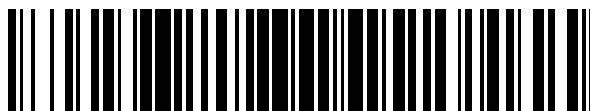


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 770**

51 Int. Cl.:

C07K 16/24 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2011** **PCT/EP2011/067522**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.04.2012** **WO12045848**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2011** **E 11764764 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017** **EP 2625199**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de psoriasis usando antagonistas de IL-17**

30 Prioridad:

08.10.2010 US 391388 P

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

26.03.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

GUETTNER, ACHIM;

MACHACEK, MATTHIAS;

PAPAVASSILIS, CHARIS y

SANDER, OLIVER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 660 770 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

Métodos para el tratamiento de psoriasis usando antagonistas de IL-17

Esta divulgación reclama prioridad para la Solicitud Provisional de Patente US Número 61/391388, presentada el 8 de octubre de 2010.

5 Campo técnico

La divulgación se refiere a novedosos regímenes para el tratamiento de psoriasis, los cuales emplean una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17, por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, tal como el anticuerpo AIN457 (el cual también es conocido como "secukinumab").

10 Antecedentes de la divulgación

La psoriasis es una enfermedad crónica recurrente de la piel caracterizada por aspectos clínicos variables. La psoriasis en placa (también denominada como de tipo placa o en placa crónica), la cual se presenta con placas eritroescamosas, es la presentación clínica más frecuente y, por consiguiente, también se denomina como psoriasis vulgar. La evidencia acumulada indica que la psoriasis es un trastorno multi-factorial causado por la acción concertada de múltiples genes de enfermedad en un solo individuo, desencadenada por factores medioambientales. Se ha especulado que esto podría deberse a los efectos de una condición inflamatoria crónica. Independientemente de su origen, una vez que ha aparecido la psoriasis como una enfermedad localizada, persiste durante toda la vida, manifestándose a intervalos frecuentemente impredecibles.

Los planteamientos tradicionales para el tratamiento de psoriasis moderada a severa incluyen terapia tópica, fototerapia (UVB, PUVA), y terapia sistémica de moléculas pequeñas, es decir, metotrexato y ciclosporina. La seguridad, en gran parte relacionada con la toxicidad acumulativa de riñón e hígado, es una preocupación importante durante el tratamiento de psoriasis de largo plazo utilizando ciclosporina y metotrexato, y requiere de una monitorización frecuente. McClure et al. (2001) *Drug Safety* 25: 913-27. Para reducir las preocupaciones de seguridad, los médicos han desarrollado estrategias, tales como planteamientos de combinación, rotación, en secuencia, e intermitentes, con el objeto de evitar la toxicidad acumulativa de órganos (o, en el caso de la fototerapia, la malignidad potencial). Van de Kerkhoff et al. (2001) *Clin. Exp. Dermatol* 26: 356-61. En general, cuando se rota a una nueva terapia, se aplica gradualmente un primer fármaco mientras que se introduce un siguiente fármaco (o una siguiente terapia). En algunos casos, después de que se aplica un primer fármaco, un paciente puede quedar sin tratamiento hasta que aparezcan síntomas leves, en cuyo tiempo, se emplea la fototerapia o la terapia tópica hasta que ya no sean tolerables los síntomas, y entonces se introduce un segundo fármaco. Empleando este método, se puede retardar la repetición del tratamiento con un primer fármaco siempre que sea posible (por ejemplo, años). Sin embargo, se puede presentar el rebote durante las terapias cíclicas, por ejemplo, en respuesta a la ciclosporina. Más aún, incluso durante un "día de descanso" del fármaco primario, el paciente se está sometiendo típicamente al tratamiento de psoriasis utilizando fototerapia o terapia tópica.

Los productos biológicos parecían presentar una solución a los incómodos, peligrosos, e inconvenientes regímenes de tratamiento sistémicos tradicionales para psoriasis. Dado que los productos biológicos no deben tener toxicidad para los órganos, se esperaba que el uso prolongado de los mismos sea seguro, haciendo factible el tratamiento durante toda la vida. Desafortunadamente, se han presentado eventos adversos hasta diferentes grados durante el tratamiento biológico crónico de psoriasis, más notoriamente la reactivación de las infecciones de tuberculosis latentes y la inducción (o exacerbación) de las condiciones desmielinizantes debido al antagonismo del TNF-alfa. Ferrandiz et al. (2010) *Clinics in Dermatology* 28: 81-87. Otros eventos adversos incluyen trombocitopenia, eventos adversos relacionados con psoriasis (por ejemplo, erupciones papulares y enrojecimientos inflamatorios), toxicidad del hígado, linfopenia, y complicaciones cardiovasculares (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva o su empeoramiento). Ferrandiz et al.; Sullivan and Preda (2009) *Aust. Prescr.* 32: 14-18; Korkina et al. (2010) *Drugs of Today* 46: 119-36. Como un resultado, algunos clínicos han modificado los regímenes de tratamiento biológicos en su práctica, es decir, mediante la interrupción y el reinicio de la terapia. Sin embargo, las preocupaciones acerca de la terapia biológica intermitente, las cuales incluyen el rebote, la inmunogenicidad después del re-tratamiento, y la respuesta reducida comparada con aquella lograda durante el primer régimen (la cual se presenta durante el re-tratamiento con infliximab, adalimumab y etanercept), sugieren que algunas terapias biológicas se utilizan mejor con un tratamiento continuo en lugar de ser sobre demanda. Ferrandiz et al.; Sullivan and Preda; Menter et al. (2008) *J. Am. Acad. Dermatol* 58: 826-850; Gelfand et al. (2008) *Value in Health* 11: 400-407; Menter et al. (2007) *Am Acad Dermatol* 56(1): 31.

La carga financiera del tratamiento biológico continuo de largo plazo es tremenda. También hay preocupaciones porque el uso a largo plazo de productos biológicos, en especial antagonistas de TNF-alfa crónicos, podría dar como resultado malignidades y otros trastornos serios. De conformidad con lo anterior, se necesitan nuevos regímenes de tratamiento para psoriasis, que eviten los peligros de la terapia sistémica continua tradicional (es decir, la terapia rotacional inconveniente, los efectos secundarios, la toxicidad para los órganos), y la terapia biológica continua (es decir, infección, la malignidad potencial, la carga financiera, los efectos secundarios desconocidos a largo plazo), así

como los inconvenientes de la terapia intermitente (es decir, rebote, respuesta reducida al tratamiento sin cesar).

W. HUEBER ET AL.: 'Effects of AIN457, a Fully Human Antibody Interleukin-17A, on Psoriasis, Rheumatoid Arthritis, and Uveitis', SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, 06 October 2010 (201 0-1 0-06), val. 2, no. 52, page Article No.: 52ra72 divulga generalmente ensayos clínicos para evaluar los efectos de neutralizar IL-17A por AIN457 en dosis de 3 a 10 mg/kg, administrados por vía intravenosa

El documento WO20060131 07 (NOVARTIS PHARMA GMBH) 09 February 2006 divulga generalmente AIN457 y anticuerpos monoclonales para IL-17 en el tratamiento de la psoriasis pero no detallan ningún régimen de dosificación

NCT01 071252 en 201 0_02_18 diseño del estudio de clinical trial.gov se refiere a un estudio de rango de dosis para AIN457 por vía subcutánea

En la presente se divulgan novedosos regímenes para el tratamiento de psoriasis, los cuales superan los obstáculos encontrados durante la terapia sistémica continua (tanto molécula pequeña como producto biológico), y la terapia biológica intermitente.

Resumen de la invención

IL-17A es la linfocina central de un subconjunto de células-T inflamatorias, las células Th17 que, en varios modelos animales, son pivotales en varios procesos autoinmunitarios e inflamatorios. La IL-17A es principalmente producida por los linfocitos-T CD4+ y CD8+ efectores de memoria. La IL-17A es reconocida como una de las principales citoquinas pro-inflamatorias en las enfermedades inflamatorias inmunológicamente mediadas. La neutralización de IL-17A se puede utilizar para tratar la patofisiología subyacente de la enfermedad inmunológicamente mediada, y como una consecuencia provee alivio de los síntomas.

Los regímenes de tratamiento para psoriasis de la divulgación emplean una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17, por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, tal como el anticuerpo AIN457 (secukinumab). El secukinumab, divulgado en el documento WO 2006/013107 (también publicada como US20090280131), es un anticuerpo monoclonal recombinante completamente humano anti-Interleucina-17A humana de alta afinidad de la clase IgG1/k. El secukinumab se enlaza a la IL-17A humana y neutraliza la bioactividad de esta citoquina. El secukinumab tiene una afinidad muy alta por IL-17, es decir, una K_D de aproximadamente 100 a 200 pM y una IC_{50} de aproximadamente 0.4 nM para la neutralización *in vitro* de la actividad biológica de la IL-17A humana de 0.67 nM. Por consiguiente, el secukinumab neutraliza el antígeno en una proporción molar de aproximadamente 1:1. Esta alta afinidad de enlace hace que el secukinumab sea particularmente adecuado para aplicaciones terapéuticas. Adicionalmente, el secukinumab tiene una vida media muy larga, es decir, de aproximadamente 4 semanas (es decir, de aproximadamente 30 días), lo cual permite tener períodos prolongados entre la administración, una propiedad excepcional cuando se tratan trastornos crónicos de toda la vida, tales como psoriasis. Debido a la larga vida media, a la alta afinidad, y al rápido establecimiento de acción del secukinumab, es posible tratar la psoriasis utilizando dosis relativamente bajas de secukinumab administradas a intervalos infrecuentes.

Es un objeto de la divulgación proporcionar novedosos regímenes de tratamiento para psoriasis, los cuales empleen regímenes de inducción y/o de mantenimiento utilizando las cantidades terapéuticamente efectivas de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17, por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab. Es otro objeto de la divulgación proporcionar novedosos métodos para el tratamiento de psoriasis en los pacientes al iniciarse la recaída (SoR), los cuales empleen una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17, por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab. El tratamiento en SoR permite tener un enfoque individualizado para la terapia de psoriasis y proporcionar un alivio efectivo, mientras que se emplea la dosis más baja posible del fármaco.

De conformidad con lo anterior, en la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17, a un paciente que lo necesite, durante un régimen de inducción; y b) posteriormente, administrar el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente, durante un régimen de mantenimiento. El régimen de mantenimiento puede emplear una dosificación continua (por ejemplo, un tratamiento mensual) o intermitente (por ejemplo, el tratamiento en SoR).

En la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17, a un paciente que lo necesite, durante un régimen de inducción, en donde el régimen de inducción comprende un régimen de carga, en donde el régimen de carga comprende administrar al paciente cinco dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, suministrándose cada una de las cinco dosis semanalmente, empezando en la semana cero; y b) posteriormente, administrar el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente, durante un régimen de mantenimiento.

En la presente se dan a conocer antagonistas de IL-17, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis, caracterizado porque se administra a un paciente cuando menos una dosis del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al iniciarse la recaída desde un tratamiento anterior con el antagonista de IL-17, por ejemplo, con la molécula que se enlaza a IL-17. También en la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) identificar un paciente al iniciarse la recaída desde un tratamiento anterior de psoriasis empleando un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17; y b) administrar al paciente cuando menos una dosis del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17.

En la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar a un paciente que lo necesite, cinco dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17, suministrándose cada una de las cinco dosis semanalmente, empezando en la semana cero; b) administrar al paciente de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 durante la semana ocho, c) administrar al paciente cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al iniciarse la recaída; y d) repetir el paso c) en cada inicio de recaída adicional.

En la presente se dan a conocer regímenes terapéuticos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17, a un paciente que lo necesite, durante un régimen de inducción, el cual comprende: i. administrar de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente semanalmente durante cinco semanas, en donde la primera dosis del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, se administra durante la semana cero; y ii. posteriormente, administrar de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente, durante la semana ocho, y b) administrar el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente, durante un régimen de mantenimiento, el cual comprende: i. administrar de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente cada mes, cada dos meses, o cada tres meses; o ii. administrar cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente al iniciarse la recaída.

En la presente se dan a conocer moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis, caracterizado porque el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, es para administrarse: a) durante un régimen de inducción, en donde el régimen de inducción comprende un régimen de carga, en donde el régimen de carga comprende administrar cinco dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, suministrándose cada una de las cinco dosis semanalmente, empezando en la semana cero; y b) posteriormente, durante un régimen de mantenimiento.

En la presente se dan a conocer antagonistas de IL-17, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis, caracterizado porque el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, es: a) para administrarse a un paciente que lo necesite, como cinco dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos), suministrándose cada una de las cinco dosis semanalmente, empezando en la semana cero; b) posteriormente, para administrarse al paciente, durante la semana ocho, en una cantidad de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos); c) posteriormente, para administrarse al paciente como cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) al iniciarse la recaída; y d) posteriormente, para administrarse al paciente al iniciarse cada recaída adicional, como cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos).

En la presente se dan a conocer antagonistas de IL-17, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis, caracterizado porque el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, es: a) para administrarse a un paciente que lo necesite, durante un régimen de inducción, el cual comprende: i. El antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, es para administrarse al paciente en una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) semanalmente durante cinco semanas, en donde la primera dosis del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, es para administrarse durante la semana cero; y ii. posteriormente el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se

enlaza a IL-17, es para administrarse al paciente en una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) durante la semana ocho, y b) para administrarse al paciente, durante un régimen de mantenimiento, el cual comprende: i. El antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, es para administrarse al paciente en una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) cada mes, cada dos meses, o cada tres meses; o ii. El antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, es para administrarse al paciente como cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al iniciarse la recaída.

En la presente se dan a conocer usos de los antagonistas de IL-17, por ejemplo, de las moléculas que se enlazan a IL-17, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de psoriasis, caracterizado porque el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, es para administrarse a un paciente al iniciarse la recaída desde un tratamiento anterior con el antagonista de IL-17, por ejemplo, con la molécula que se enlaza a IL-17.

En la presente se dan a conocer antagonistas de IL-17, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis en un paciente, en donde el paciente se va a identificar al iniciarse la recaída desde un tratamiento anterior con el antagonista de IL-17, por ejemplo, con la molécula que se enlaza a IL-17, y en donde se va a administrar a este paciente cuando menos una dosis del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17.

En la presente se dan a conocer composiciones farmacéuticas para el tratamiento de psoriasis, las cuales comprenden, como un ingrediente activo, el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, en donde el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, es para administrarse a un paciente al iniciarse la recaída desde un tratamiento anterior con el antagonista de IL-17, por ejemplo, con la molécula que se enlaza a IL-17.

En la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar a un paciente que lo necesite, cinco dosis semanales de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17; y b) posteriormente administrar: i) de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente mensualmente, o ii) una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente, aproximadamente un mes después del paso a), y posteriormente, administrar cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente al iniciarse la recaída.

En la presente se dan a conocer regímenes terapéuticos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar a un paciente que lo necesite, cinco dosis semanales de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17; y b) posteriormente administrar: i) de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente mensualmente, o ii) una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente, aproximadamente un mes después del paso a), y posteriormente, administrar cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente al iniciarse la recaída.

En la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17, a un paciente que lo necesite, durante un régimen de inducción, en donde el régimen de inducción comprende un régimen de carga que proporciona una máxima concentración en plasma promedio (C_{max}) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, de aproximadamente 52 microgramos/mililitro a aproximadamente 104 microgramos/mililitro; y b) posteriormente, administrar el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente, durante un régimen de mantenimiento, que proporciona un nivel de artesa en estado continuo promedio del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, de entre aproximadamente 5 microgramos/mililitro y aproximadamente 70 microgramos/mililitro.

En la presente se dan a conocer moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis,

caracterizado porque la molécula que se enlaza a IL-17: a) es para administrarse al paciente, durante un régimen de inducción, en donde el régimen de inducción comprende un régimen de carga que proporciona una máxima concentración en plasma promedio (C_{max}) de la molécula que se enlaza a IL-17 de aproximadamente 52 microgramos/mililitro a aproximadamente 104 microgramos/mililitro; y b) posteriormente, es para administrarse al

paciente, durante un régimen de mantenimiento, que proporciona un nivel de artesa en estado continuo promedio de la molécula que se enlaza a IL-17 de entre aproximadamente 5 microgramos/mililitro y aproximadamente 70 microgramos/mililitro.

En la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17, a un paciente que lo necesite, durante un

régimen de inducción, en donde el régimen de inducción comprende un régimen de carga que proporciona un nivel de artesa promedio un mes después de la cuarta dosis de aproximadamente 29.2 microgramos/mililitro; y b) posteriormente, administrar el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, al paciente, durante un régimen de mantenimiento, que proporciona un nivel de artesa en estado continuo promedio del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, de aproximadamente 15 microgramos/mililitro.

En la presente se dan a conocer moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis, caracterizado porque la molécula que se enlaza a IL-17: a) es para administrarse al paciente, durante un régimen de inducción, en donde el régimen de inducción comprende un régimen de carga que proporciona un nivel de artesa promedio un mes después de la cuarta dosis de aproximadamente 29.2 microgramos/mililitro; y b) posteriormente,

es para administrarse al paciente, durante un régimen de mantenimiento, que proporciona un nivel de artesa en estado continuo promedio de la molécula que se enlaza a IL-17 de aproximadamente 15 microgramos/mililitro.

En algunos de los métodos, regímenes terapéuticos, kits, usos, y composiciones farmacéuticas anteriormente mencionados, el tratamiento anterior con el antagonista de IL-17, por ejemplo, con la molécula que se enlaza a IL-17, comprende un régimen de inducción. En las realizaciones adicionales, el régimen de inducción comprende un

régimen de carga. En algunas realizaciones, el régimen de carga comprende administrar al paciente cinco dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, suministrándose cada una de las cinco dosis semanalmente, empezando en la semana cero. En algunas realizaciones, las cinco dosis son cada una de aproximadamente 75 miligramos, de aproximadamente 150 miligramos, o de aproximadamente 300 miligramos. En algunas realizaciones, se administran cinco dosis de aproximadamente 150 miligramos al paciente si el paciente pesa menos de 90 kilogramos, y se administran cinco dosis de aproximadamente 300 miligramos al paciente si el paciente pesa más de, o igual a, 90 kilogramos. En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende además administrar al paciente de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, durante la semana ocho. En algunas realizaciones, el tratamiento anterior con el antagonista de IL-17, por ejemplo, con la molécula que se enlaza a IL-17, comprende administrar al paciente cuando menos una dosis del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17, al iniciarse la recaída. En algunos de los métodos, regímenes terapéuticos, kits, usos, y composiciones farmacéuticas anteriormente mencionados, el inicio de la recaída se define como la pérdida del 20 % de la máxima respuesta de PASI alcanzada en cualquier tiempo antes la cita en la que se haga la evaluación del inicio de la recaída y la pérdida de PASI 75. En algunos de los métodos, regímenes terapéuticos, kits, usos, y composiciones farmacéuticas anteriormente mencionados, la psoriasis es psoriasis tipo placa crónica.

En algunos de los métodos, regímenes terapéuticos, combinaciones, terapias de combinación, kits, usos, y composiciones farmacéuticas anteriormente mencionados, el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, se selecciona a partir del grupo que consiste en:

a) secukinumab;

b) un anticuerpo para IL-17 que se enlaza a un epítipo de IL-17 que comprende Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129;

c) un anticuerpo para IL-17 que se enlaza a un epítipo de IL-17 que comprende Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80;

d) un anticuerpo para IL-17 que se enlaza a un epítipo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas de proteína de IL-17 madura, comprendiendo este epítipo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena, y Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena;

e) un anticuerpo para IL-17 que se enlaza a un epítipo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas de proteína de IL-17 madura, comprendiendo este epítipo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena, y Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena, en donde la molécula que se enlaza a IL-17 tiene una K_D de aproximadamente 100 a 200 pM, y en donde la molécula que se enlaza a IL-17 tiene una vida media *in vivo* de aproximadamente 4 semanas; y

f) un anticuerpo para IL-17 que comprende un anticuerpo seleccionado a partir del grupo que consiste en:

i) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H), el cual comprende la secuencia de aminoácidos estipulada como la SEQ ID NO: 8;

5 ii) un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L), el cual comprende la secuencia de aminoácidos estipulada como la SEQ ID NO: 10;

iii) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende la secuencia de aminoácidos estipulada como la SEQ ID NO: 8, y un dominio V_L de inmunoglobulina, el cual comprende la secuencia de aminoácidos estipulada como la SEQ ID NO: 10;

10 iv) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, y SEQ ID NO: 3;

v) un dominio V_L de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6;

vi) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 13;

15 vii) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, y SEQ ID NO: 3, y un dominio V_L de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6; y

20 viii) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 13, y un dominio V_L de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6.

En los métodos, regímenes terapéuticos, kits, usos, y composiciones farmacéuticas anteriormente mencionados, una realización preferida emplea un anticuerpo humano para IL-17, por ejemplo, más preferiblemente secukinumab.

Breve descripción de los dibujos

25 La Figura 1 muestra que no se observa rebote en los pacientes tratados con secukinumab dentro de 8 semanas después de la dosificación. La figura muestra los perfiles de los pacientes individuales a partir del estudio CAIN457A2212. Se muestran todos los pacientes en cada grupo. El PASI de la línea base se muestra como el 100 % para todos los pacientes. Se alcanza una respuesta de PASI 75 si la curva alcanza el 25 % sobre el eje Y. Se habría observado un rebote si se hubiera alcanzado el 125 % sobre el eje Y (marcado con una línea gris horizontal) dentro de 8 semanas después de la última administración del fármaco del estudio. Observe que el punto del tiempo de ocho semanas después de la última administración del fármaco del estudio (marcado en la figura con una línea gris vertical) está en la semana 8, para los grupos de "1x 3 miligramos/kilogramo" y "1x 10 miligramos/ kilogramo", salvo en la semana 12 para el grupo de "3x 10 miligramos/kilogramo"; el grupo de "placebo" no recibió ningún tratamiento activo.

La Figura 2 muestra el diseño del estudio para el estudio clínico CAIN457A2211.

35 La Figura 3 muestra los índices de respuesta de PASI 75 en el estudio CAIN457A2211 durante la fase de inducción de 12 semanas, siguiendo diferentes regímenes de tratamiento de 150 miligramos subcutáneamente (s.c.) de secukinumab. Las flechas indican los puntos del tiempo de la administración de secukinumab. No se administró secukinumab en el grupo de placebo.

40 Figura 4 estudio CAIN457A2211: Índices de respuesta que alcanza PASI 75 por cita del paciente en la semana de tratamiento (subgrupo de sujetos aleatoriamente seleccionados para el período de mantenimiento). Por definición, el índice de respuesta de PASI 75 en la semana 13 fue del 100 %, debido a que solamente los pacientes con un logro de PASI 75 se volvieron a seleccionar aleatoriamente para el período de tratamiento de mantenimiento doble-ciego del estudio. Los pacientes del grupo de "Intervalo Fijo" recibieron 150 miligramos de secukinumab en la semana 13 y en la semana 25. Los pacientes del grupo de "Inicio de Recaída" no recibieron secukinumab en la semana 13; recibieron 150 miligramos de secukinumab en las semanas 17, 21, 25, y 29 SOLAMENTE si padecían de un inicio de recaída en el punto del tiempo respectivo. La Figura 4A muestra los resultados para ambos grupos de "Intervalo Fijo" y de "Inicio de Recaída". La Figura 4B muestra solamente los resultados del grupo de "Intervalo Fijo". Se da la diferencia en el índice de respuesta comparándose con la semana 13 (100 % por definición) para las semanas 17, 21, y 25. Se indican los puntos del tiempo de la administración de secukinumab (AIN457).

