 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 12 semanas de tratamiento.
7. El anticuerpo para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el sujeto logra una mejoría del 70 % en el índice de enfermedad de conjunto básico del Colegio Americano de Reumatología después de 12 semanas de tratamiento.
8. El anticuerpo para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sujeto ha sido tratado con dicho anti-antagonista de TNF- α durante al menos 3 meses en los últimos 2 años o el sujeto fue intolerante a al menos un antagonista de TNF- α .
9. El anticuerpo para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anticuerpo es sarilumab.
10. El anticuerpo para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el anticuerpo se administra por vía subcutánea al sujeto.

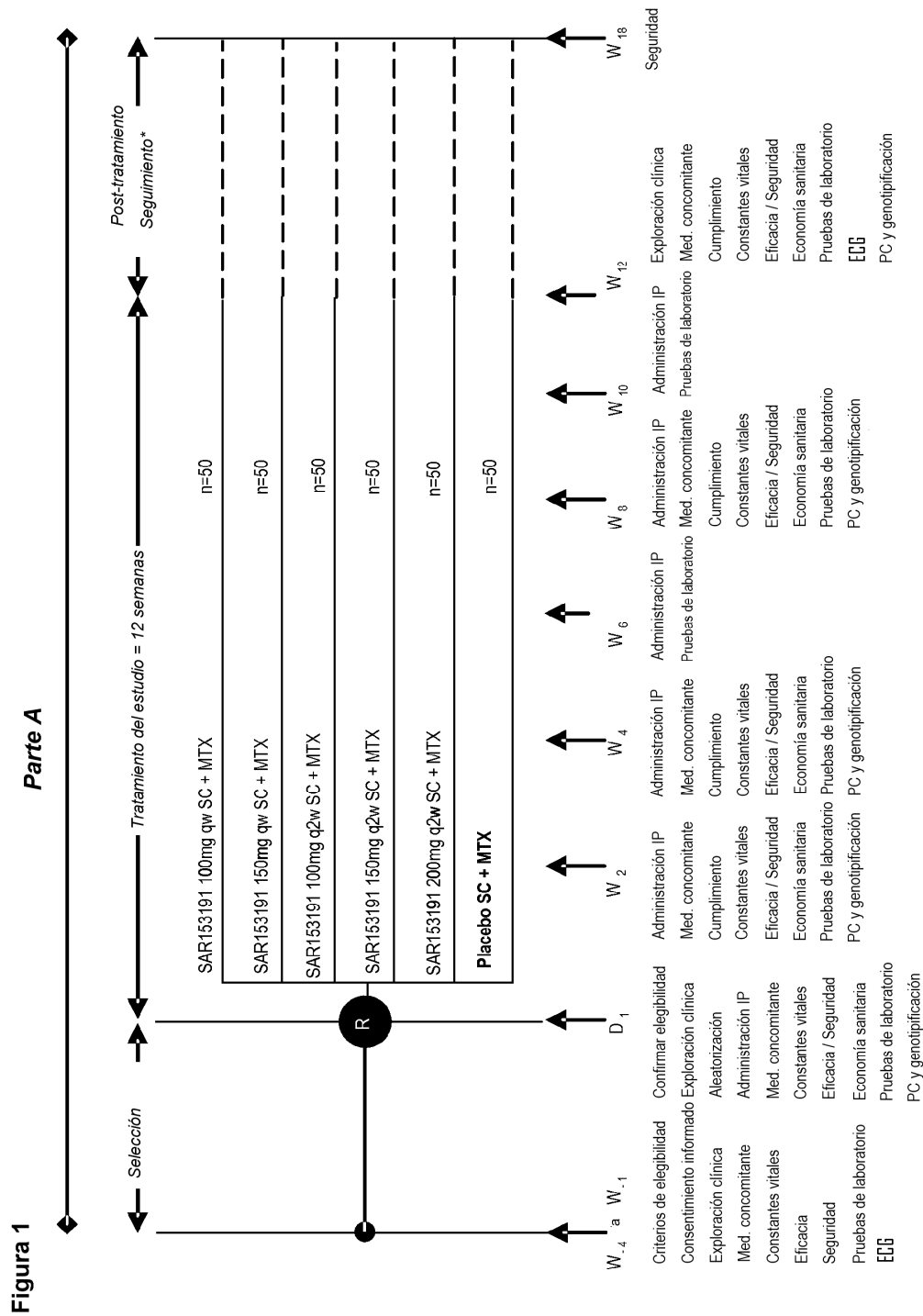