50 La Figura 5 muestra la probabilidad acumulativa observada de experimentar el "Inicio de Recaída" en el "tratamiento individualizado" de mantenimiento en el estudio CAIN457A2211. En la figura se grafica el porcentaje de sujetos con el inicio de la recaída (eje-y) contra el tiempo en semanas desde la última inyección de secukinumab en el período de inducción. Los pacientes se trataron con uno de los tres regímenes de inducción con secukinumab ("Único", "Mensual", y "Temprano") durante las primeras doce semanas. Como un resultado, el tiempo desde la última

administración de secukinumab difiere dentro de este grupo.

La Figura 6 muestra el diseño del estudio para el estudio clínico CAIN457A2220.

La Figura 7 muestra los índices de respuesta de PASI 75 a partir del estudio CAIN457A2220 (12 semanas). Los sujetos con el tratamiento "mensual" recibieron inyecciones de secukinumab en las semanas 0, 4, y 8. Los sujetos del grupo de "Única de 25 miligramos" recibieron secukinumab en la semana 0 solamente. Los pacientes con placebo no recibieron inyecciones de secukinumab.

La Figura 8 muestra los perfiles farmacocinéticos (PK) simulados de concentración en plasma de secukinumab para los regímenes implementados en la fase III (subcutánea), así como para los regímenes de los estudios CAIN457A2212 (vía de administración intravenosa), y CAIN457A2211 (subcutánea). Todos los perfiles simulados son para los pacientes típicos, asumiendo un peso corporal de 90.9 kilogramos (basándose en el peso corporal típico observado con secukinumab en los estudios de psoriasis).

La Figura 9 muestra los índices de respuesta de inducción y mantenimiento PASI 75 simulados para las dosis de 75 miligramos, 150 miligramos y 300 miligramos para una duración del tratamiento de 200 días. Después del tratamiento de inducción (Semanas 0, 1, 2, 3, 4, y 8), se dan las dosis en la semana 12 y cada cuatro semanas posteriormente.

La Figura 10 muestra los índices de respuesta de PASI 75 simulados para diferentes intervalos de tratamiento fijos. Con base en una de las dosis para la fase III (150 miligramos), se simula el impacto de diferentes intervalos de tratamiento fijos (4, 8, y 12 semanas) para una duración del tratamiento de 365 días. El tratamiento de inducción es idéntico para los tres grupos, y la primera dosis de mantenimiento se da en el día 84 (= Semana 12) en todos los grupos.

La Figura 11 muestra el diseño del estudio para el estudio clínico CAIN457A2304.

Descripción detallada de la invención

Diferentes aspectos de la divulgación se describen con mayor detalle en las siguientes subsecciones.

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

El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa +/-10 %, a menos que el contexto lo dicte de otra manera.

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

"Antagonista de IL-17", como se utiliza en la presente, se refiere a una molécula capaz de antagonizar (por ejemplo, reducir, inhibir, disminuir, retardar) la función, expresión y/o señalización de IL-17 (por ejemplo, mediante el bloqueo del enlace de IL-17 al receptor de IL-17). Los ejemplos no limitantes de los antagonistas de IL-17 incluyen las moléculas que se enlazan a IL-17 y las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17. En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, procesos, usos y composiciones que se dan a conocer, se emplea un antagonista de IL-17.

Por "molécula de enlace de IL-17" se entiende cualquier molécula capaz de enlazarse al antígeno de IL-17 humano ya sea sola o asociada con otras moléculas. La reacción de enlace se puede demostrar mediante los métodos convencionales (ensayos cualitativos), incluyendo, por ejemplo, un ensayo de enlace, un ensayo de competición o un bioensayo, para determinar la inhibición del enlace de IL-17 a su receptor o cualquier tipo de ensayos de enlace, con referencia a una prueba de control negativo, en donde se utiliza un anticuerpo de especificidad no relacionada, pero del mismo isotipo, por ejemplo, un anticuerpo anti-CD25. Los ejemplos no limitantes de las moléculas que se enlazan a IL-17 incluyen moléculas pequeñas, señuelos de receptores de IL-17, y anticuerpos como son producidos por las células-B, o hibridomas, y anticuerpos quiméricos, injertados con CDR, o humanos, o cualquier fragmento de los mismos, por ejemplo, fragmentos F(ab')₂ y Fab, así como anticuerpos de una sola cadena o de un solo dominio. De preferencia, la molécula que se enlaza a la IL-17 antagoniza (por ejemplo, reduce, inhibe, disminuye, retarda) la función, expresión y/o señalización de IL-17. En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, procesos, usos y composiciones que se dan a conocer, se emplea una molécula que se enlaza a la IL-17.

Por "molécula que se enlaza a los receptores de IL-17" se entiende cualquier molécula capaz de enlazarse al receptor de IL-17 humano, ya sea sola o asociada con otras moléculas. La reacción de enlace se puede demostrar mediante los métodos convencionales (ensayos cualitativos) incluyendo, por ejemplo, un ensayo de enlace, un ensayo de competición o un bioensayo, para determinar la inhibición del enlace de los receptores de IL-17 a la IL-17, o cualquier tipo de ensayos de enlace, con referencia a una prueba de control negativo, en donde se utiliza un anticuerpo de especificidad no relacionada, pero del mismo isotipo, por ejemplo, un anticuerpo anti-CD25. Los

ejemplos no limitantes de las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17 incluyen moléculas pequeñas, señuelos de IL-17, y anticuerpos para el receptor de IL-17, como son producidos por las células-B, o hibridomas, y anticuerpos quiméricos, injertados con CDR, o humanos, o cualquier fragmento de los mismos, por ejemplo, los fragmentos F(ab')₂ y Fab, así como anticuerpos de una sola cadena o de un solo dominio. De preferencia, el receptor de la molécula de enlace de IL-17 antagoniza (por ejemplo, reduce, inhibe, disminuye, retarda) la función, expresión y/o señalización de IL-17. En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, procesos, usos y composiciones que se dan a conocer, se emplea una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17.

El término "anticuerpo", como es referido en la presente, incluye anticuerpos enteros y cualquier porción de enlace de antígeno o las cadenas individuales de los mismos. Un "anticuerpo" que se presenta naturalmente es una glicoproteína, la cual comprende cuando menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas mediante enlaces de disulfuro. Cada cadena pesada está comprendida de una región variable de cadena pesada (abreviada en la presente como V_H), y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada está comprendida de tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está comprendida de una región variable de cadena ligera (abreviada en la presente como V_L), y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera está comprendida de un dominio, CL. Las regiones V_H y V_L se pueden subdividir adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas como regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas como regiones de estructura (FR). Cada V_H y V_L está compuesta de tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) y cuatro regiones de estructura (FRs) acomodadas desde el término amino hasta el término carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras contienen un dominio de enlace que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar el enlace de la inmunoglobulina a los tejidos o factores del huésped, incluyendo diferentes células del sistema inmunológico (por ejemplo, las células efectoras), y el primer componente (C1q) del sistema de complemento clásico. En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, procesos, usos y composiciones que se dan a conocer, se emplea un anticuerpo para la IL-17 o el receptor de IL-17.

El término "porción de enlace de antígeno" de un anticuerpo, como se utiliza en la presente, se refiere a los fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad para enlazarse específicamente a un antígeno (por ejemplo, IL-17). Se ha demostrado que la función de enlace de antígeno de un anticuerpo puede ser llevada a cabo por los fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los ejemplos de fragmentos de enlace abarcados dentro del término "porción de enlace de antígeno" de un anticuerpo incluyen un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios V_L, V_H, CL y CH1; un fragmento F(ab)₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente de disulfuro en la región de articulación; un fragmento Fd que consiste en los dominios V_H y CH1; un fragmento Fv que consiste en los dominios V_L y V_H de un solo brazo de un anticuerpo; un fragmento dAb (Ward et al., 1989 Nature 341: 544-546), el cual consiste en un dominio V_H; y una región determinante de complementariedad (CDR) aislada. Los sitios de enlace de antígeno de ejemplo incluyen las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) del secukinumab, como se estipulan en las SEQ ID NOs: 1-6 y 11-13 (Tabla 5), de preferencia la CDR3 de la cadena pesada. Adicionalmente, aunque los dos dominios del fragmento Fv, V_L y V_H, son codificados por genes separados, se pueden unir, empleando métodos recombinantes, mediante un enlazador sintético que haga posible que se elaboren como una sola cadena de proteína en donde el par de las regiones V_L y V_H formen moléculas monovalentes (conocidas como Fv de una sola cadena (scFv); véase, por ejemplo, Bird et al., 1988 Science 242: 423-426; y Huston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85: 5879-5883). Estos anticuerpos de una sola cadena también pretenden ser abarcados dentro del término "anticuerpo". Los anticuerpos de una sola cadena y las porciones de enlace de antígeno se obtienen empleando técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo. En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, procesos, usos y composiciones que se dan a conocer, se emplea un anticuerpo de una sola cadena o una porción de enlace de antígeno de un anticuerpo contra IL-17 o del receptor de IL-17.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que no interfiere con la efectividad de la actividad biológica de los ingredientes activos.

Un "anticuerpo aislado", como se utiliza en la presente, se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tengan diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se enlaza específicamente a IL-17 está sustancialmente libre de anticuerpos que se enlacen específicamente con antígenos diferentes de IL-17). Un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otros materiales celulares y/o productos químicos. Un anticuerpo aislado que "se enlaza específicamente a" IL-17 puede tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como las moléculas de IL-17 a partir de otras especies. En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, procesos, usos y composiciones que se dan a conocer, la molécula que se enlaza a IL-17 es un anticuerpo aislado.

Los términos "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal", como se utilizan en la presente, se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpos de una sola composición molecular. Una composición de anticuerpo monoclonal exhibe una sola especificidad de enlace y afinidad por un epítipo particular. En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, procesos, usos y composiciones que se dan a conocer, la molécula que se enlaza a IL-17 es un anticuerpo monoclonal.

El término "anticuerpo humano", como se utiliza en la presente, pretende incluir los anticuerpos que tienen regiones variables en las cuales tanto las regiones de estructura como las regiones determinantes de complementariedad (CDR) se derivan a partir de secuencias de origen humano. Adicionalmente, si el anticuerpo contiene una región constante, la región constante también se deriva a partir de las secuencias humanas, por ejemplo, las secuencias de la línea germinal humana, o las versiones mutadas de las secuencias de la línea germinal humana, o el anticuerpo contiene secuencias de estructura en consenso derivadas a partir del análisis de las secuencias de estructura humanas, como se describe en Knappik et al. (2000. J Mol Biol 296, 57-86). Un "anticuerpo humano" no necesita ser producido por un humano, un tejido humano, o una célula humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias humanas (por ejemplo, mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o específica del sitio *in vitro*, o mediante mutación somática *in vivo*). Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se utiliza en la presente, no pretende incluir anticuerpos en los cuales las secuencias determinantes de complementariedad (CDR) derivadas de la línea germinal de otras especies de mamíferos, tales como un ratón, hayan sido injertadas en las secuencias de estructura humanas. En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, procesos, usos y composiciones que se dan a conocer, la molécula que se enlaza a IL-17 es un anticuerpo humano.

El término "IL-17" se refiere a IL-17A, anteriormente conocida como CTLA8, e incluye la IL-17A de tipo silvestre a partir de diferentes especies (por ejemplo, humana, de ratón, y de mono), las variantes polimórficas de IL-17A, y los equivalentes funcionales de IL-17A. Los equivalentes funcionales de IL-17A, de acuerdo con la presente divulgación, de preferencia tienen cuando menos aproximadamente el 65 %, el 75 %, el 85 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, o incluso el 99 % de identidad de secuencia global con una IL-17A de tipo silvestre (por ejemplo, la IL-17A humana), y sustancialmente conservan la capacidad para inducir la producción de IL-6 mediante los fibroblastos dérmicos humanos.

El término " K_{dis} " o " K_D ", como se utiliza en la presente, pretende referirse al índice de disociación de una interacción particular de anticuerpo-antígeno, el cual se obtiene a partir de la proporción de K_d a K_a (es decir, K_d/K_a), y se expresa como una concentración molar (M). Los valores K_D para los anticuerpos se pueden determinar empleando los métodos bien establecidos en la materia. Un método para determinar la K_D de un anticuerpo es utilizando resonancia de plasmón superficial, o utilizando un sistema biosensor, tal como un sistema Biacore®.

Como se utiliza en la presente, el término "afinidad" se refiere a la fuerza de interacción entre el anticuerpo y el antígeno en los sitios antigénicos individuales. Dentro de cada sitio antigénico, la región variable del "brazo" del anticuerpo interactúa a través de fuerzas no covalentes débiles con el antígeno en numerosos sitios; mientras más interacciones haya, más fuerte será la afinidad. En la técnica se conocen ensayos estándares para evaluar la afinidad de enlace de los anticuerpos hacia la IL-17 de diferentes especies, los cuales incluyen, por ejemplo, ELISAs, Western blots, y RIAs. La cinética de enlace (por ejemplo, la afinidad de enlace) de los anticuerpos también se puede valorar mediante los ensayos convencionales conocidos en este campo, tal como mediante el análisis Biacore. Los ensayos para evaluar los efectos de los anticuerpos sobre las propiedades funcionales de IL-17 (por ejemplo, enlace al receptor, prevenir o mitigar la osteólisis) se describen con mayor detalle en los Ejemplos.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" y "paciente" incluye cualquier animal humano o no humano. El término "animal no humano" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos y no mamíferos, tales como los primates no humanos, ovejas, perros, gatos, caballos, pollos, anfibios, reptiles, etcétera.

Se entenderá que un anticuerpo que "inhibe" una o más de las propiedades funcionales de IL-17 (por ejemplo, bioquímicas, inmunoquímicas, celulares, fisiológicas, u otras actividades biológicas, o similares), como se determine de acuerdo con las metodologías conocidas en la técnica y descritas en la presente, se relaciona con una disminución estadísticamente significativa en la actividad particular en relación con aquella que se ve en ausencia del anticuerpo (o cuando está presente un anticuerpo de control de una especificidad irrelevante). Un anticuerpo que inhibe la actividad de IL-17 causa una disminución estadísticamente significativa, por ejemplo, por cuando menos el 10 % del parámetro medido, por cuando menos el 50 %, el 80 %, o el 90 %, y en ciertas realizaciones, un anticuerpo de la invención puede inhibir más del 95 %, 98 % o 99 % de la actividad funcional de IL-17.

El término "derivado", a menos que se indique de otra manera, se utiliza para definir las variantes de secuencias de aminoácidos, y las modificaciones covalentes de las moléculas que se enlazan a IL-17 y de las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17 de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada.

Un "derivado funcional" incluye una molécula que tiene una actividad biológica cualitativa en común con las moléculas que se enlazan a IL-17 y las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17 que se dan a conocer. Un derivado funcional incluye fragmentos y análogos peptídicos de una molécula que se enlaza a IL-17 o de una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 de acuerdo con la presente divulgación. Los fragmentos comprenden regiones dentro de la secuencia de un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada. Los derivados funcionales de las moléculas que se enlazan a IL-17 o de las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17 que se dan a conocer en la presente, de preferencia comprenden los dominios V_H y/o V_L que tienen cuando menos aproximadamente el 65 %, el 75 %, el 85 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, o incluso el 99 % de identidad de secuencia global con las secuencias V_H y/o V_L de las

moléculas que se enlazan a IL-17 y de las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17 que se dan a conocer en la presente (por ejemplo, las secuencias V_H y/o V_L de la Tabla 5), o comprenden regiones determinantes de complementariedad (CDRs) que tienen cuando menos aproximadamente el 65 %, el 75 %, el 85 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, o incluso el 99 % de identidad de secuencia global con las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de las moléculas que se enlazan a IL-17 (por ejemplo, secukinumab) o de las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17 que se dan a conocer en la presente (por ejemplo, tienen 1, 2, o 3 diferencias de aminoácidos a partir de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) estipuladas en la Tabla 5), y sustancialmente conservan la capacidad para enlazarse a la IL-17 humana o, por ejemplo, inhiben la producción de IL-6 de los fibroblastos dérmicos humanos inducidos por IL-17. En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, procesos, usos y composiciones que se dan a conocer, se emplean los derivados funcionales de las moléculas que se enlazan a IL-17 y de las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17 que se dan a conocer en la presente.

"Inhibir IL-16", como se utiliza en la presente, se refiere a la capacidad de una molécula que se enlaza a IL-17 para disminuir la producción de IL-6 a partir de los fibroblastos dérmicos humanos primarios. La producción de IL-6 en los fibroblastos (dérmicos) humanos primarios depende de la IL-17 (Hwang S.Y. et al., (2004) *Arthritis Res Ther*; 6: R120-128). En pocas palabras, los fibroblastos dérmicos humanos son estimulados con la IL-17 recombinante en la presencia de diferentes concentraciones de una molécula que se enlaza a IL-17 o del receptor de IL-17 humana con la parte Fc. El anticuerpo anti-CD25 quimérico Simulect® (basiliximab), se puede usar de una manera conveniente como un control negativo. Se toma el sobrenadante después de 16 horas de estimulación y se examina para determinar la IL-6 mediante un examen ELISA. Una molécula que se enlaza a IL-17 típicamente tiene una IC_{50} para la inhibición de la producción de IL-6 (en la presencia 1 nM de IL-17 humana) de aproximadamente 50 nM o menor (por ejemplo, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 nM) cuando se examina como en lo anterior, es decir, se mide la actividad inhibidora sobre la producción de IL-6 inducida por hu-IL-17 en los fibroblastos dérmicos humanos. En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, procesos, usos y composiciones que se dan a conocer, las moléculas que se enlazan a IL-17 y los derivados funcionales de las mismas, tienen una IC_{50} para la inhibición de la producción de IL-6 como se define anteriormente, de aproximadamente 20 nM o menor, más preferiblemente de aproximadamente 10 nM o menor, más preferiblemente de aproximadamente 5 nM o menor, más preferiblemente de aproximadamente 2 nM o menor, más preferiblemente de aproximadamente 1 nM o menor.

El término "modificación covalente" incluye las modificaciones de un polipéptido de conformidad con la presente invención, por ejemplo, de una secuencia específica; o un fragmento del mismo con un agente de derivación proteínica o no proteínica orgánica, fusiones a secuencias de polipéptidos heterólogos, y modificaciones posteriores a la traducción. Los polipéptidos modificados de una manera covalente, por ejemplo, de una secuencia específica, todavía tienen la capacidad de enlazarse a la IL-17 humana o, por ejemplo, de inhibir la producción de IL-6 de los fibroblastos dérmicos humanos inducidos por IL-17 mediante reticulación. Tradicionalmente se introducen las modificaciones covalentes haciendo reaccionar los residuos de aminoácidos objetivo con un agente derivador orgánico que sea capaz de reaccionar con los lados seleccionados o con los residuos terminales, o mediante el aprovechamiento de los mecanismos de las modificaciones posteriores a la traducción que funcionan en las células huésped recombinantes seleccionadas. Ciertas modificaciones posteriores a la traducción son el resultado de la acción de las células huésped recombinantes sobre el polipéptido expresado. Los residuos de glutaminilo y asparaginilo frecuentemente se desaminan después de la traducción hasta los residuos de glutamilo y aspártico correspondientes. Alternativamente, estos residuos se desaminan bajo condiciones levemente ácidas. Otras modificaciones posteriores a la traducción incluyen la hidroxilación de prolina y lisina, la fosforilación de los grupos hidroxilo de los residuos de serilo, tirosina o treonilo, la metilación de los grupos α -amino de las cadenas laterales de lisina, arginina, e histidina, véase, por ejemplo, T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Liberman & Co., San Francisco, páginas 79-86 (1983). Las modificaciones covalentes, por ejemplo, incluyen las proteínas de fusión que comprenden un polipéptido de conformidad con la presente invención, por ejemplo, de una secuencia especificada y sus variantes de secuencias de aminoácidos, tales como inmunoadhesinas, y las fusiones N-terminales a las secuencias de señales heterólogas. Un ejemplo común de una modificación covalente que no se presenta naturalmente es la pegilación. En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, procesos, usos y composiciones que se dan a conocer, las moléculas que se enlazan a IL-17 o las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17 que se dan a conocer en la presente, se modifican de una forma covalente.

La expresión "sustancialmente idénticas" significa que la secuencia de aminoácidos o de nucleótidos relevante (por ejemplo, CDR(s), o dominios V_H o V_L) será idéntica a, o tendrá diferencias insignificantes (por ejemplo, a través de sustituciones conservadoras de aminoácidos), en comparación con una secuencia de referencia particular. Las diferencias insignificantes incluyen cambios menores de aminoácidos, tales como 1 o 2 sustituciones en una secuencia de 5 aminoácidos de una región específica. En el caso de los anticuerpos, el segundo anticuerpo tiene la misma especificidad y tiene cuando menos el 50 % de la afinidad del mismo. Las secuencias sustancialmente idénticas (por ejemplo, con cuando menos aproximadamente el 85 % de identidad de secuencia) a las secuencias que se dan a conocer en la presente, también son parte de esta solicitud. En algunas realizaciones, la identidad de secuencia puede ser de aproximadamente el 90 % o mayor, por ejemplo, del 90 %, del 91 %, del 92 %, del 93 %, del 94 %, del 95 %, del 96 %, del 97 %, del 98 %, del 99 % o más alta.

"Identidad" con respecto a un polipéptido natural y su derivado funcional, se define en la presente como el porcentaje

de residuos de aminoácidos en la secuencia candidata que son idénticos a los residuos de un polipéptido natural correspondiente, después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para lograr el máximo porcentaje de identidad, y sin considerar cualquier sustitución conservadora como parte de la identidad de secuencia. No se considerará que las extensiones de los extremos N o C ni las inserciones reduzcan la identidad.

Son muy conocidos los métodos y programas de computación para la alineación. Se puede determinar el porcentaje de identidad mediante los algoritmos de alineación estándares, por ejemplo, el Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) descrito por Altschul et al. ((1990) J. Mol. Biol., 215: 403 410); el algoritmo de Needleman et al. ((1970) J. Mol. Biol., 48: 444 453); o el algoritmo de Meyers et al. ((1988) Comput. Appl. Biosci., 4: 11 17). Un conjunto de parámetros puede ser la matriz de puntuación Blosum 62 con una penalidad de huecos de 12, una penalidad extendida de huecos de 4, y una penalidad de huecos de desfase de cuadro de 5. También se puede determinar el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos o de nucleótidos usando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1989) CABIOS, 4: 11-17), el cual se ha incorporado dentro del programa ALIGN (versión 2.0), usando una tabla de residuos ponderados PAM120, una penalidad de longitud de hueco de 12, y una penalidad de hueco de 4.

"Aminoácido(s)" se refiere a todos los L- α -aminoácidos que se presentan naturalmente, por ejemplo, e incluyen los D-aminoácidos. Los aminoácidos se identifican ya sea por las bien conocidas designaciones de una sola letra o bien de tres letras.

El término "variante de secuencia de aminoácidos" se refiere a las moléculas con algunas diferencias en sus secuencias de aminoácidos en comparación con las secuencias de conformidad con la presente invención. Las variantes de secuencias de aminoácidos de un polipéptido de conformidad con la presente invención, por ejemplo, de una secuencia especificada, todavía tienen la capacidad para enlazarse a la IL-17 humana o, por ejemplo, para inhibir la producción de IL-6 de los fibroblastos dérmicos humanos inducidos por IL-17. Las variantes de sustitución son aquellas que tienen cuando menos un residuo de aminoácido removido y un aminoácido diferente insertado en su lugar en la misma posición en un polipéptido de conformidad con la presente invención, por ejemplo, de una secuencia especificada. Estas sustituciones pueden ser individuales, en donde solamente se ha sustituido un aminoácido en la molécula, o pueden ser múltiples, en donde se han sustituido dos o más aminoácidos en la misma molécula. Las variantes de inserción son aquellas con uno o más aminoácidos insertados inmediatamente adyacentes a un aminoácido en una posición particular en un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada. Inmediatamente adyacente a un aminoácido significa conectado con cualquiera del grupo funcional de α -carboxilo o de α -amino del aminoácido. Las variantes de supresión son aquellas con uno o más aminoácidos removidos en un polipéptido de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, de una secuencia especificada. Ordinariamente, las variantes de supresión tendrán uno o dos aminoácidos suprimidos en una región particular de la molécula.

Como se utiliza en la presente, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un antagonista de IL-17 (por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab) o una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para los receptores de IL-17)) que es efectiva, después de la administración de una sola dosis o de múltiples dosis a un sujeto (tal como un paciente humano), para tratar, prevenir, curar, retardar, reducir la gravedad de, mitigar cuando menos un síntoma de, un trastorno o trastorno recurrente, o prolongar la sobrevivencia del sujeto más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual (por ejemplo, a una molécula que se enlaza a IL-17) administrado solo, el término se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a las cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto terapéutico, si se administran en combinación, en serie, o de una manera simultánea.

Como se utiliza en la presente, el término "psoriasis" incluye psoriasis tipo placa, gotosa, inversa, pustular, y eritrodérmica. Un tipo preferido de psoriasis que se vaya a tratar con los métodos, regímenes, combinaciones, kits y composiciones que se dan a conocer en la presente, es la psoriasis tipo placa.

Los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren tanto al tratamiento profiláctico o preventivo así como al tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, incluyendo el tratamiento de un paciente en riesgo de contraer la enfermedad o sospechoso de haber contraído la enfermedad, así como de los pacientes que están enfermos o han sido diagnosticados por padecer de una enfermedad o condición médica, e incluyen la supresión de una recaída clínica. El tratamiento puede ser administrado a un sujeto que tenga un trastorno médico o que finalmente pueda adquirir el trastorno, con el fin de prevenir, curar, retardar el brote de, reducir la gravedad de, o mitigar uno o más síntomas de un trastorno o trastorno recurrente, o con el fin de prolongar la sobrevivencia de un paciente más allá de lo esperado en ausencia de este tratamiento.

Las siguientes definiciones se utilizan de acuerdo con el Committee for medicinal products for human use (CHMP), European Medicines Agency for the Evaluation of Medicines for Human Use. (2004) Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. CHMP/EWP/2454/02 documento corregido. Londres, Reino Unido:

- Respuesta al tratamiento (respondente): Los pacientes que alcanzan una mejoría (reducción) de ≥ 75 % en la puntuación del Índice de Área y Severidad de Psoriasis (PASI) comparándose con la línea base (también referido

como PASI 75) se definen como los respondientes al tratamiento.

- 5
- Respuesta parcial (respondente parcial): Los pacientes que alcanzan una mejoría de ≥ 50 % desde la puntuación PASI de la línea base (también referido como PASI 50) pero menos del 75 % (también referido como PASI 75), se definen como respondentes parciales.
 - Ninguna respuesta (no respondente): Los pacientes que alcanzan una reducción en PASI de < 50 % desde la puntuación PASI de la línea base, se definen como no respondentes.
 - Recaída (recurrente): Si los pacientes pierden ≥ 50 % de la ganancia de PASI lograda durante el tiempo anterior en el estudio, se considerará que los pacientes tienen una "recaída".
 - Rebote (rebotante): Empeoramiento del valor en el PASI de la línea base (o nueva psoriasis pustular, eritrodérmica, o más inflamatoria que se presenta dentro de 8 semanas de haber interrumpido la terapia), por ejemplo, un PASI de > 125 % del valor del PASI en la línea base.
- 10

En el sistema de puntuación de PASI, la cabeza, tronco, extremidades superiores, y extremidades inferiores se evalúan por separado para determinar eritema, engrosamiento (elevación en placa, induración), y despellejamiento (descamación), como se definen en la Tabla 1. Al grado promedio de severidad de cada signo en cada una de las cuatro regiones corporales se le asigna una puntuación de 0 a 4. El área cubierta por lesiones sobre cada región corporal se estima como un porcentaje del área total de esa región corporal particular. Debido a que la cabeza y cuello, las extremidades superiores, el tronco, y las extremidades inferiores corresponden a aproximadamente el 10 %, el 20 %, el 30 %, y el 40 % del área de la superficie corporal, respectivamente, la puntuación de PASI se calcula utilizando la fórmula:

20 $PASI = 0.1(EH+IH+DH)AH + 0.2(EU+IU+DU)AU + 0.3(ET+IT+DT)AT + 0.4(EL+IL+DL)AL$

Las puntuaciones de PASI pueden estar en el intervalo desde un valor inferior de 0, que corresponde a que no hay signos de psoriasis, hasta un máximo teórico de 72.0. Las puntuaciones de PASI son específicas para una décima parte de un punto, por ejemplo, 9.0, 10.1, 14.2, 17.3, etc. Se encuentra disponible mayor información sobre la puntuación de PASI en Henseler T, Schmitt-Rau K (2008) *Int. J. Dermatol.*; 47: 1019 – 1023.

Tabla 1 – Sistema de Puntuación de PASI.

Región Corporal	Eritema (E)	Engrosamiento (I) (elevación en placa, induración)	Despellejamiento (D) (descamación)	Puntuación de Área (A) (basándose en el % de área real)*
Cabeza y cuello (H)	0= ninguno 1= ligero 2= moderado 3= severo 4= muy severo	0= ninguno 1= ligero 2= moderado 3= severo 4= muy severo	0= ninguno 1= ligero 2= moderado 3= severo 4= muy severo	0= 0% 1= 1 - 9% 2= 10 - 29% 3= 30 - 49% 4= 50 - 69% 5= 70 - 89% 6= 90 - 100%
Extremidades superiores (U)	0= ninguno 1= ligero 2= moderado 3= severo 4= muy severo	0= ninguno 1= ligero 2= moderado 3= severo 4= muy severo	0= ninguno 1= ligero 2= moderado 3= severo 4= muy severo	0= 0% 1= 1 - 9% 2= 10 - 29% 3= 30 - 49% 4= 50 - 69% 5= 70 - 89% 6= 90 - 100%

Región Corporal	Eritema (E)	Engrosamiento (I) (elevación en placa, induración)	Despellejamiento (D) (descamación)	Puntuación de Área (A) (basándose en el % de área real)*
Tronco, axilas e ingle (T)	0= ninguno 1= ligero 2= moderado 3= severo 4= muy severo	0= ninguno 1= ligero 2= moderado 3= severo 4= muy severo	0= ninguno 1= ligero 2= moderado 3= severo 4= muy severo	0= 0% 1= 1 - 9% 2= 10 - 29% 3= 30 - 49% 4= 50 - 69% 5= 70 - 89% 6= 90 - 100%
Extremidades inferiores y nalgas (L)	0= ninguno 1= ligero 2= moderado 3= severo 4= muy severo	0= ninguno 1= ligero 2= moderado 3= severo 4= muy severo	0= ninguno 1= ligero 2= moderado 3= severo 4= muy severo	0= 0% 1= 1 - 9% 2= 10 - 29% 3= 30 - 49% 4= 50 - 69% 5= 70 - 89% 6= 90 - 100%

Como se utiliza en la presente, la expresión “inicio de recaída” (SoR) se refiere a la pérdida del 15 % al 25 % de la máxima respuesta al fármaco (comparándose con la línea base) alcanzada en cualquier tiempo antes de la cita en la que se haga la evaluación del inicio de la recaída y la pérdida de PASI 75. En algunas realizaciones de los métodos, usos y regímenes que se dan a conocer, el paciente con psoriasis ha experimentado un inicio de recaída (SoR). En algunas realizaciones de la divulgación, el inicio de recaída (SoR) se refiere a la pérdida del 20 % de la máxima respuesta al fármaco (comparándose con la línea base) alcanzada en cualquier tiempo antes de la cita en la que se haga la evaluación del inicio de la recaída y la pérdida de PASI 75.

La Tabla 2 proporciona varios ejemplos no limitantes de los cálculos que determinan si un paciente exhibe “inicio de recaída” (“SoR”), utilizando el sistema de puntuación de PASI. La definición para inicio de recaída (SoR) empleada en la Tabla 2 es la pérdida del 20 % de la ganancia de PASI y la pérdida de respuesta de PASI 75. Esta definición permite a los pacientes que tengan una alta respuesta (ya sea una respuesta inicial o bien una respuesta después del tratamiento del inicio de la recaída (SoR)) continuar sin dosificación adicional, incluso cuando hayan perdido el 20 % de la mayor ganancia de mejoría alguna vez alcanzada (véase el Paciente 5 en la Tabla 2). Con un respondiente tal como el Paciente 5, no se iniciará el tratamiento del inicio de recaída (SoR) sino hasta que se pierda el PASI 75 (valor F para el Paciente 5), ni se continuará sino hasta que se pierda nuevamente el PASI 75 (valor K para el Paciente 5).

ES 2 660 770 T3

Ítem	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
(A) Puntuación de PASI de la línea base	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
(B) Puntuación de PASI 75 = $\frac{1}{4}A$	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
Ejemplo de Referencia						
(C) Puntuación de PASI más baja alguna vez alcanzada	30.0 $\pm$	15.0	15.0	5.0	2.5	10.0
(D) Mayor ganancia de mejoría alguna vez alcanzada $D = A - C$	NA $^{\infty}$	45.0	45.0	55.0	57.5	50.0
(E) 20% de Mayor ganancia de mejoría alguna vez alcanzada $E = 20\% (D)$	NA $^{\infty}$	9.0	9.0	11.0	11.5	10.0
(F) Inicio de Puntuación de PASI de recaída ^Q $F = C + E$ si $C + E > B$ $F = B + 0.1^E$ si $C + E < B$	NA $^{\infty}$	24.0	24.0	16.0	15.1 *	20.0
Ejemplo de Tratamiento de SoR ~						
(G ₁) Nueva puntuación de PASI después del tratamiento de SoR inicial (G ₁).	NA $^{\infty}$	18.0	18.0	4.0	2.0	14.0
(G ₂) Nueva puntuación de PASI después de administración continua (si se requiere)	NA $^{\infty}$	16.0	10.0	NA *	NA *	NA *
(G) El más bajo de G ₁ o G ₂ o G ₁ si G ₂ es NA.	NA $^{\infty}$	NA $^{\infty}$	10.0 ^δ	4.0 ^δ	2.0 ^δ	14.0

(H) Nueva ganancia de mejoría $H = A - G$	NA $^{\infty}$	NA $^{\infty}$	50.0	56.0	58.0	46.0
(I) 20% de Nueva ganancia de mejoría $I = 20\% (H)$	NA $^{\infty}$	NA $^{\infty}$	10.0	11.2	11.6	9.2
(J) <u>Potencial</u> Puntuación de PASI del siguiente SoR $J = G + I$ si $H > D$ $J = F$ si $H < D$	NA $^{\infty}$	NA $^{\infty}$	20.0	15.2	13.6	20.0
(K) Puntuación de PASI del siguiente SoR $^{\delta\delta}$ $K = J$ si $J > B$ $K = B + 0.1$ si $J < B$	NA $^{\infty}$	NA $^{\infty}$	20.0	15.2	15.1	20.0
Tratamiento de SoR adicional . . .						

Tabla 2: Ejemplos de Inicio de Recaída, en donde el Inicio de Recaída es la pérdida del 20 % de la ganancia de PASI y la pérdida de respuesta de PASI 75.

‡ No es un candidato para el tratamiento de SoR debido a que no se alcanzó el PASI 75 ($C > B$).

5 $^{\infty}$ No se calculó debido a que no se alcanzó el PASI 75 ($C > B$).

Ω Cuando la puntuación de PASI es mayor o igual a F, se inicia el tratamiento de SoR.

$\mathcal{E}$ Se utiliza el valor $B + 0.1$ para reflejar una puntuación mayor que el PASI 75 (B), debido a que las puntuaciones de PASI son específicas para el punto decimal 0.1 más cercano.

10 * En este ejemplo, debido a que el Paciente 5 ha respondido muy favorablemente al tratamiento inicial, el Paciente 5 debe perder el PASI 75 (es decir, debe tener una puntuación de PASI de más de 15 (B), por ejemplo, 15.1) para entrar en el tratamiento del inicio de recaída (SoR).

$\sim$ Una vez que se ha iniciado el tratamiento del inicio de recaída (SoR), un paciente será tratado cada 4 semanas hasta que se alcance el PASI 75 (B). Una vez que se alcanza el PASI 75 (B), el paciente llegará a ser nuevamente elegible para el tratamiento del inicio de recaída (SoR).

15 $\mathbb{Y}$ No se necesita la administración continua, debido a que ya se alcanzó el PASI 75 en G_1 .

δ En estos ejemplos, el nuevo PASI (G) es mejor que la puntuación de PASI más baja alguna vez alcanzada (C) y, por consiguiente, G llegará a ser la nueva referencia, es decir, la nueva puntuación de PASI más baja alguna vez alcanzada.

$\delta\delta$ Cuando la puntuación de PASI es mayor o igual a K, se inicia el tratamiento de inicio de recaída (SoR) adicional.

20 La Tabla 2 ilustra, entre otras cosas, que los pacientes no serán elegibles para el tratamiento de inicio de recaída (SoR), hasta que se alcance el PASI 75 (compare el valor B con el valor C para el Paciente 1). También ilustra que algunos pacientes que inicialmente reciben el tratamiento de inicio de recaída (SoR) no serán nuevamente elegibles para el tratamiento de inicio de recaída (SoR) continuo, debido a que no alcanzan cuando menos el PASI 75 (compare el valor B con el valor G_2 para el Paciente 2).

25 En la Tabla 2, también se ilustra que un paciente, una vez identificado por experimentar el inicio de recaída (SoR), será tratado con la molécula que se enlaza a IL-17, por ejemplo, secukinumab, cada 4 semanas, hasta que se sobrepase el PASI 75 (valor B). En algunos casos, por ejemplo, en los pacientes 4 y 5, solamente se requiere una

única dosis de la molécula que se enlaza a IL-17, por ejemplo, secukinumab, para alcanzar nuevamente el PASI 75 (valor G₁ para los Pacientes 4-5). En otros casos, por ejemplo, en el Paciente 3, se requiere más de una dosis para alcanzar nuevamente el PASI 75 (valor G₂ para el Paciente 3).

Como se muestra en la Tabla 2, una vez que se alcanza el PASI 75 durante el tratamiento del inicio de recaída (SoR), se emprende un nuevo cálculo para determinar la puntuación de PASI del siguiente inicio de recaída (SoR) (valor K). En el caso de los Pacientes 3 y 4, debido a que las nuevas ganancias de mejoría (valores H) después del tratamiento del inicio de recaída (SoR) son la mejor ganancia de mejoría alguna vez alcanzada (compare H con D para cada paciente), se utilizarán esas nuevas ganancias de mejoría (valores H) en la determinación de una nueva puntuación de PASI del inicio de recaída (SoR) (valor K). Sin embargo, en algunas situaciones, por ejemplo, en el Paciente 6, la nueva ganancia de mejoría (valor H) después del tratamiento del inicio de recaída (SoR) no será la mejor ganancia de mejoría alguna vez alcanzada (compare H con D para el Paciente 6) y, por consiguiente, la mejor ganancia de mejoría alguna vez alcanzada (valor D) seguirá siendo la referencia en la determinación de la puntuación de PASI del siguiente inicio de recaída (SoR) (valor K).

Se entenderá que la máxima respuesta, mejoría, mejoría alcanzada, mejoría perdida, inicio de recaída (SoR), SoR, etc., se pueden medir mediante cualquier sistema de puntuación disponible, por ejemplo, las medidas de eficacia evaluada por el médico, tales como PASI, evaluación visual de las lesiones indicadoras, la medición de la superficie corporal (BSA), la puntuación de los signos clínicos: Puntuación de Signo de Severidad Total (TSS), la evaluación de mejoría global del médico (PGA), u otra puntuación global (por ejemplo, la evaluación de mejoría global de los investigadores (IGA)); o las medidas de eficacia evaluada por el paciente, tales como la mejoría de los síntomas (pruritis, irritación), la evaluación de mejoría global del paciente, la evaluación de PASI del paciente (PASI auto-administrado – SAPASI), o las escalas HRQL para dermatología (escalas generales, tales como DLQI, DQOLS y escalas específicas de psoriasis, tales como PDI, PLSI)). En un ejemplo preferido, el inicio de recaída (SoR) se evalúa utilizando el sistema de puntuación de PASI (evaluado por el médico o evaluado por el paciente, de preferencia evaluado por el médico).

Si un paciente ya ha exhibido un inicio de recaída (SoR), y posteriormente exhibe otro inicio de recaída (SoR), esa recaída subsiguiente es referida como un “inicio de recaída adicional” o un “SoR adicional”. En algunas realizaciones de la divulgación, el paciente ha experimentado un inicio de recaída (SoR) adicional.

Como se utilizan en la presente, las expresiones “ha sido anteriormente tratado con un agente sistémico para psoriasis” y “tratamiento previo de psoriasis”, se utilizan para significar un paciente que anteriormente se ha sometido al tratamiento de psoriasis utilizando un agente sistémico, por ejemplo, el paciente es un no respondente, un respondente, un recurrente, un rebotante, o un respondente parcial. Estos pacientes incluyen aquéllos anteriormente tratados con productos biológicos, tales como efalizumab, y aquéllos anteriormente tratados con productos no biológicos, tales como ciclosporina. Como se utiliza en la presente, un paciente que ha sido tratado anteriormente para psoriasis con secukinumab, es referido como que se ha sometido a un “tratamiento previo con secukinumab”. En algunas realizaciones de la divulgación, el paciente ha sido tratado anteriormente con un agente sistémico para psoriasis.

Como se utiliza en la presente, la expresión “no ha sido tratado anteriormente con un agente sistémico para psoriasis” se utiliza para significar un paciente que no se ha sometido anteriormente a un tratamiento sistémico de psoriasis. En algunas realizaciones de la divulgación, el paciente no ha sido tratado anteriormente con un agente sistémico para psoriasis.

Como se utiliza en la presente, el término “ingenuo” se refiere a un paciente que no se ha sometido anteriormente a un tratamiento sistémico de psoriasis. En algunas realizaciones de la divulgación, el paciente es ingenuo.

Por “régimen terapéutico” se entiende el patrón de tratamiento de una enfermedad, por ejemplo, el patrón de dosificación utilizado durante el tratamiento de psoriasis. Un régimen terapéutico puede incluir un régimen de inducción y un régimen de mantenimiento. En algunas realizaciones de la divulgación, al paciente se le da un régimen de inducción y un régimen de mantenimiento del antagonista de IL-17 (por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17, por ejemplo, el anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab, o la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17, por ejemplo, el anticuerpo para los receptores de IL-17). La Tabla 3 da ejemplos de los regímenes terapéuticos aprobados para el tratamiento de psoriasis. Notoriamente, ninguno de estos regímenes proporciona el tratamiento en el inicio de la recaída (SoR).

Tabla 3: Ejemplos de regímenes terapéuticos el tratamiento biológico de psoriasis

Estándar	Ruta	Régimen de Inducción	Régimen de Mantenimiento	¿Aprobado para el tratamiento de cualquier tipo de recaída?
Adalimumab	S.C.	80 mg una vez	40 mg cada tercera	No

Estándar	Ruta	Régimen de Inducción	Régimen de Mantenimiento	¿Aprobado para el tratamiento de cualquier tipo de recaída?
			semana empezando una semana después de la dosis inicial	
Alefacept	I.M. o I.V.	15 mg una vez por semana durante 12 semanas	Si el curso se repite debe haber un lapso de cuando menos 12 semanas entre cursos	No
Etanercept	S.C.	50 mg dos veces por semana durante 12 semanas	50 mg semanalmente	No
Infliximab	I.V.	5 mg/kg semanas 0, 2, 6	5 mg/kg cada 8 semanas	No
Ustekinumab	S.C.	Peso ≤ 100 kg - 45 mg inicialmente y 45 mg cada 12 semanas después Peso >100 kg - 90 mg inicialmente y 90 mg cada 12 semanas después	45 mg cada 12 semanas 90 mg cada 12 semanas	No

La expresión "régimen de inducción" se refiere a un régimen de tratamiento (o a la porción del régimen de tratamiento) que se utiliza para el tratamiento inicial de una enfermedad. Durante el tratamiento de psoriasis, las primeras 12 semanas del tratamiento son referidas en general como el "período de inducción", y es durante este tiempo, que se emplea un régimen de inducción. El objetivo general de un régimen de inducción es proporcionar un alto nivel del fármaco en el sistema de un paciente durante el período de inducción. Un régimen de inducción, puede emplear (en parte o del todo) un "régimen de carga", el cual puede incluir administrar una dosis mayor del fármaco de la que podría emplear un médico durante un régimen de mantenimiento, administrar un fármaco con mayor frecuencia que con la que un médico administraría el fármaco durante un régimen de mantenimiento, o ambos. El suministro de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), o de una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para los receptores de IL-17) durante un régimen de inducción, puede ser por medio de una vía subcutánea, por ejemplo, el suministro de dosificaciones de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos subcutáneamente (s.c.), por medio de una vía intravenosa, por ejemplo, el suministro de dosificaciones de aproximadamente 1 miligramo/kilogramo a aproximadamente 50 miligramos/kilogramo intravenosamente (i.v.) (por ejemplo, de aproximadamente 1 miligramo/kilogramo, de aproximadamente 3 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 10 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 30 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 40 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 50 miligramos/kilogramo, etc.), o por cualquier otra vía de administración (por ejemplo, intramuscular (i.m.)). En algunas realizaciones, la dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, secukinumab) utilizada durante un régimen de inducción es de aproximadamente 150 miligramos, o de aproximadamente 300 miligramos, la cual se suministra subcutáneamente (s.c.).

Un régimen de inducción para el suministro de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), o de una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para los receptores de IL-17), también se puede diseñar utilizando la información farmacocinética (PK) (véase la Tabla 10), en lugar de las dosificaciones específicas. Para los regímenes y métodos que se dan a conocer, un experto puede suministrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab) o una molécula

que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para los receptores de IL-17) durante un régimen de inducción, para proporcionar un nivel de artesa promedio de aproximadamente 29.2 microgramos/mililitro (con una variación inter-pacientes del 30 al 40 %). De una manera alternativa, un experto puede suministrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), o una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para los receptores de IL-17) durante un régimen de inducción, para proporcionar una $C_{\max}$ para un paciente típico de 90 kilogramos, de entre aproximadamente 52 microgramos/mililitro y aproximadamente 104 microgramos/mililitro. En algunas realizaciones, la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab) tiene una $T_{\max}$ de aproximadamente 7 a 8 días y una vida media de eliminación de aproximadamente 30 días.