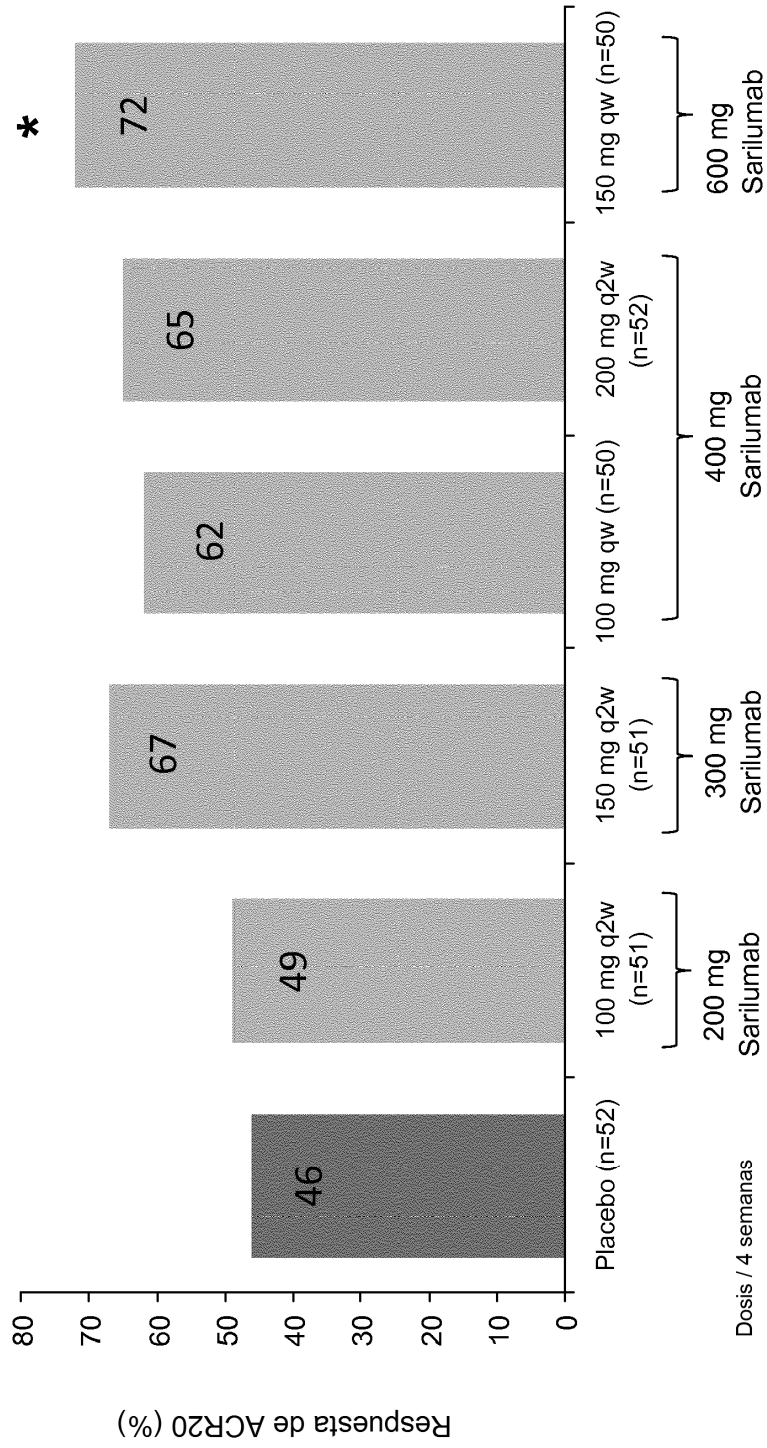
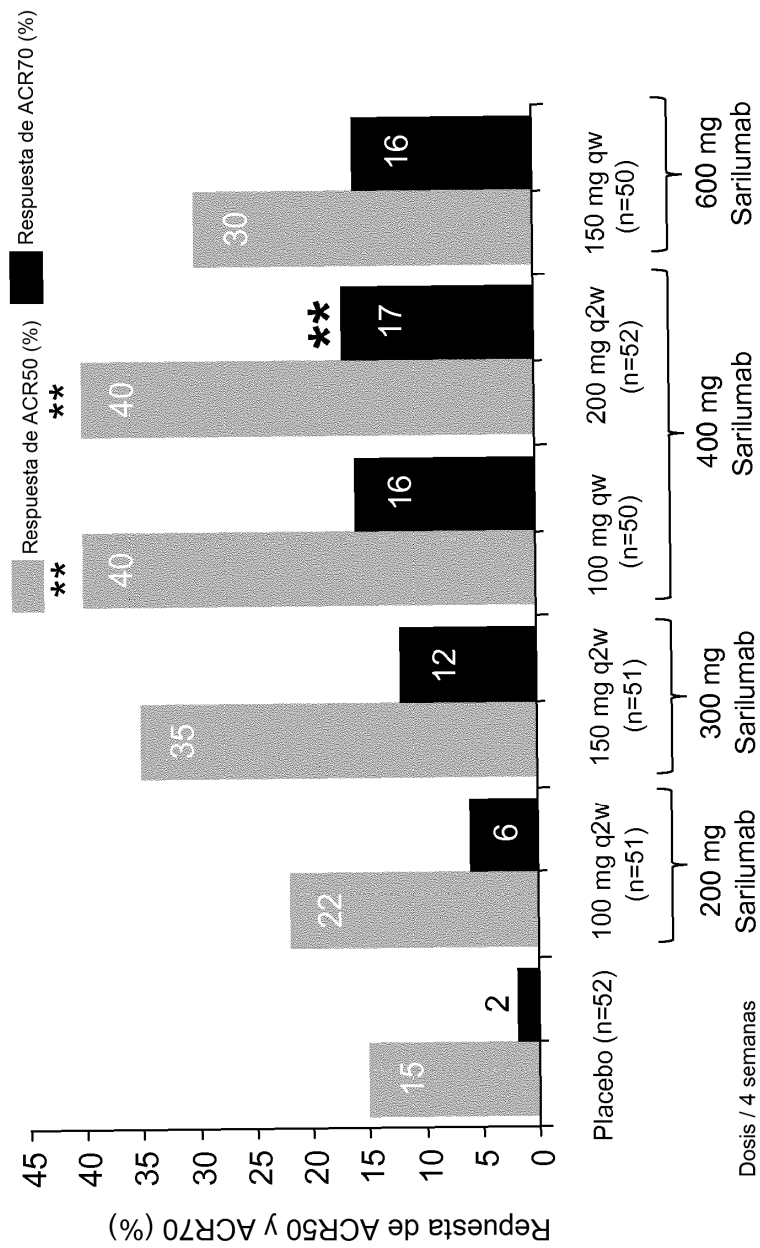


Figura 2
ACR20 en la Semana 12



*Significativo frente a placebo por la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ($p < 0,05$), corrigiendo para multiplicidad por el procedimiento de Hommel

Figura 3
ACR50 y ACR70 en la Semana 12



**Estadísticamente significativo frente a placebo ($p<0,01$, ajustado a posteriori para multiplicidad)