La expresión "régimen de mantenimiento" se refiere a un régimen de tratamiento (o la porción del régimen de tratamiento) que se utiliza para el mantenimiento de un paciente durante el tratamiento de una enfermedad, por ejemplo, para mantener al paciente en remisión durante períodos de tiempo más largos (meses o años). Este marco de tiempo es referido como un "período de mantenimiento". Un régimen de mantenimiento puede emplear la terapia continua (por ejemplo, administrar un fármaco a intervalos regulares, por ejemplo, semanalmente, mensualmente, anualmente, etc.) o la terapia intermitente (por ejemplo, tratamiento interrumpido, tratamiento intermitente, tratamiento en recaída, o tratamiento al alcanzar un criterio previamente determinado particular [por ejemplo, dolor, manifestación de la enfermedad, puntuación de PASI, etc.]). El suministro de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), o de una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para los receptores de IL-17) durante un régimen de mantenimiento, puede ser por medio de una vía subcutánea, por ejemplo, el suministro de dosificaciones de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos subcutáneamente (s.c.), por medio de una vía intravenosa, por ejemplo, el suministro de dosificaciones de aproximadamente 1 miligramo/kilogramo a aproximadamente 50 miligramos/kilogramo intravenosamente (i.v.) (por ejemplo, de aproximadamente 1 miligramo/kilogramo, de aproximadamente 3 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 10 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 30 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 40 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 50 miligramos/ kilogramo, etc.), o por cualquier otra vía de administración (por ejemplo, intramuscular (i.m.)). En algunas realizaciones del asunto objeto que se da a conocer, la dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, secukinumab) utilizada durante un régimen de mantenimiento es de aproximadamente 150 miligramos, o de aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, suministrada subcutáneamente (s.c.)). Una dosis se puede suministrar como una o más de una inyección, por ejemplo, una dosis de 150 miligramos se puede suministrar como dos inyecciones de 75 miligramos, y una dosis de 300 miligramos se puede suministrar como dos inyecciones de 150 miligramos.

Un régimen de mantenimiento para el suministro de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), o de una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para los receptores de IL-17), también se pueden diseñar utilizando la información farmacocinética (PK) (véase la Tabla 10), en lugar de las dosificaciones específicas. Para los regímenes y métodos que se dan a conocer, un experto puede suministrar un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab) o una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para los receptores de IL-17) durante un régimen de mantenimiento, para proporcionar un nivel de artesa en estado continuo promedio de aproximadamente 15 microgramos/mililitro (con una variación inter-pacientes del 30 al 40 %). De una manera alternativa, un experto puede suministrar una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab) durante un régimen de inducción, para proporcionar un nivel de artesa en estado continuo promedio para un paciente típico de 90 kilogramos, de entre aproximadamente 5 microgramos/mililitro y aproximadamente 70 microgramos/mililitro, por ejemplo, de entre aproximadamente 5 microgramos/mililitro y aproximadamente 33 microgramos/mililitro, o de entre aproximadamente 11 microgramos/mililitro y aproximadamente 70 microgramos/mililitro, de preferencia de aproximadamente 16 microgramos/mililitro o de aproximadamente 33 microgramos/ mililitro. En algunas realizaciones, la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab) tiene una $T_{\max}$ de aproximadamente 7 a 8 días. En algunas realizaciones, la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab) tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 30 días.

En una realización, el régimen de mantenimiento emplea la administración de cuando menos una dosis (por ejemplo, una o dos dosis) del fármaco, por ejemplo, una sola dosis de secukinumab, después de la manifestación de criterios de respuesta previamente definidos (por ejemplo, puntuaciones de PASI o signos clínicos que indiquen el inicio de la recaída (SoR)). Esta terapia se conoce como la terapia intermitente (por ejemplo, comparándose con la terapia continua); una forma de la terapia intermitente es el tratamiento en el inicio de la recaída (SoR). La administración de secukinumab al iniciarse la recaída (SoR) puede ser seguida por la monitorización del paciente (o por la automonitorización del paciente) para determinar el alcance de un criterio de respuesta previamente definido (por ejemplo, PASI 75). Si el paciente no alcanza los criterios de respuesta previamente definidos después del tratamiento del inicio de la recaída (SoR), entonces el paciente puede continuar el tratamiento con el antagonista de IL-17, por ejemplo, con una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, con un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), o con una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, con un anticuerpo para los

receptores de IL-17), hasta que se alcance el criterio de respuesta previamente definido. Si el paciente alcanza los criterios de respuesta previamente definidos después del tratamiento del inicio de la recaída (SoR), entonces el tratamiento se interrumpirá hasta que se presente un inicio de recaída (SoR) adicional. Si el paciente manifiesta una puntuación que indique un inicio de recaída (SoR) adicional, se puede administrar entonces al paciente (o el paciente se puede auto-administrar) cuando menos una (por ejemplo, una o dos) dosis de secukinumab, por ejemplo, otra dosis individual de secukinumab. Este proceso se repetirá durante la terapia del inicio de la recaída (SoR). Se reconocerá que el tratamiento al iniciarse la recaída (SoR) proporciona un planteamiento único para el manejo de psoriasis, debido a que mantiene el nivel más bajo posible de exposición al fármaco para alcanzar una respuesta clínicamente significativa, mientras que permite que un paciente experimente una terapia completamente individualizada.

De conformidad con lo anterior, en algunas realizaciones, un régimen de mantenimiento puede emplear la administración del antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), o de una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para los receptores de IL-17), hasta que se alcance un punto final dado, por ejemplo, hasta que se alcance el PASI 75. En las realizaciones adicionales, el régimen de mantenimiento comprende tratar al paciente con una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 al iniciarse la recaída, y posteriormente tratar al paciente mensualmente con una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 hasta que se alcance el PASI 75.

En algunas realizaciones, una vez que un paciente experimenta el inicio de la recaída (SoR) (por ejemplo, la pérdida del 20 % de la máxima respuesta alcanzada en cualquier tiempo antes de la cita en la que se haga la evaluación del inicio de la recaída (SoR) y la pérdida de PASI 75), al paciente se le administrará cuando menos una (por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, o más) dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, secukinumab), por ejemplo, en dosis mensuales (cada 4 semanas), las cuales continuarán hasta que se alcancen nuevamente los criterios de respuesta previamente definidos (por ejemplo, PASI 75). En otra realización, una vez que un paciente experimenta el inicio de la recaída (SoR) (por ejemplo, la pérdida del 20 % de la máxima respuesta alcanzada en cualquier tiempo antes de la cita en la que se haga la evaluación del inicio de la recaída (SoR) y la pérdida de PASI 75), al paciente se le administra cuando menos una dosis (por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, o más) de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 75 miligramos, de aproximadamente 150 miligramos, de aproximadamente 300 miligramos, de preferencia de aproximadamente 150 miligramos o de aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, del anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab) mensualmente hasta que se alcance el PASI 75. En algunas realizaciones, la molécula que se enlaza a IL-17 se administra al paciente poco después de que se diagnostique el inicio de la recaída (SoR) (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 21 días), y posteriormente se administra sobre una base mensual hasta que se alcance el PASI 75. En otras realizaciones, a un paciente identificado por exhibir el inicio de la recaída (SoR) se le administrará la molécula que se enlaza a IL-17 en la siguiente cita programada y, posteriormente, al paciente se le administrará la molécula que se enlaza a IL-17 sobre una base mensual hasta que se alcance el PASI 75.

Como se utiliza en la presente, “identificación de un paciente al iniciarse la recaída”, “identificar un paciente al iniciarse la recaída”, y similares, significa que un paciente, debido a la manifestación de cierta puntuación previamente determinada, por ejemplo, una puntuación de PASI, es reconocido por un médico por exhibir un inicio de recaída (SoR). En algunas realizaciones, los métodos, regímenes, y usos que se dan a conocer proporcionan la identificación de un paciente en el inicio de la recaída (SoR).

El tiempo de dosificación se mide en general desde el día de la primera dosis de secukinumab (el cual también es conocido como la “línea base”). Sin embargo, los proveedores de cuidados de la salud con frecuencia utilizan diferentes convenciones de nombramiento para identificar los programas de dosificación, como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4 – Convenciones de nombramiento comunes para los regímenes de dosificación. Los números en negrillas se refieren a la convención de nombramiento utilizada en la presente.

Semana	0/1	1/2	2/3	3/4	4/5	5/6	6/7	7/8	8/9	9/10	10/11	etc.
1 ^{er} día de la semana	0/1	7/8	14/15	21/22	28/29	35/36	42/43	49/50	56/57	63/64	70/71	etc.

Notoriamente, la semana cero puede ser referida como la semana uno por algunos proveedores de cuidados de la salud, mientras que el día cero puede ser referido como el día uno por algunos proveedores de cuidados de la salud. Por consiguiente, es posible que diferentes médicos designen, por ejemplo, una dosis como la que se da durante la

semana 3 / en el día 21, durante la semana 3 / en el día 22, durante la semana 4 / en el día 21, durante la semana 4 / en el día 22, mientras que hagan referencia al mismo programa de dosificación. Para tener mayor consistencia, la primera semana de dosificación será referida en la presente como la semana 0, mientras que el primer día de dosificación será referido como el día 1. Sin embargo, será entendido por un experto que esta convención de nombramiento se utiliza simplemente para tener consistencia y no debe interpretarse como limitante, es decir, la dosificación semanal es la provisión de una dosis semanal de la molécula que se enlaza a IL-17 independientemente de si el médico se refiere a una semana particular como "semana 1" o "semana 2". Como un ejemplo del nombramiento utilizando la convención designada en la presente, se pueden proporcionar cinco dosis de carga de secukinumab administradas semanalmente durante un régimen de inducción durante la semana 0 (por ejemplo, aproximadamente en el día 1), durante la semana 1 (por ejemplo, aproximadamente en el día 8), durante la semana 2 (por ejemplo, aproximadamente en el día 15), durante la semana 3 (por ejemplo, aproximadamente en el día 22), y durante la semana 4 (por ejemplo, aproximadamente en el día 29). Esta porción de un régimen de inducción también es referida como "semanalmente durante cinco semanas". La dosis de carga se puede administrar cada dos semanas (es decir, cada tercera semana), por ejemplo, durante la semana 0, durante la semana 2, durante la semana 4, etc. La dosis de carga se puede administrar cada tres semanas, por ejemplo, durante la semana 0, durante la semana 3, durante la semana 6, etc. La dosis de carga se puede administrar diariamente durante una semana, por ejemplo, en los días 1 a 7.

Durante un régimen de inducción, se puede proporcionar una dosis adicional de secukinumab alrededor del día 57 (durante la semana 8). Esta porción de un régimen de inducción es referida como "mensualmente", y este punto del tiempo es referido como que es "durante la semana ocho". La dosis de carga también se puede administrar cada semana (por ejemplo, durante la semana 0, 1, 2, 3, 4, etc.) o cada tercera semana (por ejemplo, durante la semana 0, 2, 4, 6, 8, 10 etc.). De una manera alternativa, una dosis de carga se puede suministrar como una sola infusión de dosis alta (por ejemplo, de aproximadamente 10 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 30 miligramos/kilogramo) durante el primer mes, y después de eso, se pueden administrar inyecciones subcutáneas (s.c.) mensualmente (por ejemplo, durante la semana 4 y durante la semana 8, etc.). De una manera alternativa, una dosis de carga se puede suministrar como más de una infusión de dosis alta (por ejemplo, 3 dosis de aproximadamente 10 miligramos/kilogramo) durante el primer mes, y después de eso, se pueden administrar inyecciones subcutáneas (s.c.) mensualmente. Se entenderá que una dosis no necesita proporcionarse en un punto del tiempo exacto, por ejemplo, una dosis debida en el día 57 se podría proporcionar, por ejemplo, en el día 52 al día 62 (+/- 5 días). En las realizaciones preferidas, el régimen de inducción emplea una dosificación semanal durante cinco semanas (semanas 0, 1, 2, 3, y 4), seguida por una dosis mensual durante la semana 8.

Para un régimen de mantenimiento, una dosis se puede proporcionar cada mes (también denominada como una dosificación "mensual") (es decir, cada 4 semanas, es decir, aproximadamente cada 28 días), cada dos meses (es decir, cada 8 semanas, es decir, aproximadamente cada 56 días), o cada tres meses (es decir, cada 12 semanas, es decir, aproximadamente cada 84 días). Como se utiliza en la presente, la primera dosis de un régimen de mantenimiento empleando la terapia continua se administrará en una fecha medida a partir de la dosis final del régimen de inducción. Por consiguiente, como un ejemplo, si la dosis final del régimen de inducción se proporciona durante la semana 8, entonces la primera dosis como parte de un régimen de mantenimiento mensual se suministrará durante la semana 12, la primera dosis como parte de un régimen de mantenimiento cada dos meses se suministrará durante la semana 16, la primera dosis como parte de un régimen de mantenimiento cada tres meses se suministrará durante la semana 20, etc. En las realizaciones preferidas, el régimen de mantenimiento emplea una dosificación mensual empezando en la semana 12.

Como se utiliza en la presente, la expresión "medios para administrar" se utiliza para indicar cualquier implemento disponible para administrar sistémicamente un producto biológico, incluyendo, pero no limitándose a, una jeringa previamente llenada, un frasco y jeringa, una pluma de inyección, un auto-inyector, un goteo intravenoso (i.v.) y bolsa, un parche, un gel, una bomba, etc. Con estos artículos, un paciente se puede auto-administrar el fármaco (es decir, administrar el fármaco por sí mismo) o un médico puede administrar el fármaco.

En algunas realizaciones, el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab), o la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para los receptores de IL-17), se puede administrar como una dosis de aproximadamente 150 miligramos en las semanas 0, 1, 2, 3, 4, y 8, seguida por aproximadamente 150 miligramos cada mes (es decir, cada 4 semanas) posteriormente como una terapia continua de mantenimiento. En algunas realizaciones, el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab), o la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para los receptores de IL-17), se puede administrar como una dosis de aproximadamente 300 miligramos en las semanas 0, 1, 2, 3, 4, y 8, seguida por aproximadamente 300 miligramos cada mes (es decir, cada 4 semanas) posteriormente como una terapia continua de mantenimiento. En las realizaciones adicionales, una vez que se logra una respuesta satisfactoria, se puede interrumpir el antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab), o la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para los receptores de IL-17), y se puede manejar la recaída subsiguiente con la reintroducción del antagonista de IL-17, por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab), o la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para los receptores de IL-17) en la dosis efectiva anterior tan pronto como se detecte un inicio de recaída.

(SoR) u otra pérdida de respuesta.

En algunas realizaciones, se puede emplear una dosis de refuerzo durante la terapia con el antagonista de IL-17, por ejemplo, con la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab), o la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para los receptores de IL-17). Una “dosis de refuerzo”, como se utiliza en la presente, se refiere a una dosis (o a varias dosis) de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab), o de una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para los receptores de IL-17) que es mayor que la dosis estándar suministrada durante la terapia de psoriasis con la molécula que se enlaza a IL-17. Por ejemplo, la dosis del antagonista de IL-17, por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, del anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab), o de la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para los receptores de IL-17), se puede escalar para los pacientes que no respondan o que sean respondientes parciales durante un período de inducción. Por consiguiente, a un paciente que haya sido tratado con 150 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 durante la semana 0, 1, 2, 3, y 8, se le pueden proporcionar aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 durante la semana 12, y si el paciente se convierte entonces en un respondiente, el paciente posteriormente será tratado con dosis de 150 miligramos. De una manera alternativa, un médico puede suministrar una dosis de refuerzo durante la semana 16 (es decir, en lugar de hacerlo durante la semana 12). En algunas realizaciones, un médico puede emplear una o más dosis de refuerzo (por ejemplo, una sola dosis de refuerzo en la semana 12 y posteriormente dosis estándares, una dosis de refuerzo en la semana 12 y 16 y posteriormente dosis estándares, etc.). En algunas realizaciones, si la dosis original fue de 150 miligramos, el refuerzo será, por ejemplo, de aproximadamente 300 miligramos o de cuando menos aproximadamente 10 miligramos/kilogramo (por ejemplo, de aproximadamente 10 miligramos/kilogramo dados 1, 2, 3, 4 o 5 veces [por ejemplo, dos veces por semana, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, etc.]; aproximadamente 15 miligramos/kilogramo dados 1, 2, 3, 4 o 5 veces [por ejemplo, dos veces por semana, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, etc.]; aproximadamente 20 miligramos/kilogramo dados 1, 2, 3, 4 o 5 veces [por ejemplo, dos veces por semana, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, etc.]; aproximadamente 30 miligramos/kilogramo dados 1, 2, 3, 4 o 5 veces [por ejemplo, dos veces por semana, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, etc.], etc.). En algunas realizaciones, si la dosis original fue de 300 miligramos, el refuerzo será, por ejemplo, de cuando menos aproximadamente 10 miligramos/kilogramo, por ejemplo, de aproximadamente 10 miligramos/kilogramo dados 1, 2, 3, 4 o 5 veces [por ejemplo, dos veces por semana, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, etc.]; aproximadamente 15 miligramos/kilogramo dados 1, 2, 3, 4 o 5 veces [por ejemplo, dos veces por semana, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, etc.]; aproximadamente 20 miligramos/kilogramo dados 1, 2, 3, 4 o 5 veces [por ejemplo, dos veces por semana, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, etc.]; aproximadamente 30 miligramos/kilogramo dados 1, 2, 3, 4 o 5 veces [por ejemplo, dos veces por semana, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, etc.], etc.). En algunas realizaciones, a un respondiente parcial o a un no respondiente se le proporcionan dosis de refuerzo durante 4 a 8 semanas después del período de inducción.

En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende tratar al paciente con una dosis de refuerzo de la molécula que se enlaza a IL-17 que sea más alta que la dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 empleada durante el régimen de inducción si el paciente es un respondiente parcial o un no respondiente durante el régimen de inducción.

En una realización preferida, los métodos y usos de la molécula que se enlaza a IL-17 proporcionan el tratamiento de psoriasis tipo placa crónica moderada a severa en pacientes adultos que sean candidatos para la terapia sistémica (o fototerapia). También se espera que los métodos y usos de la presente proporcionarán alivio (es decir, reducción) de diversos signos y síntomas de psoriasis, incluyendo, por ejemplo, comezón relacionada con psoriasis, descamación, desprendimiento, agrietamiento, dolor, Despellejamiento y enrojecimiento.

Moléculas que se enlazan a IL-17

Las diversas composiciones farmacéuticas, regímenes, usos, métodos y kits que se dan a conocer utilizan un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab), o una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para los receptores de IL-17), tal como secukinumab.

En una realización, la molécula que se enlaza a IL-17 comprende cuando menos un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H), el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2 y CDR3, teniendo la CDR1 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (N-Y-W-M-N), teniendo la CDR2 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 (A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G), y teniendo la CDR3 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 (D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L).

En una realización, la molécula que se enlaza a IL-17 comprende cuando menos un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H), el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1-x, CDR2-x y CDR3-x, teniendo la CDR1-x la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 (G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N), teniendo la CDR2-x la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12 (A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y), y teniendo la CDR3-x la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 (C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G).

En una realización, la molécula que se enlaza a IL-17 comprende cuando menos un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L), el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1', CDR2' y CDR3', teniendo la CDR1' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 (R-A-S-Q-S-V-S-S-Y-L-A), teniendo la CDR2' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 (G-A-S-S-R-A-T), y teniendo la CDR3' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 (Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T).

En una realización, la molécula que se enlaza a IL-17 comprende cuando menos un dominio V_H de inmunoglobulina y cuando menos un dominio V_L de inmunoglobulina, en donde: a) el dominio V_H de inmunoglobulina comprende: i) las regiones hipervariables CDR1, CDR2 y CDR3, teniendo la CDR1 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, teniendo la CDR2 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, y teniendo la CDR3 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; o ii) las regiones hipervariables CDR1-x, CDR2-x y CDR3-x, teniendo la CDR1-x la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, teniendo la CDR2-x la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, y teniendo la CDR3-x la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13; y b) el dominio V_L de inmunoglobulina comprende las regiones hipervariables CDR1', CDR2' y CDR3', teniendo la CDR1' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, teniendo la CDR2' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y teniendo la CDR3' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6.

En una realización, la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab) comprende cuando menos un dominio V_H de inmunoglobulina y cuando menos un dominio V_L de inmunoglobulina, en donde: a) el cuando menos un dominio V_H de inmunoglobulina comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2 y CDR3, teniendo la CDR1 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, teniendo la CDR2 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, y teniendo la CDR3 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y b) el cuando menos un dominio V_L de inmunoglobulina comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1', CDR2' y CDR3', teniendo la CDR1' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, teniendo la CDR2' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y teniendo la CDR3' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6.

En una realización, la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, el anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab) comprende cuando menos un dominio V_H de inmunoglobulina y cuando menos un dominio V_L de inmunoglobulina, en donde: a) el cuando menos un dominio V_H de inmunoglobulina comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1-x, CDR2-x y CDR3-x, teniendo la CDR1-x la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, teniendo la CDR2-x la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, y teniendo la CDR3-x la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13; y b) el cuando menos un dominio V_L de inmunoglobulina comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1', CDR2' y CDR3', teniendo la CDR1' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, teniendo la CDR2' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y teniendo la CDR3' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6.

En una realización, la molécula que se enlaza a IL-17 comprende:

a) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H), el cual comprende la secuencia de aminoácidos estipulada como la SEQ ID NO: 8;

b) un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L), el cual comprende la secuencia de aminoácidos estipulada como la SEQ ID NO: 10;

c) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende la secuencia de aminoácidos estipulada como la SEQ ID NO: 8, y un dominio V_L de inmunoglobulina, el cual comprende la secuencia de aminoácidos estipulada como la SEQ ID NO: 10;

d) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, y SEQ ID NO: 3;

e) un dominio V_L de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6;

f) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 13;

g) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, y SEQ ID NO: 3, y un dominio V_L de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6; o

h) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 13, y un dominio V_L de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6.

Las secuencias de aminoácidos de las regiones hipervariables de secukinumab, basándose en la definición de Kabat y como se determinan mediante el análisis de rayos-X y utilizando el planteamiento de Chotia et al., se

proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5: Secuencias de aminoácidos de las regiones hipervariables de los anticuerpos monoclonales de secukinumab. Los aminoácidos resaltados en negrillas son parte de los ciclos de las regiones determinantes de complementariedad (CDR), mientras que los mostrados en estilo regular son parte de la estructura del anticuerpo.

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

5

En las realizaciones preferidas, los dominios variables de cadena pesada y cadena ligera son de origen humano, por ejemplo aquéllos del anticuerpo secukinumab que se muestran en la SEQ ID NO: 10 (= dominio variable de cadena ligera, es decir, aminoácidos 1 a 109 de la SEQ ID NO: 10), y en la SEQ ID NO: 8 (= dominio variable de cadena pesada, es decir, los aminoácidos 1 a 127 de la SEQ ID NO: 8). Los dominios de región constante preferiblemente también comprenden los dominios de región constante humanos adecuados, por ejemplo, como se describe en "Sequences of Proteins of Immunological Interest", Kabat E.A. et al., US Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos), Public Health Service (Servicio de Salud Pública), National Institute of Health.

10

En algunas realizaciones, una molécula que se enlaza a IL-17 de la divulgación comprende el dominio variable ligero de la SEQ ID NO: 10. En otras realizaciones, una molécula que se enlaza a IL-17 de la divulgación comprende el dominio variable pesado de la SEQ ID NO: 8. En otras realizaciones, una molécula que se enlaza a IL-17 de la divulgación comprende el dominio variable ligero de la SEQ ID NO: 10 y el dominio variable pesado de la SEQ ID

15

NO: 8. En algunas realizaciones, una molécula que se enlaza a IL-17 de la divulgación comprende las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la SEQ ID NO: 10. En otras realizaciones, una molécula que se enlaza a IL-17 de la divulgación comprende las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la SEQ ID NO: 8. En otras realizaciones, una molécula que se enlaza a IL-17 de la divulgación comprende las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la SEQ ID NO: 10 y las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la SEQ ID NO: 8. Las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de las SEQ ID NO: 8 y SEQ ID NO: 10, de acuerdo con la definición tanto de Chotia como de Kabat, se pueden encontrar en la Tabla 5.

En algunas realizaciones, una molécula que se enlaza a IL-17 de la divulgación comprende el dominio ligero de la SEQ ID NO: 15. En otras realizaciones, una molécula que se enlaza a IL-17 de la divulgación comprende el dominio pesado de la SEQ ID NO: 17. En otras realizaciones, una molécula que se enlaza a IL-17 de la divulgación comprende el dominio ligero de la SEQ ID NO: 15 y el dominio pesado de la SEQ ID NO: 17. En algunas realizaciones, una molécula que se enlaza a IL-17 de la divulgación comprende las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la SEQ ID NO: 15. En otras realizaciones, una molécula que se enlaza a IL-17 de la divulgación comprende las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la SEQ ID NO: 17. En otras realizaciones, una molécula que se enlaza a IL-17 de la divulgación comprende las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la SEQ ID NO: 15 y las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la SEQ ID NO: 17. Las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de las SEQ ID NO: 15 y SEQ ID NO: 17, de acuerdo con la definición tanto de Chotia como de Kabat, se pueden encontrar en la Tabla 5.

Las regiones hipervariables se pueden asociar con cualquier tipo de regiones de estructura, aunque de preferencia son de origen humano. Las regiones de estructura adecuadas se describen en Kabat E.A. et al., *ibid.* La estructura de cadena pesada preferida es una estructura de cadena pesada humana, por ejemplo, aquella del anticuerpo secukinumab. Consiste, en secuencia, por ejemplo, en las regiones FR1 (aminoácidos 1 a 30 de la SEQ ID NO: 8), FR2 (aminoácidos 36 a 49 de la SEQ ID NO: 8), FR3 (aminoácidos 67 a 98 de la SEQ ID NO: 8), y FR4 (aminoácidos 117 a 127 de la SEQ ID NO: 8). Tomando en consideración las regiones hipervariables del secukinumab determinadas mediante análisis de rayos-X, otra estructura de cadena pesada preferida consiste, en secuencia, en las regiones FR1-x (aminoácidos 1 a 25 de la SEQ ID NO: 8), FR2-x (aminoácidos 36 a 49 de la SEQ ID NO: 8), FR3-x (aminoácidos 61 a 95 de la SEQ ID NO: 8), y FR4 (aminoácidos 119 a 127 de la SEQ ID NO: 8). De una manera similar, la estructura de cadena ligera consiste, en secuencia, en las regiones FR1' (aminoácidos 1 a 23 de la SEQ ID NO: 10), FR2' (aminoácidos 36 a 50 de la SEQ ID NO: 10), FR3' (aminoácidos 58 a 89 de la SEQ ID NO: 10), y FR4' (aminoácidos 99 a 109 de la SEQ ID NO: 10).

En una realización, una molécula que se enlaza a IL-17 se selecciona a partir de un anticuerpo anti-IL-17 humano que comprende cuando menos: a) una cadena pesada de inmunoglobulina o un fragmento de la misma que comprende un dominio variable, el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2 y CDR3 y la parte constante o el fragmento de la misma de una cadena pesada humana; teniendo la CDR1 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, teniendo la CDR2 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, y teniendo la CDR3 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y b) una cadena ligera de inmunoglobulina o un fragmento de la misma que comprende un dominio variable, el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables y opcionalmente también las regiones hipervariables CDR1', CDR2', y CDR3' y la parte constante o el fragmento de la misma de una cadena ligera humana, teniendo la CDR1' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, teniendo la CDR2' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y teniendo la CDR3' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6.

En una realización, una molécula que se enlaza a IL-17 se selecciona a partir de una molécula de enlace de una sola cadena que comprende un sitio de enlace de antígeno, el cual comprende: a) un primer dominio, el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2 y CDR3, teniendo la CDR1 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, teniendo la CDR2 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, y teniendo la CDR3 la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y b) un segundo dominio, el cual comprende las regiones hipervariables CDR1', CDR2' y CDR3', teniendo la CDR1' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, teniendo la CDR2' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y teniendo la CDR3' la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6; y c) un enlazador peptídico, el cual se enlaza ya sea a la extremidad N-terminal del primer dominio y a la extremidad C-terminal del segundo dominio, o bien a la extremidad C-terminal del primer dominio y a la extremidad N-terminal del segundo dominio.

De una manera alternativa, una molécula que se enlaza a IL-17 puede comprender cuando menos un sitio de enlace de antígeno, el cual comprende cuando menos un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende, en secuencia: a) las regiones hipervariables CDR1 (SEQ ID NO: 1), CDR2 (SEQ ID NO: 2), y CDR3 (SEQ ID NO: 3); o b) las regiones hipervariables CDR1_i, CDR2_i, CDR3_i, en donde la región hipervariable CDR1_i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR1, como se muestra en la SEQ ID NO: 1, en donde la región hipervariable CDR2_i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR2, como se muestra en la SEQ ID NO: 2; y en donde la región hipervariable CDR3_i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR3 como se muestra en la SEQ ID NO: 3; y la molécula que se enlaza a IL-17

mencionada es capaz de inhibir la actividad de aproximadamente 1 nM (= 30 nanogramos/mililitro) de la IL-17 humana en una concentración de aproximadamente 50 nM o menos, de aproximadamente 20 nM o menos, de aproximadamente 10 nM o menos, de aproximadamente 5 nM o menos, de aproximadamente 2 nM o menos, o más preferiblemente de aproximadamente 1 nM o menos de esa molécula por el 50 %, midiéndose la actividad inhibidora sobre la producción de IL-6 inducida por hu-IL-17 en los fibroblastos dérmicos humanos.

De una manera similar, una molécula que se enlaza a IL-17 puede comprender cuando menos un sitio de enlace de antígeno, el cual comprende cuando menos un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende, en secuencia: a) las regiones hipervariables CDR1-x (SEQ ID NO: 11), CDR2-x (SEQ ID NO: 12), y CDR3-x (SEQ ID NO: 13); o b) las regiones hipervariables CDR1_i-x, CDR2_i-x, CDR3_i-x, en donde la región hipervariable CDR1_i-x difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR1-x como se muestra en la SEQ ID NO: 11, en donde la región hipervariable CDR2_i-x difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR2-x como se muestra en la SEQ ID NO: 12; y en donde la región hipervariable CDR3_i-x difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR3-x como se muestra en la SEQ ID NO: 13; y la molécula que se enlaza a IL-17 mencionada es capaz de inhibir la actividad de 1 nM (= 30 nanogramos/mililitro) de la IL-17 humana en una concentración de aproximadamente 50 nM o menos, de aproximadamente 20 nM o menos, de aproximadamente 10 nM o menos, de aproximadamente 5 nM o menos, de aproximadamente 2 nM o menos, o más preferiblemente de aproximadamente 1 nM o menos de esa molécula por el 50 %, midiéndose la actividad inhibidora sobre la producción de IL-6 inducida por hu-IL-17 en los fibroblastos dérmicos humanos.

De una manera similar, una molécula que se enlaza a IL-17 puede comprender cuando menos un sitio de enlace de antígeno, el cual comprende cuando menos un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que comprende, en secuencia: a) las regiones hipervariables CDR'1 (SEQ ID NO: 4), CDR'2 (SEQ ID NO: 5), y CDR'3 (SEQ ID NO: 6); o b) las regiones hipervariables CDR'1_i, CDR'2_i, CDR'3_i, en donde la región hipervariable CDR'1_i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR'1 como se muestra en la SEQ ID NO: 4, en donde la región hipervariable CDR'2_i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR'2, como se muestra en la SEQ ID NO: 5; y en donde la región hipervariable CDR'3_i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR'3 como se muestra en la SEQ ID NO: 6; y la molécula que se enlaza a IL-17 mencionada es capaz de inhibir la actividad de 1 nM (= 30 nanogramos/mililitro) de la IL-17 humana en una concentración de aproximadamente 50 nM o menos, de aproximadamente 20 nM o menos, de aproximadamente 10 nM o menos, de aproximadamente 5 nM o menos, de aproximadamente 2 nM o menos, o más preferiblemente de aproximadamente 1 nM o menos de esa molécula por el 50 %, midiéndose la actividad inhibidora sobre la producción de IL-6 inducida por hu-IL-17 en los fibroblastos dérmicos humanos.

De una manera alternativa, una molécula que se enlaza a IL-17 puede comprender ambos dominios variables de cadena pesada (V_H) y cadena ligera (V_L), y esa molécula que se enlaza a IL-17 tiene cuando menos un sitio de enlace de antígeno, el cual comprende: a) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1 (SEQ ID NO: 1), CDR2 (SEQ ID NO: 2), y CDR3 (SEQ ID NO: 3); y un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1' (SEQ ID NO: 4), CDR2' (SEQ ID NO: 5), y CDR3' (SEQ ID NO: 6); o b) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1_i, CDR2_i, y CDR3_i, en donde la región hipervariable CDR1_i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR1 como se muestra en la SEQ ID NO: 1, en donde la región hipervariable CDR2_i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR2, como se muestra en la SEQ ID NO: 2; y en donde la región hipervariable CDR3_i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR3 como se muestra en la SEQ ID NO: 3; y un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1'_i, CDR2'_i, CDR3'_i, en donde la región hipervariable CDR1'_i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR'1 como se muestra en la SEQ ID NO: 4, en donde la región hipervariable CDR2'_i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR'2, como se muestra en la SEQ ID NO: 5; y en donde la región hipervariable CDR3'_i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR'3 como se muestra en la SEQ ID NO: 6; y la molécula que se enlaza a IL-17 mencionada es capaz de inhibir la actividad de 1 nM (= 30 nanogramos/mililitro) de la IL-17 humana en una concentración de aproximadamente 50 nM o menos, de aproximadamente 20 nM o menos, de aproximadamente 10 nM o menos, de aproximadamente 5 nM o menos, de aproximadamente 2 nM o menos, o más preferiblemente de aproximadamente 1 nM o menos de esa molécula por el 50 %, midiéndose la actividad inhibidora sobre la producción de IL-6 inducida por hu-IL-17 en los fibroblastos dérmicos humanos.

De una manera alternativa, una molécula que se enlaza a IL-17 puede comprender ambos dominios variables de cadena pesada (V_H) y cadena ligera (V_L), y esa molécula que se enlaza a IL-17 comprende cuando menos un sitio de enlace de antígeno, el cual comprende: a) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1-x (SEQ ID NO: 11), CDR2-x (SEQ ID NO: 12), y CDR3-x (SEQ ID NO: 13); y un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1' (SEQ ID NO: 4), CDR2' (SEQ ID NO: 5), y CDR3' (SEQ ID NO: 6); o

b) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1-x, CDR2-x, y CDR3-x, en donde la región hipervariable CDR1-x difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR1-x como se muestra en la SEQ ID NO: 11, en donde la región hipervariable CDR2-x difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR2-x como se muestra en la SEQ ID NO: 12; y en donde la región hipervariable CDR3-x difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR3-x como se muestra en la SEQ ID NO: 13; y un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1'i, CDR2'i, CDR3'i, en donde la región hipervariable CDR1'i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR1' como se muestra en la SEQ ID NO: 4, en donde la región hipervariable CDR2'i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR2', como se muestra en la SEQ ID NO: 5; y en donde la región hipervariable CDR3'i difiere por 3, de preferencia 2, más preferiblemente 1 aminoácido(s), de la región hipervariable de la CDR3' como se muestra en la SEQ ID NO: 6; y la molécula que se enlaza a IL-17 mencionada es capaz de inhibir la actividad de 1 nM (= 30 nanogramos/mililitro) de la IL-17 humana en una concentración de aproximadamente 50 nM o menos, de aproximadamente 20 nM o menos, de aproximadamente 10 nM o menos, de aproximadamente 5 nM o menos, de aproximadamente 2 nM o menos, o más preferiblemente de aproximadamente 1 nM o menos de esa molécula por el 50 %, midiéndose la actividad inhibidora sobre la producción de IL-6 inducida por hu-IL-17 en los fibroblastos dérmicos humanos.

Un anticuerpo para IL-17 humano dado a conocer en la presente puede comprender una cadena pesada que sea sustancialmente idéntica a aquella estipulada como la SEQ ID NO: 17 y una cadena ligera que sea sustancialmente idéntica a aquella estipulada como la SEQ ID NO: 15. Un anticuerpo para IL-17 humano dado a conocer en la presente puede comprender una cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 17 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 15.

Un anticuerpo para IL-17 humano dado a conocer en la presente puede comprender: a) una cadena pesada que comprende un dominio variable que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a aquella mostrada en la SEQ ID NO: 8 y la parte constante de una cadena pesada humana; y b) una cadena ligera que comprende un dominio variable que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a aquella mostrada en la SEQ ID NO: 10 y la parte constante de una cadena ligera humana.

La inhibición del enlace de IL-17 a su receptor se puede probar de una manera conveniente en diversos ensayos, incluyendo los ensayos descritos en el documento WO 2006/013107. El término "hasta el mismo grado" significa que la referencia y las moléculas equivalentes exhiben, sobre una base estadística, una actividad inhibidora de IL-17 esencialmente idéntica en uno de los ensayos referidos en la presente (véase el Ejemplo 1 de WO 2006/013107). Por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17 de la divulgación, típicamente tienen IC_{50} s para la inhibición de la IL-17 humana sobre la producción de IL-6 inducida por la IL-17 humana en los fibroblastos dérmicos humanos, que están por debajo de aproximadamente 10 nM, más preferiblemente de aproximadamente 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o de aproximadamente 1 nM de aquella de, de preferencia sustancialmente iguales que, la IC_{50} de la molécula de referencia correspondiente cuando se ensayan como se describe en el Ejemplo 1 de WO 2006/013107. De una manera alternativa, el ensayo utilizado puede ser un ensayo de inhibición competitiva del enlace de IL-17 mediante los receptores de IL-17 solubles (por ejemplo, las construcciones humanas de IL-17 R/Fc del Ejemplo 1 de la Publicación Internacional Número WO 2006/013107), y las moléculas que se enlazan a IL-17 de la divulgación.

La divulgación también incluye moléculas que se enlazan a IL-17 en donde uno o más de los residuos de aminoácidos de las CDR1, CDR2, CDR3, CDR1-x, CDR2-x, CDR3-x, CDR1', CDR2' o CDR3', o de las estructuras, típicamente cambian sólo unos cuantos (por ejemplo, de 1 a 4); por ejemplo, mediante mutación, por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio de las secuencias de ADN correspondientes. La divulgación incluye las secuencias de ADN que codifican para las moléculas cambiadas que se enlazan a IL-17. En particular la divulgación incluye moléculas que se enlazan a IL-17 en donde uno o más residuos de la CDR1' o CDR2' han sido cambiados desde los residuos mostrados en las SEQ ID NO: 4 (para la CDR1') y en la SEQ ID NO: 5 (para la CDR2').

La divulgación también incluye moléculas que se enlazan a IL-17 que tienen especificidad de enlace por la IL-17 humana, en particular los anticuerpos de IL-17 capaces de inhibir el enlace de IL-17 a su receptor, y los anticuerpos de IL-17 capaces de inhibir la actividad de 1 nM (= 30 nanogramos/mililitro) de la IL-17 humana en una concentración de aproximadamente 50 nM o menos, de aproximadamente 20 nM o menos, de aproximadamente 10 nM o menos, de aproximadamente 5 nM o menos, de aproximadamente 2 nM o menos, o más preferiblemente de aproximadamente 1 nM o menos de esa molécula por el 50 % (midiéndose esta actividad inhibidora sobre la producción de IL-6 inducida por hu-IL-17 en los fibroblastos dérmicos humanos).

En algunas realizaciones, la molécula que se enlaza a IL-17, por ejemplo, el anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab, se enlaza a un epítipo de la IL-17 humana madura, el cual comprende Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129. En algunas realizaciones, el anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab, se enlaza a un epítipo de la IL-17 humana madura, el cual comprende Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80. En algunas realizaciones, el anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab, se enlaza a un epítipo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas maduras de la IL-17 humana, comprendiendo este epítipo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena, y Tyr43,

Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena. El esquema de numeración de residuos utilizado para definir estos epítomos se basa en que el residuo uno es el primer aminoácido de la proteína madura (es decir, IL-17A carece del péptido de señal N-terminal de 23 aminoácidos y empieza con Glicina). La secuencia para la IL-17A inmadura se estipula en Swiss-Prot entrada Q16552. En algunas realizaciones, el anticuerpo para IL-17 tiene una K_D de aproximadamente 100 a 200 pM. En algunas realizaciones, el anticuerpo para IL-17 tiene una IC_{50} de aproximadamente 0.4 nM para la neutralización *in vitro* de la actividad biológica de aproximadamente 0.67 nM de la IL-17A humana. En algunas realizaciones, el anticuerpo para IL-17 tiene una vida media *in vivo* de aproximadamente 4 semanas (por ejemplo, de aproximadamente 23 a aproximadamente 30 días). En algunas realizaciones, la biodisponibilidad absoluta del anticuerpo para IL-17 administrado subcutáneamente (s.c.) tiene un intervalo de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 80 %, por ejemplo, de aproximadamente el 76 %.

Las moléculas particularmente preferidas que se enlazan a IL-17 de la divulgación son los anticuerpos humanos, en especial secukinumab, como se describe en los Ejemplos 1 y 2 de la Publicación Internacional Número WO 2006/013107. El secukinumab (AIN457) es un anticuerpo monoclonal completamente humano anti-interleucina-17A humana de una alta afinidad recombinante (IL-17A, IL-17) del isotipo IgG1/kappa que está actualmente en estudios clínicos para el tratamiento de condiciones inflamatorias inmunológicamente mediadas.

Regímenes de Tratamiento, Métodos de Tratamiento, Composiciones Farmacéuticas y Usos

Los antagonistas de IL-17 dados a conocer, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17, por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab, son útiles para el tratamiento, prevención, o disminución de psoriasis.

Los antagonistas de IL-17, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17, por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab, se pueden utilizar *in vitro*, *ex vivo*, o se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas, y se pueden administrar a individuos (por ejemplo, a sujetos humanos) *in vivo* para tratar, disminuir, o prevenir la psoriasis. Se formulará una composición farmacéutica para ser compatible con su vía de administración destinada (por ejemplo, las composiciones orales en términos generales incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible). Otros ejemplos no limitantes de las vías de administración incluyen administración parenteral (por ejemplo, intravenosa), intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, mediante inhalación), transdérmica (tópica), transmucosal, y rectal. Las composiciones farmacéuticas compatibles con cada vía destinada son bien conocidas en la materia.

Los antagonistas de IL-17, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17, por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab, se pueden utilizar como una composición farmacéutica cuando se combinan con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede contener, en adición a una molécula que se enlaza a IL-17, vehículos, diversos diluyentes, rellenos, sales, reguladores, estabilizantes, solubilizantes, y otros materiales bien conocidos en la materia. Las características del vehículo dependerán de la vía de administración.

Las composiciones farmacéuticas para utilizarse en los métodos dados a conocer, también pueden contener agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento del trastorno objetivo particular. Por ejemplo, una composición farmacéutica también puede incluir agentes anti-inflamatorios. Los factores y/o agentes adicionales se pueden incluir en la composición farmacéutica para producir un efecto sinérgico con las moléculas que se enlazan a IL-17, o para minimizar los efectos secundarios causados por las moléculas que se enlazan a IL-17.

La composición farmacéutica de la divulgación puede estar en la forma de un liposoma, en donde la molécula que se enlaza a IL-17 se combina, en adición a otros vehículos farmacéuticamente aceptables, con agentes anfipáticos tales como lípidos que existen en forma aglomerada como micelios, monocapas insolubles, cristales líquidos, y capas lamelares en una solución acuosa. Los lípidos adecuados para la formulación liposomal incluyen, sin limitación, monoglicéridos, diglicéridos, sulfatidos, lisolecitina, fosfolípidos, saponina, ácidos biliares, etc.

En la práctica del método de tratamiento o uso de la presente divulgación, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula que se enlaza a IL-17 a un sujeto, por ejemplo, a un mamífero (por ejemplo, a un ser humano). La molécula que se enlaza a IL-17 se puede administrar de acuerdo con el método de la divulgación ya sea sola o bien en combinación con otras terapias, tales como, por ejemplo, en combinación con terapias adicionales para inflamación. Cuando se co-administra con uno o más agentes, la molécula que se enlaza a IL-17 se puede administrar simultáneamente con cualquier otro agente, o en secuencia. Si se administra en secuencia, el médico que atienda decidirá la secuencia apropiada para administrar la molécula que se enlaza a IL-17 en combinación con otros agentes.

Cuando se administra oralmente una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula que se enlaza a IL-17, el agente de enlace estará en la forma de una tableta, cápsula, polvo, solución o elixir. Cuando se administra en la forma de una tableta, la composición farmacéutica de la divulgación adicionalmente puede contener un vehículo sólido, tal como una gelatina o un adyuvante. Cuando se administra en la forma líquida, se puede agregar un vehículo líquido, tal como agua, petróleo, aceites de origen animal o vegetal, tales como aceite de cacahuete (teniendo precaución en relación con las alergias al cacahuete), aceite mineral, aceite de semilla de soya, o aceite de ajonjolí, o aceites sintéticos. La forma líquida de la composición farmacéutica además puede contener una solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacárido, o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol, o polietilenglicol.

Quando se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula que se enlaza a IL-17 mediante inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la molécula que se enlaza a IL-17 estará en la forma de una solución parenteralmente aceptable libre de pirógeno. Una composición farmacéutica para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea puede contener, en adición a la molécula que se enlaza a IL-17, un vehículo isotónico, tal como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, inyección de de Ringer lactatada, u otros vehículos como los conocidos en la materia.

Las composiciones farmacéuticas para utilizarse en los métodos dados a conocer se pueden elaborar de una manera convencional. En una realización, la composición farmacéutica de preferencia se proporciona en una forma liofilizada. Para la administración inmediata, se disuelve en un vehículo acuoso aceptable, por ejemplo, agua estéril para inyección o solución salina fisiológicamente regulada estéril. Si se considera deseable hacer una solución de mayor volumen para su administración mediante infusión en lugar de una inyección de bolo, es conveniente incorporar albúmina de suero humano o la propia sangre del paciente heparinizada en la solución salina en el momento de la formulación. La presencia de un exceso de la proteína fisiológicamente inerte previene la pérdida del anticuerpo mediante su adsorción sobre las paredes del recipiente y de la tubería utilizada con la solución para infusión. Si se utiliza albúmina, una concentración adecuada es del 0.5 al 4.5 % en peso de la solución salina. Otras formulaciones comprenden una formulación líquida o liofilizada.

La dosificación apropiada, desde luego, variará dependiendo, por ejemplo, de la molécula particular que se enlace a IL-17 que se vaya a emplear, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y gravedad de la condición que se trate, y de la naturaleza de los tratamientos anteriores a los que el paciente se haya sometido. Por último, el médico que atienda decidirá la cantidad de la molécula que se enlace a IL-17 con la que se tratará a cada sujeto individual. En algunas realizaciones, el médico que atienda puede administrar dosis bajas de la molécula que se enlace a IL-17, y observar la respuesta del sujeto. En otras realizaciones, las dosis iniciales de la molécula que se enlace a IL-17 administradas a un sujeto son más altas, y entonces se titulan de una manera descendente hasta que se presenten los signos de la recaída. Se pueden administrar dosis mayores de la molécula que se enlaza a IL-17 hasta que se obtenga el efecto terapéutico óptimo, y en este punto, la dosificación no se aumenta adicionalmente en términos generales.

Una molécula que se enlaza a IL-17 se administra convenientemente de una forma parenteral, intravenosa, por ejemplo, en la vena antecubital o en otra vena periférica, intramuscularmente, o subcutáneamente. La duración de la terapia intravenosa (i.v.) utilizando una composición farmacéutica de la presente divulgación variará dependiendo de la gravedad de la enfermedad que se trate y de la condición y respuesta personal de cada paciente individual. También se contempla la terapia subcutánea (s.c.) utilizando una composición farmacéutica de la presente divulgación. El médico que atienda decidirá sobre la duración apropiada de la terapia intravenosa o de la terapia subcutánea, y sobre el tiempo de administración de la terapia, utilizando la composición farmacéutica de la presente divulgación.

En general se indica que se obtienen resultados satisfactorios (tratamiento, profilaxis, demora en la presentación de síntomas) en las dosificaciones de aproximadamente 0.05 miligramos a aproximadamente 20 miligramos por kilogramo de peso corporal, más usualmente de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 20 miligramos por kilogramo de peso corporal. La frecuencia de dosificación puede estar en el intervalo de aproximadamente una vez por semana hasta aproximadamente una vez cada tres meses, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente una vez cada 2 semanas hasta aproximadamente una vez cada 12 semanas, por ejemplo, una vez cada cuatro a ocho semanas. La frecuencia de dosificación dependerá, entre otras cosas, de la fase del régimen de tratamiento.

En algunas realizaciones, se administra una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab) durante un régimen de inducción y/o un régimen de mantenimiento. En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende un régimen de carga. En las realizaciones adicionales, el régimen de carga comprende la administración de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o más dosis semanales de secukinumab, de preferencia cinco dosis semanales de secukinumab (por ejemplo, suministradas durante las semanas 0, 1, 2, 3, 4). En algunas realizaciones, el régimen de carga comprende la administración de la dosis diaria de secukinumab, por ejemplo, la dosis diaria de secukinumab suministrada durante una semana. En algunas realizaciones, la dosificación de carga que se puede administrar en estas cantidades semanales o diarias puede ser de aproximadamente 25 miligramos a aproximadamente 300 miligramos suministrados subcutáneamente (s.c.). Por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos subcutáneamente (s.c.), por ejemplo, aproximadamente 150 miligramos o aproximadamente 300 miligramos suministrados subcutáneamente (s.c.). En otras realizaciones, el régimen de inducción, en adición a la inclusión de un régimen de carga, comprende además el suministro del secukinumab como dosis mensuales, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o más dosis de secukinumab mensualmente, de preferencia una dosis mensual del secukinumab suministrada en la semana ocho.

En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende la administración de una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab) (por ejemplo, de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos suministrados subcutáneamente (s.c.). Por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos subcutáneamente (s.c.), por ejemplo, aproximadamente 150 miligramos o aproximadamente 300 miligramos) en una forma continua suministrada

bimestralmente, mensualmente, cada dos meses, o cada tres meses. En una realización preferida, se suministra una dosis de mantenimiento mensualmente. En algunas realizaciones, si la dosis durante el régimen de mantenimiento se suministra mensualmente, la primera dosis mensual se suministra en la semana 12, y luego mensualmente (por ejemplo, aproximadamente cada 4 semanas o aproximadamente cada 28 días) posteriormente. En algunas

- 5 realizaciones, si la dosis durante el régimen de mantenimiento se suministra cada dos meses, la primera dosis se suministra en la semana 16, y luego cada dos meses (por ejemplo, aproximadamente cada 8 semanas o aproximadamente cada 56 días) posteriormente. En algunas realizaciones, si la dosis durante el régimen de mantenimiento se suministra cada tres meses, la primera dosis se suministra en la semana 20, y luego cada tres meses (por ejemplo, aproximadamente cada 12 semanas o aproximadamente cada 84 días) posteriormente.
- 10 En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende la administración intermitente de una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab) (por ejemplo, de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos suministrados subcutáneamente (s.c.), por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos subcutáneamente (s.c.), por ejemplo, aproximadamente 150 miligramos o aproximadamente 300 miligramos) como una o dos dosis (por ejemplo,
- 15 una sola dosis) después de un inicio de recaída (SoR). Después de estas una o dos dosis, el paciente se monitorea para determinar un inicio de recaída (SoR) adicional, como se define en la presente. Tras la observación de un inicio de recaída (SoR) adicional (el cual se puede determinar utilizando cualquier sistema de puntuación dermatológica aceptable, de preferencia el sistema de puntuación de PASI), al paciente se le pueden administrar una o dos dosis adicionales (por ejemplo, una sola dosis) de secukinumab. Este tratamiento al iniciarse la recaída (SoR) se puede
- 20 continuar durante toda la vida del paciente, siempre que los síntomas sorriáticos del paciente se vuelvan a tratar eficientemente con la terapia intermitente suministrada al iniciarse la recaída (SoR) (por ejemplo, la puntuación de recaída de PASI se puede mejorar hasta una puntuación de PASI aceptable). En algunas realizaciones, el inicio de la recaída (SoR) se define como la pérdida del 20 % de la máxima respuesta de PASI alcanzada en cualquier tiempo antes de la cita en la que se haga la evaluación del inicio de la recaída y la pérdida de PASI 75.
- 25 En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento después del inicio de la recaída (SoR) comprende la administración de cuando menos una dosis (por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, o más dosis) de secukinumab (por ejemplo, de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos suministrados subcutáneamente (s.c.), por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos subcutáneamente (s.c.), por ejemplo, aproximadamente 150 miligramos o aproximadamente 300 miligramos), hasta que se alcance un
- 30 punto final dado, por ejemplo, hasta que se alcance el PASI 75. En una realización preferida, una vez que un paciente experimenta el inicio de la recaída (SoR), al paciente se le administra subcutáneamente (s.c.) cuando menos una dosis (por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, o más dosis) de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, aproximadamente 75 miligramos, aproximadamente 150 miligramos, aproximadamente 300 miligramos, de preferencia aproximadamente 150 miligramos o aproximadamente 300
- 35 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, secukinumab) mensualmente hasta que se alcance el PASI 75.

Si la terapia intermitente, por ejemplo, el tratamiento en el inicio de la recaída (SoR), ya no mejora mayormente los síntomas de psoriasis de un paciente (por ejemplo, la puntuación de recaída de PASI ya no puede ser mayormente mejorada hasta una puntuación de PASI aceptable, por ejemplo, PASI 75), entonces el paciente puede entrar en

40 terapia continua. En un régimen de mantenimiento empleando la terapia continua, al paciente se le puede administrar secukinumab (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos subcutáneamente (s.c.), por ejemplo, aproximadamente 150 miligramos o aproximadamente 300 miligramos subcutáneamente (s.c.)) semanalmente, bimestralmente, mensualmente, cada dos meses o cada tres meses. De una manera alternativa, un régimen de mantenimiento puede empezar como una terapia intermitente (por ejemplo, el

45 tratamiento al iniciarse la recaída (SoR)), pero se puede intercambiar a terapia continua. Por ejemplo, si un paciente muestra intervalos regulares entre inicios de recaída (SoR), un médico podría decidir cambiar al paciente al tratamiento continuo, pero utilizando un intervalo particular identificado para ese paciente individual (en lugar de un intervalo definido previamente). Esto daría como resultado un planteamiento "semi-individualizado", en lugar de un planteamiento completamente individualizado durante el cual cada dosis es desencadenada por el inicio de la

50 recaída (SoR). Por ejemplo, si un paciente presenta puntuaciones de inicio de recaída (SoR) persistentemente cada 5-6 semanas, entonces un médico puede cambiar al paciente desde la terapia intermitente (el tratamiento al iniciarse la recaída (SoR)) hasta la administración continua de secukinumab cada cinco o seis semanas.

En algunas realizaciones, la dosificación de secukinumab utilizada en los regímenes de inducción y/o de mantenimiento que se dan a conocer, se basa en el peso del paciente. En una realización, al paciente se le

55 administran aproximadamente 150 miligramos subcutáneamente (s.c.), si el paciente pesa menos o igual a aproximadamente 90 kilogramos. En una realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 miligramos subcutáneamente (s.c.), si el paciente pesa menos o igual a aproximadamente 100 kilogramos. En otra realización, al paciente se le administran aproximadamente 300 miligramos subcutáneamente (s.c.), si el paciente pesa más de aproximadamente 90 kilogramos. En otra realización, al paciente se le administran aproximadamente 300 miligramos subcutáneamente (s.c.), si el paciente pesa más de aproximadamente 100 kilogramos. Otros tipos de dosificación basada en el peso para utilizarse en los métodos dados a conocer incluyen, por ejemplo, 75 miligramos para menos

60 de 70 kilogramos, 150 miligramos para menos de 90 kilogramos, 300 miligramos para más o igual a 90 kilogramos. Adicionalmente, un experto podría también administrar la molécula que se enlaza a IL-17 basándose en una

combinación de dosificación basada en el peso corporal y dosificación basada en la respuesta, por ejemplo, los que no respondan a 150 miligramos que sean, por ejemplo, de menos de 70 kilogramos, se escalan hasta 300 miligramos.

Se entenderá que se puede requerir la escalación de la dosis (por ejemplo, durante la fase de inducción y/o mantenimiento) para ciertos pacientes, por ejemplo, los pacientes que muestren una respuesta parcial o ninguna respuesta al tratamiento con las moléculas que se enlazan a IL-17 (por ejemplo, secukinumab). Por consiguiente, las dosificaciones de secukinumab pueden ser mayores de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos subcutáneamente (s.c.), por ejemplo, de aproximadamente 80 miligramos, de aproximadamente 100 miligramos, de aproximadamente 125 miligramos, de aproximadamente 175 miligramos, de aproximadamente 200 miligramos, de aproximadamente 250 miligramos, de aproximadamente 350 miligramos, de aproximadamente 400 miligramos, etcétera. También se entenderá que así mismo se puede requerir una reducción de la dosis (por ejemplo, durante la fase de inducción y/o mantenimiento) para ciertos pacientes, por ejemplo, los pacientes que muestren eventos adversos o una respuesta adversa al tratamiento con las moléculas que se enlazan a IL-17 (por ejemplo, secukinumab). Por consiguiente, las dosificaciones de secukinumab pueden ser menores de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos subcutáneamente (s.c.), por ejemplo, de aproximadamente 25 miligramos, de aproximadamente 50 miligramos, de aproximadamente 80 miligramos, de aproximadamente 100 miligramos, de aproximadamente 125 miligramos, de aproximadamente 175 miligramos, de aproximadamente 200 miligramos, de 250 miligramos, etcétera.

En la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar una molécula que se enlaza a IL-17 a un paciente que lo necesite, durante un régimen de inducción, en donde el régimen de inducción comprende un régimen de carga, en donde el régimen de carga comprende administrar al paciente cinco dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17, suministrándose cada una de las cinco dosis semanalmente, empezando en la semana cero; y b) posteriormente, administrar la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente, durante un régimen de mantenimiento.

En algunas realizaciones, las cinco dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 son de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos cada una. En algunas realizaciones, las cinco dosis son cada una de aproximadamente 150 miligramos o de aproximadamente 300 miligramos cada una. En algunas realizaciones, las cinco dosis de aproximadamente 150 miligramos se administran al paciente si el paciente pesa menos de 90 kilogramos, y en donde las cinco dosis de aproximadamente 300 miligramos se administran al paciente si el paciente pesa más de, o igual a, 90 kilogramos. En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende además administrar al paciente de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 durante la semana ocho.

En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende tratar al paciente con aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 mensualmente, cada dos meses, o cada tres meses. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende tratar al paciente con cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 al iniciarse la recaída. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende además tratar al paciente con cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 en cada inicio de recaída adicional. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende tratar al paciente con una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 al iniciarse la recaída, y posteriormente tratar al paciente mensualmente con una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 hasta que se alcance el PASI 75. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende tratar al paciente con una dosis de refuerzo de la molécula que se enlaza a IL-17 que sea más alta que la dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 empleada durante el régimen de inducción si el paciente es un respondiente parcial o un no respondiente al tratamiento con la molécula que se enlaza a IL-17 durante el régimen de inducción.

En la presente se dan a conocer moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis, caracterizado porque se administra cuando menos una dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 a un paciente al iniciarse la recaída desde un tratamiento anterior con la molécula que se enlaza a IL-17. También en la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) identificar un paciente al iniciarse la recaída desde un tratamiento anterior de psoriasis empleando una molécula que se enlaza a IL-17; y b) administrar al paciente cuando menos una dosis de la molécula que se enlaza a IL-17.

En algunas realizaciones, la cuando menos una dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 es de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos cada una. En algunas realizaciones, la cuando menos una dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 es de aproximadamente 150 miligramos, o de aproximadamente 300 miligramos cada una. En algunas realizaciones, se repiten los pasos a) y b).

En algunas realizaciones, el tratamiento anterior con la molécula que se enlaza a IL-17 comprende un régimen de inducción. En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende un régimen de carga. En algunas

realizaciones, el régimen de carga comprende administrar al paciente cinco dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17, suministrándose cada una de las cinco dosis semanalmente, empezando en la semana cero. En algunas realizaciones, las cinco dosis son cada una de aproximadamente 150 miligramos o de aproximadamente 300 miligramos. En algunas realizaciones, las cinco dosis de aproximadamente 150 miligramos se administran al paciente si el paciente pesa menos de 90 kilogramos, y en donde las cinco dosis de aproximadamente 300 miligramos se administran al paciente si el paciente pesa más de, o igual a, 90 kilogramos. En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende además administrar al paciente de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 durante la semana ocho.

En algunas realizaciones, el tratamiento anterior con la molécula que se enlaza a IL-17 comprende administrar al paciente cuando menos una dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 al iniciarse la recaída.

En la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar a un paciente que lo necesite, cinco dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de una molécula que se enlaza a IL-17, suministrándose cada una de las cinco dosis semanalmente, empezando en la semana cero; b) administrar al paciente de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 durante la semana ocho, c) administrar al paciente cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al iniciarse la recaída; y d) repetir el paso c) en cada inicio de recaída adicional.

En la presente se dan a conocer regímenes terapéuticos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden:

a) administrar una molécula que se enlaza a IL-17 a un paciente que lo necesite, durante un régimen de inducción, el cual comprende; i. administrar de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente semanalmente durante cinco semanas, en donde la primera dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 se administra durante la semana cero; y ii. posteriormente, administrar de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente, durante la semana ocho, y

b) administrar la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente, durante un régimen de mantenimiento, el cual comprende; i. administrar de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente cada mes, cada dos meses, o cada tres meses; o ii. administrar cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente al iniciarse la recaída.

En la presente se dan a conocer moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis, caracterizado porque la molécula que se enlaza a IL-17: a) es para administrarse durante un régimen de inducción, en donde el régimen de inducción comprende un régimen de carga, en donde el régimen de carga comprende administrar cinco dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17, suministrándose cada una de las cinco dosis semanalmente, empezando en la semana cero; y b) posteriormente, es para administrarse durante un régimen de mantenimiento.

En algunas realizaciones, el régimen de carga comprende administrar cinco dosis de aproximadamente 150 miligramos o de aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17. En algunas realizaciones, las cinco dosis de aproximadamente 150 miligramos se administran al paciente si el paciente pesa menos de 90 kilogramos, y en donde las cinco dosis de aproximadamente 300 miligramos se administran al paciente si el paciente pesa más de, o igual a, 90 kilogramos. En algunas realizaciones, el régimen de inducción comprende además administrar al paciente de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 durante la semana ocho.

En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende tratar al paciente con aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 mensualmente, cada dos meses, o cada tres meses. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende tratar al paciente con cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 al iniciarse la recaída. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento comprende además tratar al paciente con cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos de la molécula que se enlaza a IL-17 en cada inicio de recaída adicional.

En la presente se dan a conocer moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis,

caracterizado porque la molécula que se enlaza a IL-17 es: a) para administrarse a un paciente que lo necesite, como cinco dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos), suministrándose cada una de las cinco dosis semanalmente, empezando en la semana cero; b) posteriormente, para administrarse al paciente, durante la semana ocho, en una cantidad de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos); c) posteriormente, para administrarse al paciente como cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) al iniciarse la recaída; y d) posteriormente, para administrarse al paciente al iniciarse cada recaída adicional, como cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos).

En la presente se dan a conocer moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis, caracterizado porque la molécula que se enlaza a IL-17 es:

a) para administrarse a un paciente que lo necesite, durante un régimen de inducción, el cual comprende; i. la molécula que se enlaza a IL-17 es para administrarse al paciente en una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) semanalmente durante cinco semanas, en donde la primera dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 es para administrarse durante la semana cero; y ii. posteriormente, la molécula que se enlaza a IL-17 es para administrarse al paciente en una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) durante la semana ocho, y

b) para administrarse al paciente, durante un régimen de mantenimiento, el cual comprende; i. la molécula que se enlaza a IL-17 es para administrarse al paciente en una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) cada mes, cada dos meses, o cada tres meses; o ii. la molécula que se enlaza a IL-17 es para administrarse al paciente como cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al iniciarse la recaída.

En la presente se dan a conocer los usos de las moléculas que se enlazan a IL-17 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de psoriasis, caracterizado porque la molécula que se enlaza a IL-17 es para administrarse a un paciente al iniciarse la recaída desde un tratamiento anterior con la molécula que se enlaza a IL-17.

En la presente se dan a conocer moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis en un paciente, en donde el paciente se va a identificar al iniciarse la recaída desde un tratamiento anterior con la molécula que se enlaza a IL-17, y en donde se va a administrar a este paciente cuando menos una dosis de la molécula que se enlaza a IL-17.

En la presente se dan a conocer composiciones farmacéuticas para el tratamiento de psoriasis, las cuales comprenden, como un ingrediente activo, la molécula que se enlaza a IL-17, en donde la molécula que se enlaza a IL-17 es para administrarse a un paciente al iniciarse la recaída desde un tratamiento anterior con la molécula que se enlaza a IL-17.

En la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar a un paciente que lo necesite, cinco dosis semanales de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de una molécula que se enlaza a IL-17; y b) posteriormente administrar: i) de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente mensualmente, o ii) una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente, aproximadamente un mes después del paso a), y posteriormente, administrar cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente al iniciarse la recaída.

En la presente se dan a conocer regímenes terapéuticos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar a un paciente que lo necesite, cinco dosis semanales de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de una molécula que se enlaza a IL-17; y b) posteriormente administrar: i) de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente mensualmente, o ii) una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente, aproximadamente un mes después del paso a), y posteriormente, administrar cuando menos una dosis de aproximadamente 75

miligramos a aproximadamente 300 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 300 miligramos) de la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente al iniciarse la recaída.

En la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar una molécula que se enlaza a IL-17 a un paciente que lo necesite, durante un régimen de inducción, en donde el régimen de inducción comprende un régimen de carga que proporciona una máxima concentración en plasma promedio (C_{max}) de la molécula que se enlaza a IL-17 de aproximadamente 52 microgramos/mililitro a aproximadamente 104 microgramos/mililitro; y b) posteriormente, administrar la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente, durante un régimen de mantenimiento, que proporciona un nivel de artesa en estado continuo promedio de la molécula que se enlaza a IL-17 de entre aproximadamente 5 microgramos/mililitro y aproximadamente 70 microgramos/mililitro.

En la presente se dan a conocer moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis, caracterizado porque la molécula que se enlaza a IL-17: a) es para administrarse al paciente, durante un régimen de inducción, en donde el régimen de inducción comprende un régimen de carga que proporciona una máxima concentración en plasma promedio (C_{max}) de la molécula que se enlaza a IL-17 de aproximadamente 52 microgramos/mililitro a aproximadamente 104 microgramos/mililitro; y b) posteriormente, es para administrarse al paciente, durante un régimen de mantenimiento, que proporciona un nivel de artesa en estado continuo promedio de la molécula que se enlaza a IL-17 de entre aproximadamente 5 microgramos/mililitro y aproximadamente 70 microgramos/mililitro.

En algunas realizaciones, el régimen de carga proporciona una C_{max} de la molécula que se enlaza a IL-17 de aproximadamente 52 microgramos/mililitro aproximadamente en el día 32. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento proporciona un nivel de artesa en estado continuo promedio de la molécula que se enlaza a IL-17 de aproximadamente 5 microgramos/mililitro a aproximadamente 33 microgramos/mililitro. En algunas realizaciones, el mantenimiento proporciona un nivel de artesa en estado continuo promedio de la molécula que se enlaza a IL-17 de aproximadamente 16 microgramos/mililitro. En algunas realizaciones, el régimen de carga proporciona una C_{max} de la molécula que se enlaza a IL-17 de aproximadamente 104 microgramos/mililitro aproximadamente en el día 32. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento proporciona un nivel de artesa en estado continuo promedio de la molécula que se enlaza a IL-17 de aproximadamente 11 microgramos/mililitro a aproximadamente 70 microgramos/mililitro. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento proporciona un nivel de artesa en estado continuo promedio de la molécula que se enlaza a IL-17 de aproximadamente 33 microgramos/mililitro. En algunas realizaciones, el régimen de inducción es de doce semanas. En algunas realizaciones, el régimen de mantenimiento emplea una dosificación mensual de la molécula que se enlaza a IL-17.

En la presente se dan a conocer métodos para el tratamiento de psoriasis, los cuales comprenden: a) administrar una molécula que se enlaza a IL-17 a un paciente que lo necesite, durante un régimen de inducción, en donde el régimen de inducción comprende un régimen de carga que proporciona un nivel de artesa promedio un mes después de la cuarta dosis de aproximadamente 29.2 microgramos/mililitro; y b) posteriormente, administrar la molécula que se enlaza a IL-17 al paciente, durante un régimen de mantenimiento, que proporciona un nivel de artesa en estado continuo promedio de la molécula que se enlaza a IL-17 de aproximadamente 15 microgramos/mililitro.

En la presente se dan a conocer moléculas que se enlazan a IL-17, para utilizarse en el tratamiento de psoriasis, caracterizado porque la molécula que se enlaza a IL-17: a) es para administrarse al paciente, durante un régimen de inducción, en donde el régimen de inducción comprende un régimen de carga que proporciona un nivel de artesa promedio un mes después de la cuarta dosis de aproximadamente 29.2 microgramos/mililitro; y b) posteriormente, es para administrarse al paciente, durante un régimen de mantenimiento, que proporciona un nivel de artesa en estado continuo promedio de la molécula que se enlaza a IL-17 de aproximadamente 15 microgramos/mililitro.

Terapias de combinación para el tratamiento de psoriasis:

En la práctica de los métodos de tratamiento, regímenes, o usos de la presente divulgación, se administra a un sujeto por ejemplo, a un mamífero (por ejemplo, a un ser humano), una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de IL-17, por ejemplo, de una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, de un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), o de una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17. Un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), o una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17, se puede administrar de acuerdo con el método de la divulgación ya sea solo o bien en combinación con otras terapias, tales como, por ejemplo, en combinación con agentes y terapias adicionales para psoriasis. Cuando se co-administra con uno o más agentes adicionales, un antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), o una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17, se puede administrar ya sea simultáneamente con el otro agente, o en secuencia. Si se administra en secuencia, el médico que atienda decidirá sobre la secuencia apropiada para administrar el antagonista de IL-17, por ejemplo, una molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), o una molécula que se enlaza a los receptores de IL-17, en combinación con otros agentes.

Se pueden combinar diferentes terapias benéficamente con los antagonistas de IL-17 que se dan a conocer, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), y las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17, durante el tratamiento de psoriasis. Estas terapias incluyen productos tópicos (sobre el mostrador (sin receta), compuestos no esteroideos, y compuestos esteroideos), fototerapia, y el tratamiento sistémico (por ejemplo, con productos biológicos o entidades químicas). Los ejemplos no limitantes de los agentes tópicos para usarse con los antagonistas de IL-17 que se dan a conocer, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), y las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17, incluyen ácido salicílico, alquitrán de carbón, Dovonex® (calcipotrieno), Taclonex® (calcipotrieno y dipropionato de betametasona), Tazorec® (tazaroteno), pimecrolimus, tacrolimus, Vectical® (calcitriol), Zithranol-RR® (antralina), y esteroides tópicos (por ejemplo, corticosteroides). Los ejemplos de fototerapia para usarse con los antagonistas de IL-17 que se dan a conocer, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), y las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17, incluyen el tratamiento con psoraleno + UVA o el tratamiento con UVB (con o sin alquitrán). Los ejemplos de los agentes utilizados en el tratamiento sistémico para usarse con los antagonistas de IL-17 que se dan a conocer, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), y las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17, incluyen retinoides, tales como Acitretina (Soriatano®), ciclosporina, metotrexato, Hidrea® (hidroxiurea), isotretinoína, micofenolato-mofetil, ácido micofenólico, sulfasalazina, 6-tioguanina, fumaratos (por ejemplo, dimetilfumarato y ésteres de ácido fumárico), azatioprina, corticosteroides, leflunomida, tacrolimus, bloqueadores de células-T (tales como Amevive® (alefacept), y Raptiva® (efalizumab), bloqueadores del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) (tales como Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliximab), y Simponi® (golimumab)), y bloqueadores de interleucina 12/23 (tales como Stelara® (ustekinumab), tasocitinib, Efalizumab, y briakinumab.

Los agentes adicionales para utilizarse en combinación con los antagonistas de IL-17 que se dan a conocer, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), y las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17, durante el tratamiento de psoriasis, incluyen apremilast, mometasoma, voclosporina, quetoconazol, Neuroskin Forte, interleucina humana recombinante-10, voclosporina, VX-765, MED-1545, decanoato de flufenazina, acetomuinophn, crema de bimosiamosa, doxiciclina, vancomicina, AbGn168, Vitamina D3, RO5310074, fludarabina Calcipotriol e hidrocortisona (LEO 80190), LE80185 (Taclonex® Scalp suspensión tópica/Xamiol® gel), Focetria (vacuna con adyuvante de MF59 monovalente, vector de terapia genética tgAAC94, Apremilast, Capsaicina, Psirelax, ABT-874 (anti-IL-12), IDEC-114, MEDI-522, INCB018424 crema de fosfato, LE29102, BMS 587101, CD 2027, CRx-191, 8-metoxipsoraleno o 5-metoxipsoraleno, Bicilina L-A, LY2525623, INCB018424, LY2439821, CEP-701, CC-10004, certolizumab (CZP), GW786034 (pazopanib), doxiciclina Curcuminoides Complejo C3, NYC 0462, RG3421, hOKT3gamma1(Ala-Ala), BT061, teplizumab, sulfato de condroitina, CNTO 1275, anticuerpo monoclonal para las subunidades IL-12p40 e IL-23p40, BMS-582949, MK0873, MEDI-507, M518101, ABT-874, AMG 827, AN2728, AMG 714, AMG 139, PTH (1-34), U0267 Espuma, CNTO 1275, QRX-101, CNTO 1959, LEO 22811, Imiquimod, CTLA4Ig, Alga Dunaliella Bardawil, AS101 Crema, pioglitazona, pimecrolimus, ranibizumab, Zidovudina CDP870 (Certolizumab pegol), Onercept (r-hTBP-1), ACT-128800, 4,4-dimetil-benciso-2H-selenazina, CRx-191, CRx-197, doxercalciferol, LEO 19123 Crema (calcipotriol más LEO 80122), LAS 41004, WBI-1001, tacrolimus, RAD001, rapamicina, rosiglitazona, pioglitazona, ABT-874, Aminopterina, AN2728, CD2027, ACT-128800, furoato de mometasona, CT 327, clobetasol + LCD, BTT1023, E6201, vitamina B12 tópica, INCB018424 Crema de Fosfato, Xamiol gel, IP10.C8, BFH772, LEO 22811, Flufenazina, MM-093, Clobex, SCH 527123, CF101, SRT2104, BIRT2584, CC10004, Tetratiomolibdato, CP-690,550, U0267, ASP015K, VB-201, Acitretina (también denominada como U0279), RWJ-445380, Psoralait, propionato de Clobetasol, toxina de botulismo tipo A, alefacept, erlotinib, BCT194, Ungüento Ultravate, Roflumilast, CNTO 1275, halobetasol, CTA018 crema, ILV-094, COL-121, MEDI-507, AEB071. Los agentes adicionales para utilizarse en combinación con secukinumab durante el tratamiento de psoriasis, incluyen antagonistas de IL-6, antagonistas de CD20, antagonistas de CTLA4, antagonistas de IL-17, antagonistas de IL-8, antagonistas de IL-21, antagonistas de IL-22, antagonistas de VEGF, antagonistas de CXCL, antagonistas de MMP, antagonistas de defensina, antagonistas de IL-1beta, y antagonistas de IL-23 (por ejemplo, señuelos de receptores, anticuerpos antagonistas, etc.). Un experto podrá discernir las dosificaciones apropiadas de los agentes anteriores para el co-suministro con los antagonistas de IL-17 que se dan a conocer, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), y las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17.

Kits para el tratamiento de psoriasis:

En la presente se proporcionan kits útiles para proporcionar antagonistas de IL-17, por ejemplo, las moléculas que se enlazan a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, tal como secukinumab), y las moléculas que se enlazan a los receptores de IL-17, para el tratamiento de psoriasis. Estos kits pueden comprender un antagonista de IL-17 (por ejemplo, en una forma líquida o liofilizada) o una composición farmacéutica, la cual comprenda el antagonista de IL-17. Adicionalmente, estos kits pueden comprender medios para administrar la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, una jeringa o una pluma previamente llenada), e instrucciones para su uso. Estos kits pueden contener agentes terapéuticos adicionales (descritos anteriormente) para el tratamiento de psoriasis, por ejemplo, para el suministro en combinación con los antagonistas de IL-17 que se dan a conocer, por ejemplo, secukinumab.

De conformidad con lo anterior, en la presente se dan a conocer kits que comprenden: a) una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula que se enlaza a IL-17; b)

medios para administrar el antagonista de IL-17 (por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17 o la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17) a un paciente que tenga psoriasis; y c) instrucciones que dispongan: i) administrar el antagonista de IL-17 (por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17 o la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17) al paciente, durante un régimen de inducción, el cual comprende: a. administrar de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos del antagonista de IL-17 (por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17 o de la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17) al paciente semanalmente durante cinco semanas, en donde la primera dosis de la molécula que se enlaza a IL-17 se administra durante la semana cero; y b. posteriormente, administrar de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos del antagonista de IL-17 (por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17 o de la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17) al paciente, durante la semana ocho, y ii) administrar el antagonista de IL-17 (por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17 o la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17) al paciente durante un régimen de mantenimiento, el cual comprende: a. administrar de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos del antagonista de IL-17 (por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17 o de la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17) al paciente cada mes, cada dos meses, o cada tres meses; o b. administrar cuando menos una dosis de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 300 miligramos del antagonista de IL-17 (por ejemplo, de la molécula que se enlaza a IL-17 o de la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17) al paciente al iniciarse la recaída.

General

En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, usos, o composiciones farmacéuticas que se dan a conocer, el antagonista de IL-17 (por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17 o la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17) se selecciona a partir del grupo que consiste en:

a) secukinumab;

b) un anticuerpo para IL-17 que se enlaza a un epítipo de IL-17 que comprende Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129;

c) un anticuerpo para IL-17 que se enlaza a un epítipo de IL-17 que comprende Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80;

d) un anticuerpo para IL-17 que se enlaza a un epítipo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas de proteína de IL-17 madura, comprendiendo este epítipo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena, y Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena;

e) un anticuerpo para IL-17 que se enlaza a un epítipo de un homodímero de IL-17 que tiene dos cadenas de proteína de IL-17 madura, comprendiendo este epítipo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 en una cadena, y Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 en la otra cadena, en donde la molécula que se enlaza a IL-17 tiene una K_D de aproximadamente 100 a 200 pM, y en donde la molécula que se enlaza a IL-17 tiene una vida media *in vivo* de aproximadamente 4 semanas; y

f) un anticuerpo para IL-17 que comprende un anticuerpo seleccionado a partir del grupo que consiste en:

i) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H), el cual comprende la secuencia de aminoácidos estipulada como la SEQ ID NO: 8;

ii) un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L), el cual comprende la secuencia de aminoácidos estipulada como la SEQ ID NO: 10;

iii) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende la secuencia de aminoácidos estipulada como la SEQ ID NO: 8, y un dominio V_L de inmunoglobulina, el cual comprende la secuencia de aminoácidos estipulada como la SEQ ID NO: 10;

iv) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, y SEQ ID NO: 3;

v) un dominio V_L de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6;

vi) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 13;

vii) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, y SEQ ID NO: 3, y un dominio V_L de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6; y

viii) un dominio V_H de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 13, y un dominio V_L de inmunoglobulina, el cual comprende las regiones hipervariables estipuladas como las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6.

En los métodos, regímenes terapéuticos, usos, composiciones farmacéuticas, combinaciones, terapias de combinación, y kits anteriormente mencionados, una realización preferida emplea un anticuerpo para IL-17 humano, por ejemplo, un anticuerpo para IL-17 humano (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humano), más preferiblemente secukinumab.

- 5 En algunas realizaciones de los métodos, regímenes, kits, moléculas que se enlazan a IL-17, usos y composiciones farmacéuticas que se dan a conocer, el antagonista de IL-17 (por ejemplo, la molécula que se enlaza a IL-17 o la molécula que se enlaza a los receptores de IL-17) es autoadministrada por el paciente.

- 10 En algunos de los métodos, regímenes terapéuticos, usos, composiciones farmacéuticas, combinaciones, terapias de combinación, y kits anteriormente mencionados, el paciente que se vaya a tratar con secukinumab es un paciente ingenuo (es decir, no ha sido previamente tratado para psoriasis). En otras realizaciones, el paciente que se vaya a tratar con secukinumab ha sido previamente tratado con un agente sistémico para psoriasis, por ejemplo, con un agente seleccionado a partir del grupo que consiste en metotrexato, ciclosporina, ésteres de ácido fumárico, acitretina, alefacept, adalimumab, efalizumab, etanorcept, infliximab, golimumab o ustekinumab. En las realizaciones preferidas, el agente sistémico es metotrexato.

- 15 En algunas realizaciones, los regímenes de tratamiento que se dan a conocer se utilizan en los pacientes que tengan psoriasis en placa crónica moderada a severa que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. En algunas realizaciones, los regímenes de tratamiento que se dan a conocer se utilizan en los pacientes que tengan psoriasis en placa crónica moderada a severa que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean médicamente menos apropiadas. En algunas realizaciones, los regímenes de
20 tratamiento que se dan a conocer se utilizan en los pacientes que tengan psoriasis en placa crónica moderada a severa que sean candidatos para la terapia sistémica, y cuando otras terapias sistémicas sean médicamente menos apropiadas. En algunas realizaciones, el paciente puede ser un no respondente, un respondente parcial (por ejemplo, un respondente inadecuado), un recurrente, o un rebotante al tratamiento de psoriasis anti-TNF alfa.

- 25 En algunos de los métodos, regímenes terapéuticos, usos, composiciones farmacéuticas, combinaciones, terapias de combinación, y kits anteriormente mencionados, el inicio de la recaída se define como: a) la pérdida de cuando menos el 20 % (1/5) de la máxima respuesta de PASI alcanzada en cualquier tiempo antes de la cita en la que se haga la evaluación del inicio de recaída; y b) la pérdida de PASI 75.

- 30 En algunos de los métodos, regímenes terapéuticos, usos, composiciones farmacéuticas, combinaciones, terapias de combinación, y kits anteriormente mencionados, el paciente padece de psoriasis de las palmas y/o de las plantas de los pies, psoriasis de la cara, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis de los genitales, psoriasis inversa, o psoriasis de las uñas. En las realizaciones adicionales, la psoriasis es psoriasis tipo placa crónica.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Prueba de concepto utilizando secukinumab para tratar psoriasis:

- 35 En un estudio de prueba de concepto (PoC) realizado (CAIN457A2102), se compararon los efectos de secukinumab administrado a 3 miligramos/kilogramo como una sola infusión intravenosa con aquél del placebo en treinta y seis pacientes con psoriasis tipo placa crónica activa. El estudio demostró eficacia en el punto final de 4 semanas y una eficacia continua en 12 semanas basándose en el índice de área y severidad de psoriasis (PASI) y en los puntos finales de evaluación global del investigador (IGA).

- 40 En un estudio de seguimiento (CAIN457A2212), se probaron tres regímenes de secukinumab intravenosamente (i.v.) en los pacientes con psoriasis tipo placa crónica activa: 1x 3 miligramos/kilogramo (administrados en el día 1), 1x 10 miligramos/kilogramo (administrados en el día 1), y 3 x 10 miligramos/kilogramo (administrados en los días 1, 15, y 29). El brazo con 3 miligramos/kilogramo intravenosamente (i.v.) confirmó la eficacia que se ve en la prueba de concepto (PoC) (alcanzando el 40 % de los pacientes el PASI 75 después de 12 semanas). Los brazos con 10 miligramos/kilogramo intravenosamente (i.v.) exhibieron una eficacia muy mejorada comparándose con el brazo de
45 tratamiento con 3 miligramos/kilogramo intravenosamente (i.v.), en donde del 73 % (10 miligramos/kilogramo) al 87 % (3x 10 miligramos/kilogramo) de los pacientes alcanzan el PASI 75 en la semana 12. Más aún, el establecimiento de acción del secukinumab fue muy rápido (aproximadamente 2 semanas). Notoriamente, como se muestra en la Figura 1, no se observa rebote alguno en los pacientes tratados con secukinumab dentro de 8 semanas después de la dosificación. Esto está en contraste con otros diversos tratamientos de psoriasis, los cuales se ha demostrado que
50 inducen el rebote en los pacientes, por ejemplo, algunos antagonistas de TNF alfa y la ciclosporina. Esta falta de rebote sugiere la factibilidad de un tratamiento intermitente de psoriasis, por ejemplo, el tratamiento al iniciarse la recaída (SoR), con secukinumab.

Ejemplo 2 - Estudio CAIN457A2211

Ejemplo 2.1 - Protocolo

- 55 Objetivos primarios

Con el fin de evaluar la eficacia de tres regímenes de inducción del secukinumab administrado subcutáneamente en los pacientes con psoriasis tipo placa crónica moderada a severa con respecto al alcance del PASI 75 después de 12 semanas de tratamiento, comparándose con el placebo.

Diseño del estudio

- 5 Este estudio de múltiples centros utiliza un diseño doble-ciego, de grupos paralelos, de selección aleatoria. En la Figura 2 se muestra una ilustración gráfica del estudio. El estudio consiste en 4 períodos: el período de clasificación, el período de inducción, el período de mantenimiento, y el período de seguimiento. El período de clasificación de 4 semanas se utilizará para evaluar la elegibilidad y para limpiar a los pacientes de los medicamentos no permitidos. En la cita de la línea base, los pacientes elegibles se clasificarán de una manera aleatoria en uno de los grupos de tratamiento de inducción. La clasificación aleatoria se estratificará de acuerdo con el peso corporal (≥ 90 kilogramos o < 90 kilogramos).

Los pacientes se clasificarán de una manera aleatoria como sigue:

Período de inducción

- 15 Los pacientes se asignarán a uno de los siguientes cuatro grupos de tratamiento de inducción en una proporción de 1:2:2:1, respectivamente:

- Inducción con una sola inyección – “Única”: secukinumab 150 miligramos subcutáneamente (s.c.) administrados en la semana 1.
- Inducción con inyecciones mensuales – “Mensual”: secukinumab 150 miligramos subcutáneamente (s.c.) administrados en las semanas 1, 5, 9.
- 20 • Inducción de carga temprana – “Temprana”: secukinumab 150 miligramos subcutáneamente (s.c.) administrados en las semanas 1, 2, 3, 5.
- Placebo – “Placebo”: Placebo administrado en las semanas 1, 2, 3, 5, 9.

En cada uno de los grupos de tratamiento activo, se administrarán inyecciones de placebo para mantener el estudio ciego.

25 Período de mantenimiento

En la semana 13, los pacientes se clasificarán como respondentes (que alcanzan cuando menos el PASI 75), respondentes parciales (que alcanzan el PASI 50, pero no el PASI 75), o no respondentes (que no alcanzan el PASI 50).

- 30 Los respondentes en la semana 13 se seleccionarán además aleatoriamente para uno de los siguientes grupos de tratamiento de mantenimiento en una proporción de 1:1:

- Régimen de intervalo de tiempo fijo – “FI”: secukinumab 150 miligramos subcutáneamente (s.c.) administrados en la semana 13 y en la semana 25, y placebo en la cita programada regular en la que se observe el inicio de la recaída.
- 35 • Régimen de tratamiento al iniciarse la recaída – “SR”: Placebo administrado en la semana 13 y posiblemente en la semana 25 si no se observa el inicio de la recaída, y secukinumab 150 miligramos subcutáneamente (s.c.) administrados en la cita programada regular en la que se observe el inicio de la recaída.

Los respondentes en el régimen de placebo permanecerán en el grupo de placebo, y recibirán el placebo en la semana 13 y en la semana 25, y el placebo en la cita programada regular en la que se observe el inicio de la recaída.

40 Fase de etiqueta abierta

Los no respondentes y los respondentes parciales en la semana 13 y los pacientes que experimenten 2 recaídas consecutivas en las citas programadas a partir de la semana 13 en adelante, serán elegibles para entrar en la fase de etiqueta abierta – “OL”: secukinumab 150 miligramos subcutáneamente (s.c.) administrados cada 4 semanas. La última administración del fármaco del estudio para todos los pacientes restantes en el estudio será potencialmente en la semana 33. Todos los pacientes aleatoriamente seleccionados entrarán al período de seguimiento sin tratamiento 4 semanas después de la última administración del fármaco del estudio para monitorear la seguridad, y se monitorearán durante 12 semanas (Citas 13, 14 y 15). La evaluación para resolver el objetivo primario se llevará a cabo al final del período de inducción (semana 13).

Índice de área y severidad de psoriasis: PASI

- 50 Se derivará una puntuación de PASI en las citas programadas. En el sistema de puntuación de PASI, se evalúan la

cabeza, tronco, extremidades superiores, y extremidades inferiores por separado para eritema, engrosamiento (elevación en placa, induración), y despellejamiento (descamación) (véase la Tabla 1).

Ejemplo 2.2 - Resultados para CAIN457A2211

Resultados del análisis interino (12 semanas):

5 Respuesta de PASI

Los datos disponibles en el análisis interino llevado a cabo en la semana 12 muestra un PASI 75 del 12 % en el brazo de "Única", del 43 % en el brazo de "Mensual", y del 55 % en el brazo de "Temprana", comparándose con el 5 % en el brazo de placebo (Tabla 6 y Figura 3). Ambos brazos de "Mensual" y "Temprana" mostraron el significado estadístico comparándose con el placebo ($p < 0.001$). El grupo de "Temprana" (4 x 150 miligramos de secukinumab subcutáneamente (s.c.) dentro de las primeras cinco semanas) mostró la eficacia más alta, la cual fue mejor que 3 miligramos/kilogramo intravenosamente (i.v.) (PoC), pero menor que 10 miligramos/kilogramo intravenosamente (i.v.) (CAIN457A2212).

Tabla 5: Alcance de PASI después de 12 semanas de tratamiento con secukinumab comparándose con el placebo en ambos grupos de "Mensual" y "Temprana" ($p < 0.001$) en el estudio CAIN457A2211.

Grupo de Tratamiento	PASI 50	PASI 75	PASI 90
Secukinumab 150 mg x 1 ("Única" ; N = 66)	28.8%	12.1%	4.5%
Secukinumab 150 mg x 3 ("Mensual" ; N = 138)	60.9%	42.8%	18.1%
Secukinumab 150 mg x 4 ("Temprana" ; N = 133)	76.5%	54.5%	31.8%
Placebo (N = 67)	13.6%	4.5%	4.5%

En el estudio CAIN457A2211, los índices de respuesta no mejoraron de una manera significativa después de la semana 8 en el brazo de "Temprana" (el cual no incluyó la dosificación en la semana 8), mientras que el índice de respuesta claramente mejoró después de la semana 8 en el brazo de "Mensual" (el cual sí incluyó la dosificación en la semana 8) (Figura 3). Más aún, 8 pacientes del brazo de "Temprana" que ya habían alcanzado una respuesta de PASI 75 en la semana 8 habían perdido el PASI 75 para la semana 12. Estos datos apoyan la dosificación mensual después de la carga semanal.

También se demostró una relación entre el peso corporal y la respuesta en el estudio CAIN457A2211; el 60.9 % de los pacientes con un peso corporal de <90 kilogramos mostraron una respuesta de PASI 75 después de doce semanas de tratamiento, mientras que solamente el 47.6 % alcanzó esta respuesta en el grupo de los pacientes que pesaban ≥ 90 kilogramos (Tabla 6). El índice de respuesta para alcanzar la puntuación de una evaluación global del investigador (IGA), o 0 o 1, también fue estadísticamente y significativamente mejor para los brazos de "Mensual" (22.6 %) y "Temprana" (37.9 %), cuando se comparan con el placebo (3.0 %; $p < 0.001$). El perfil de seguridad de corto plazo del secukinumab en este estudio fue comparable con el placebo sin que se viera un efecto de la dosis, y hubo un porcentaje similar (de aproximadamente el 60 al 70 %) de eventos adversos a través de todos los brazos de dosis y del placebo. Esto incluyó los eventos infecciosos, los cuales fueron del 21 %, del 39 %, y del 33 % en las cohortes de "Única", "Mensual" y "Temprana", respectivamente, comparándose con el 37 % en la cohorte de placebo. El porcentaje de eventos adversos serios (SAEs) fue del 5 %, del 2 %, y del 5 % en las cohortes de "Única", "Mensual" y "Temprana", respectivamente, comparándose con el 3 % en la cohorte de placebo.

Taba 6: Alcance de PASI analizado por peso después de 12 semanas de tratamiento con secukinumab comparándose con el placebo.

Grupo de Tratamiento	< 90 kg	≥ 90 kg	Todos
Secukinumab 150 mg x1 (“Única”; N = 66)	20.6% (7 / 34)	3.1% (1 / 32)	12.1%
Secukinumab 150 mg x3 (“Mensual”; N = 138)	53.6% (37 / 69)	31.9% (22 / 69)	42.8%
Secukinumab 150 mg x4 (“Temprana”; N = 133)	60.9% (42 / 69)	47.6% (30 / 63)	54.5%
Placebo (N = 67)	5.9% (2 / 34)	3.1% (1 / 32)	4.5%

Respuesta de IGA

- 5 En adición a la respuesta de PASI, se llevó a cabo el análisis del punto final primario sobre el alcance de la evaluación global del investigador (IGA). Se utilizó una escala de 0 (limpio) a 5 (muy severo). Un paciente se considerará como un respondente de IGA si se alcanzaba una IGA de 0 (limpio) o de 1 (casi limpio); un criterio de inclusión estaba en una IGA de la línea base de ≥ 3 . Después de doce semanas de tratamiento, se alcanzó una
- 10 respuesta de IGA en el 4.5 % de los pacientes del brazo de “Única”, en el 22.6 % de los pacientes del brazo de “Mensual”, y en el 37.9 % del brazo de “Temprana”; solamente el 3.0 % de los pacientes del grupo de placebo alcanzaron una respuesta de IGA de 0/1.

- Justo como para la respuesta de PASI a través del tiempo, se demostró que el número de respondentes de IGA aumentó después de la administración de secukinumab después de ocho semanas en el brazo de “Mensual”, pero solamente lo hizo ligeramente en el brazo de “Temprana”, en donde no se dio secukinumab después de ocho
- 15 semanas. Adicionalmente, también se demostró una relación entre el peso corporal y la respuesta de IGA para el régimen de “Única” y “Mensual”, pero no para el régimen de “Temprana”. En el brazo de “Única”, el índice de respuesta de IGA después de doce semanas de tratamiento fue del 8.8 % en el grupo con un peso de <90 kilogramos, pero del 0.0 % en el grupo con el peso de ≥ 90 kilogramos. De una manera similar, en el brazo de
- 20 “Mensual”, los índices de respuesta fueron del 35.3 % y del 10.1 %. En el brazo de “Temprana”, los índices de respuesta fueron muy similares entre los grupos de peso corporal, con el 39.1 % (<90 kilogramos) y el 36.5 % (≥ 90 kilogramos).

Resultados del Análisis Interino (28 semanas):

- Se llevó a cabo un análisis interino (IA) 16 semanas después de que 103 pacientes habían alcanzado una respuesta de PASI 75 después de doce semanas de tratamiento. En este análisis interino (IA), el objetivo secundario clave de
- 25 la comparación de los dos regímenes de mantenimiento (“intervalo fijo” y “tratamiento al iniciarse la recaída”) fue evaluado por un comité de monitoreo de datos interno (DMC).

Demografía de la línea base

- Comparándose con la demografía en la selección aleatoria, la población en este análisis interino consistió en los pacientes con un peso corporal promedio más bajo (85.1 kilogramos comparándose con 93.1 kilogramos en la
- 30 selección aleatoria). De otra manera, las demografías fueron comparables. Se esperaba una diferencia en el peso corporal promedio, debido a que solamente los respondentes entraron en el período de mantenimiento doble ciego, y un peso corporal más bajo está asociado con una probabilidad más alta de que muestre una respuesta después del tratamiento con secukinumab.

Respuesta de PASI

En el brazo de tratamiento de “intervalo fijo” (51 pacientes; tratamiento de mantenimiento con 150 miligramos de secukinumab subcutáneamente (s.c.) doce y veinticuatro semanas después de la selección aleatoria), el 94.1 % de los pacientes mostraron una respuesta de PASI 75 (pérdida de respuesta del 5.9 %) en cuatro semanas en mantenimiento, el 80.4 % después de ocho semanas (pérdida del 19.6 %), y el 66.7 % doce semanas en el período de mantenimiento (pérdida del 33.3 %) (Figuras 4A y 4B). En la cita de la semana 25, los pacientes se volvieron a tratar con secukinumab, y cuatro semanas después, el porcentaje de pacientes con una respuesta de PASI 75 aumentó ligeramente hasta el 68.6 %.

En adición, se probó el intervalo fijo de cuatro semanas en la parte de etiqueta abierta del estudio CAIN457A2211. Por definición, los pacientes que entraron en esta parte del estudio no tuvieron una respuesta de PASI 75 en la semana 12. Cuando se trataron con 150 miligramos de secukinumab con etiqueta abierta cada cuatro semanas, un porcentaje significativo de los pacientes se convirtieron hasta el estado de respondentes dentro de ocho a doce semanas (Tabla 7). Para apoyar la racionalización de un intervalo de mantenimiento de cuatro semanas, se debe observar que una vez que se alcanza cierto nivel del índice de respuesta de PASI 75 (“Única” y “Mensual”: Semana 20; “Temprana” y Placebo: Semana 24), este porcentaje se mantiene en el mismo nivel o mejora ligeramente con este régimen. El análisis de seguridad de los pacientes del brazo de etiqueta abierta del estudio CAIN457A2211, durante el cual los pacientes se trataron con 150 miligramos de secukinumab cada cuatro semanas, no revela ninguna diferencia clínicamente significativa entre el brazo de etiqueta abierta y los otros regímenes de tratamiento (es decir, intervalo fijo = tratamiento cada 12 semanas, y re-tratamiento al iniciarse la recaída). Esto apoya la suposición de que el tratamiento con secukinumab en el mantenimiento cada cuatro semanas promete mostrar un perfil de seguridad aceptable.

Tabla 7: Índices de respuesta de PASI 75 observados de los pacientes del brazo de etiqueta abierta del estudio CAIN457A2211 que reciben 150 miligramos subcutáneamente (s.c.) cada 4 semanas después de 12 semanas. En la Tabla se muestran los pacientes que proporcionaron datos hasta la semana 28 en el brazo de etiqueta abierta para el análisis interino del estudio CAIN457A2211.

Semana	Tratamiento de Inducción hasta la Semana 12			
	Única (n = 54)	Mensual (n = 78)	Temprana (n = 57)	Placebo (n = 58)
12	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
16	14.8%	19.2%	19.3%	15.5%
20	35.2%	26.9%	19.3%	39.7%
24	40.7%	28.2%	31.6%	55.2%
28	42.6%	29.5%	29.8%	60.3%

En adición, se evaluó el tiempo hasta que los pacientes padecieron un “inicio de recaída” (en el estudio CAIN457A2211: éste se definió como la pérdida de cuando menos el 33 % de la ganancia de PASI alcanzada antes, en donde la ganancia de PASI fue la puntuación de PASI en la selección aleatoria menos el PASI más bajo alguna vez alcanzado durante el estudio). En el grupo del “inicio de recaída” (en donde los pacientes solamente se volvieron a tratar si padecían un “inicio de recaída”), las primeras observaciones del “inicio de recaída” se hicieron trece semanas después de la última administración del fármaco del estudio (el 6.0 % de los pacientes). A las dieciséis semanas después de la última administración del fármaco del estudio, solamente el 28.5 % de los pacientes experimentaron un “inicio de recaída”, el 41.4 % en la semana 20, y el 55.6 % en la semana 24 (Figura 4A, línea de rayas).

Respuesta de IGA

Al principio del período de mantenimiento (es decir, doce semanas después del fármaco del inicio del estudio), el 64.7 % de los pacientes del grupo de "intervalo fijo" mostraron una respuesta de IGA de 0 ("limpio") o de 1 ("casi limpio"). Cuatro semanas en mantenimiento, esta respuesta fue mostrada por el 70.6 % de los pacientes, y a las ocho semanas por el 60.8 % de los pacientes. Doce semanas en el período de mantenimiento, antes de que los

5 pacientes se volvieran a tratar por primera vez en mantenimiento, el 52.9 % de los pacientes tuvieron una respuesta de IGA de 0/1, y este nivel se mantuvo cuatro semanas después (51.0 %).

Discusión y análisis:

Se llevó a cabo un análisis de punto final primario interno (PEA) después de que todos los pacientes habían llegado a doce semanas de tratamiento. Los resultados confirmaron que el secukinumab es eficaz en la indicación

10 estudiada, satisfaciendo el punto final primario de mostrar el efecto del secukinumab con respecto al alcance del PASI 75 después de doce semanas de tratamiento, comparándose con el placebo, en los grupos de "Mensual" y "Temprana".

Se llevó a cabo un análisis interino en 103 pacientes que fueron respondientes después de doce semanas de

15 tratamiento. El punto final secundario clave de la comparación de los dos regímenes de mantenimiento ("intervalo fijo" y "tratamiento al iniciarse la recaída") fue evaluado por un comité de monitoreo de datos interno (DMC). Considerando que el objetivo del tratamiento durante el mantenimiento en un régimen de "intervalo fijo" es mantener a los pacientes en un estado de respuesta de PASI 75, el análisis interino mostró que el intervalo de tratamiento fijo revisado debe ser de cuatro semanas. Este régimen se utiliza en todos los estudios en fase III que analizan la dosificación fija.

La interpretación de la información del mantenimiento a partir del estudio CAIN457A2211 mostró que, para mantener

20 a la mayoría de los pacientes en una respuesta de PASI 75, se requiere un intervalo de tratamiento fijo de cuatro semanas (Figura 4). Sin embargo, el 66.7 % de los pacientes mantuvieron su respuesta de PASI 75 hasta 12 semanas después de la última administración de secukinumab y, por consiguiente, podrían no necesariamente requerir del re-tratamiento antes de este punto del tiempo (Figuras 4A y B). El planteamiento del análisis del re-

25 tratamiento al iniciarse la recaída muestra que algunos pacientes podrían volverse a tratar con éxito a intervalos más largos. La Figura 5 presenta el número de sujetos con el inicio de la recaída a través del tiempo, y muestra que incluso después de aproximadamente 6 meses después de la última administración de secukinumab, un porcentaje significativo de los pacientes mantienen una respuesta clínica significativa. Estos datos implican que podría ser útil un planteamiento de tratamiento de mantenimiento individualizado para el tratamiento de psoriasis con

30 secukinumab. Aunque no todos los pacientes serían elegibles para este planteamiento (es decir, debido a su comportamiento individual de respuesta / recaída, debido a la necesidad de un estrecho monitoreo de los síntomas, o debido a la necesidad de localizar al médico después de un aviso de poco tiempo), y por consiguiente, podrían preferir un régimen de tratamiento de intervalo fijo, se espera que algunos pacientes se beneficien con la terapia individualizada. Los pacientes con una necesidad de inyecciones con menor frecuencia que cada cuatro semanas se

35 expondrían a menos fármaco comparándose con un régimen con intervalo fijos, el cual se considera como un beneficio de seguridad.

El análisis del período de mantenimiento del estudio CAIN457A2211, aunque muestra la factibilidad y el beneficio

40 potencial del planteamiento del tratamiento individualizado, también muestra que se pueden volver a afinar las reglas para el "re-tratamiento al iniciarse la recaída" con el objeto de lograr un mayor control de la enfermedad. Por consiguiente, se han modificado tanto la regla de inicio como la de interrupción para el re-tratamiento al iniciarse la recaída para la fase III, con el objeto de maximizar y mantener el control ideal de la enfermedad: el inicio de la recaída en la fase III se define como la pérdida del 20 % de la ganancia de PASI anterior (opuestamente al 33 % en la fase II), y la pérdida de la respuesta de PASI 75. En adición, una vez que se ha iniciado el re-tratamiento al

45 iniciarse la recaída, se continuará con una sola administración de secukinumab cada cuatro semanas hasta que se haya alcanzado nuevamente una respuesta de PASI 75.

Ejemplo 3 - Estudio A2220

Ejemplo 3.1 – Protocolo

Objetivo primario

Para evaluar la eficacia de tres diferentes dosis de secukinumab subcutáneamente (s.c.) administradas

50 mensualmente (25 miligramos, 75 miligramos y 150 miligramos) o como una sola administración (25 miligramos) en los pacientes con psoriasis tipo placa crónica moderada a severa con respecto al alcance del PASI 75, a las 12 semanas después del inicio del tratamiento, se comparó con el placebo.

Diseño del estudio

Éste es un estudio de grupos paralelos, de múltiples centros, de selección aleatoria, doble-ciego, controlado con

55 placebo en 120 pacientes con psoriasis tipo placa crónica moderada a severa. Se espera que los pacientes se inscriban en alrededor de 25 sitios de estudio, mientras que un sitio debe reclutar a no menos de 5 pacientes.

El estudio consiste en 3 períodos: clasificación, tratamiento y seguimiento. En la Figura 6 se muestra una representación gráfica del diseño del estudio.

Se utilizará el período de clasificación de hasta 4 semanas para evaluar la elegibilidad de los pacientes y para limpiar a los pacientes de los medicamentos no permitidos. Los pacientes elegibles se clasificarán de una manera aleatoria en uno de cinco grupos de tratamiento, y recibirán el medicamento del estudio mensualmente tres veces (semanas 1, 5 y 9). Se administrará ya sea el placebo o bien una de tres diferentes dosis como dos regímenes diferentes de secukinumab a los pacientes de cada grupo de tratamiento con una proporción de la selección aleatoria de 1:1:1:1:1. La selección aleatoria se estratificará de acuerdo con el peso corporal (<90 kilogramos o ≥90 kilogramos). Durante el período de tratamiento, los pacientes visitarán el sitio en las semanas 2, 3, 5 y 9. En las semanas 5 y 9 recibirán el fármaco del estudio. En todas las citas, se llevarán a cabo evaluaciones de seguridad, eficacia y farmacocinética (PK). Al final del período de tratamiento de 12 semanas, los pacientes entrarán a un período de seguimiento de un máximo de 24 semanas. Si el paciente requiere de otro tratamiento sistémico de psoriasis o de fototerapia antes de finalizar el seguimiento, se deberá llevar a cabo una cita del final del estudio.

El punto final primario (es decir, el alcance del PASI 75 a las 12 semanas después del inicio del tratamiento) se analizará una vez que todos los pacientes hayan completado la fase de tratamiento.

Razón fundamental del diseño del estudio

Este estudio proporcionará la información del intervalo de dosis durante un período de tratamiento de 12 semanas (con la última administración del fármaco del estudio en la semana 9). El propósito del presente estudio es determinar la(s) dosis de secukinumab que reduzca(n) la gravedad de los síntomas de psoriasis (comparándose con el placebo).

El estudio está diseñado para investigar si hay una reducción de la gravedad de los síntomas de psoriasis, como se mide mediante el índice de área y severidad de psoriasis (PASI), y mediante el alcance de la evaluación global del investigador (IGA) en los pacientes con psoriasis tipo placa moderada a severa a las 12 semanas después del inicio del tratamiento con secukinumab. La puntuación de PASI, la evaluación de la gravedad de los síntomas de psoriasis, y el grado hasta el cual el área del cuerpo del paciente es afectada por la enfermedad, son considerados como aceptables por las autoridades de salud para evaluar la eficacia en conjunto con la evaluación global del investigador (IGA).

Grupos de tratamiento

Los pacientes se asignarán a uno de los siguientes 5 grupos de tratamiento en una proporción de 1:1:1:1:1, con 24 pacientes por grupo:

- Grupo de “3x150 miligramos”: secukinumab 150 miligramos subcutáneamente (s.c.) administrados en las semanas 1, 5, y 9.
- Grupo de “3x75 miligramos”: secukinumab 75 miligramos subcutáneamente (s.c.) administrados en las semanas 1, 5, y 9.
- Grupo de “3x25 miligramos”: secukinumab 25 miligramos subcutáneamente (s.c.) administrados en las semanas 1, 5, y 9.
- Grupo de “1x25 miligramos”: secukinumab 25 miligramos subcutáneamente (s.c.) administrados en la semana 1, y placebo subcutáneamente (s.c.) administrado en las semanas 5 y 9.

- Grupo de “Placebo”: Placebo subcutáneamente (s.c.) administrado en las semanas 1, 5, y 9.

Índice de área y severidad de psoriasis: PASI

Se derivará una puntuación de PASI en las citas programadas. En el sistema de puntuación de PASI, se evalúan por separado la cabeza, tronco, extremidades superiores, y extremidades inferiores, para determinar eritema, engrosamiento (elevación en placa, induración), y despellejamiento (descamación) (véase la Tabla 1).

Ejemplo 3.2 - Resultados del Estudio CAIN457A2220 (Semana 12)

Respuesta de PASI

Los resultados de las respuestas de PASI 75 (variable primaria), PASI 50, y PASI 90, se muestran en la Figura 7 y se resumen en la Tabla 8. Se vieron las respuestas más altas en la cohorte de 3 x 150 miligramos con un PASI 75 del 81.5 % (p < 0.001 contra placebo), y un PASI 90 del 51.9 % (p < 0.001 contra placebo). La cohorte de 3 x 75 miligramos tuvo un PASI 75 del 57.1 % (p = 0.002 contra placebo) después de 12 semanas de tratamiento. Por consiguiente, se puede ver una clara relación de la respuesta a la dosis entre las cohortes, para todas las cohortes

excepto el grupo de 1 x 25 miligramos, el cual no fue estadísticamente diferente del placebo (es decir, la cohorte de 1 x 25 miligramos en el 3.4 % ($p = 0.308$), y la cohorte de 3 x 25 miligramos en el 19.2 % ($p = 0.362$) no mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó con el placebo (Tabla 9)). Notoriamente, el PASI 90 solamente fue alcanzado por el 19 % de los pacientes en la cohorte de 3 x 75 miligramos, y por el 7.7 % en la cohorte de 3 x 25 miligramos. Los índices de respuesta fueron muy bajos en la cohorte de 1 x 25 miligramos en donde ninguno de los pacientes alcanzó el PASI 90. Los índices de respuesta al placebo fueron del 9.1 % (2 de 22 pacientes) para el PASI 75, y del 4.5 % (1 de 22 pacientes) para el PASI 90. En los análisis de los subgrupos (Tabla 9), se vio la respuesta de PASI 75 más alta (93.8 %) en los pacientes tratados con 3 x 150 miligramos y que pesaban menos de 90 kilogramos, mientras que solamente el 63.6 % de los pacientes que pesaban más de 90 kilogramos alcanzaron un PASI 75 en esta cohorte después de 12 semanas de tratamiento

Tabla 8 Número (%) de sujetos que alcanzaron PASI 50, PASI 75, o PASI 90 por cita y tratamiento (conjunto de análisis completo, LOCF).

Cita	Criterio	n	1x25 mg N=29 (%)	n	3x25 mg N=26 (%)	n	3x75 mg N=21 (%)	n	3x150 mg N=27 (%)	n	Placebo N=22 (%)
Semana 2	n evaluable	29		26		21		27		22	
	PASI 50	1	(3.4)	2	(7.7)	1	(4.8)	3	(11.1)	0	(0.0)
	PASI 75	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	PASI 90	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Semana 3	n evaluable	29		26		21		27		22	
	PASI 50	1	(3.4)	2	(7.7)	5	(23.8)	5	(18.5)	1	(4.5)
	PASI 75	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	PASI 90	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Semana 5	n evaluable	29		26		21		27		22	
	PASI 50	3	(10.3)	4	(15.4)	6	(28.6)	13	(48.1)	1	(4.5)
	PASI 75	0	(0.0)	2	(7.7)	1	(4.8)	4	(14.8)	1	(4.5)
	PASI 90	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)
Semana 9	n evaluable	29		26		21		27		22	
	PASI 50	3	(10.3)	10	(38.5)	11	(52.4)	23	(85.2)	3	(13.6)
	PASI 75	1	(3.4)	3	(11.5)	7	(33.3)	18	(66.7)	2	(9.1)
	PASI 90	0	(0.0)	1	(3.8)	2	(9.5)	4	(14.8)	0	(0.0)
Semana 13	n evaluable	29		26		21		27		22	
	PASI 50	5	(17.2)	15	(57.7)	17	(81.0)	23	(85.2)	4	(18.2)
	PASI 75	1	(3.4)	5	(19.2)	12	(57.1)	22	(81.5)	2	(9.1)
	PASI 90	0	(0.0)	2	(7.7)	4	(19.0)	14	(51.9)	1	(4.5)

Los porcentajes se basan en el número de sujetos con datos evaluables (n evaluable).

Tabla 9 Análisis de subgrupos: Número (%) de sujetos que alcanzaron el PASI 75 en la semana 13, por tratamiento, por grupo de peso corporal (conjunto de análisis completo, LOCF).

Subgrupo Estrato de Peso	Criterio	1x25 mg N=29 n (%)	3x25 mg N=26 n (%)	3x75 mg N=21 n (%)	1x150 mg N=27 n (%)	Placebo N=22 n (%)
Todos los pacientes Global	n evaluable Alcanza PASI 75	29 1 (3.4)	26 5 (19.2)	21 12 (57.1)	27 22 (81.5)	22 2 (9.1)
< 90 kg	n evaluable Alcanza PASI 75	16 1 (6.3)	13 5 (38.5)	12 7 (58.3)	16 15 (93.8)	10 2 (20.0)
>= 90 kg	n evaluable Alcanza PASI 75	13 0 (0.0)	13 0 (0.0)	9 5 (55.6)	11 7 (63.6)	12 0 (0.0)

Discusión y análisis:

Los resultados de este estudio de hallazgo de dosis de 12 semanas confirman adicionalmente la eficacia del secukinumab en la psoriasis tipo placa crónica. El secukinumab en 150 miligramos dado subcutáneamente (s.c.) cada mes para 3 dosis dieron como resultado los índices de respuesta de PASI 75 y PASI 90 del 81.5 % y del 51.9 %, respectivamente (Tabla 8). Estos índices de respuesta fueron más altos que aquéllos observados en la cohorte de la respuesta más alta en el estudio A2211, el grupo de "Temprana", en donde pacientes recibieron 4 x secukinumab en 150 miligramos subcutáneamente (s.c.) (en la Línea Base, Semana 1, Semana 2, y Semana 4).

Los datos a partir del análisis del punto final primario de este estudio claramente implican que el efecto clínico de una sola inyección de secukinumab en 25 miligramos subcutáneamente (s.c.) es similar al del placebo. Aunque las respuestas de la cohorte de 3 x 25 miligramos son numéricamente ligeramente más altas que con el placebo, no muestran ningún significado estadístico contra el placebo. Ambas cohortes de 3 x 75 miligramos y de 3 x 150 miligramos muestran buenas respuestas de PASI 75. Sin embargo, solamente la cohorte de 3 x 150 miligramos alcanza respuestas de PASI 90 que exceden al 50 % a las 12 semanas.

Como se ha observado en algunos de los regímenes de dosificación para el estudio CAIN457A2211, hay un efecto del peso corporal sobre la respuesta al tratamiento, en donde los sujetos que pesan menos de 90 kilogramos tienen índices de respuesta de PASI 75 notoriamente más altos (Tabla 9). Aunque este efecto del peso se ve en la mayoría de las cohortes de dosis, la diferencia en la respuesta entre los pacientes con <90 kilogramos contra ≥90 kilogramos en los grupos de 1 x 25 miligramos y de 3 x 25 miligramos no es muy diferente del placebo. Ésta es además una indicación de que estas dosis bajas no ofrecen ningún beneficio clínicamente significativo.

En resumen, el CAIN457A2220 logró el objetivo de definir los regímenes de dosis no efectiva del secukinumab (1 x 25 miligramos y 3 x 25 miligramos) en la psoriasis, y demuestra que, con el objeto de obtener una buena respuesta de PASI 75 en la semana 12, se requieren cuando menos 3 x 150 miligramos. Como se ve en otros estudios del secukinumab en psoriasis, este estudio confirmó que había un efecto del peso corporal sobre los índices de respuesta clínica utilizando los regímenes de dosis evaluados.

25 Ejemplo 4 - Modelación y Simulación - Regímenes de Inducción y de Mantenimiento Mejorados

Ejemplo 4.3 – Estudios de Modelación

La relación entre la dosis/el régimen de secukinumab, la concentración en plasma del secukinumab, y la respuesta de PASI, se ha modelado utilizando un planteamiento farmacocinético/ farmacodinámico (PK/PD) de la población. El modelo se ha construido crecientemente y se ha actualizado basándose en los datos a partir de los estudios CAIN457A2102, CAIN457A2103, CAIN457A2211, CAIN457A2212, y CAIN457A2220.

Los estudios CAIN457A2102 y CAIN457A2212 se describen en el Ejemplo 1; el estudio CAIN457A2211 se describe en el Ejemplo 2. El estudio CAIN457A2220 se describe en el Ejemplo 3. El estudio CAIN457A2103 evaluó la biodisponibilidad absoluta del secukinumab después de su administración subcutánea. Se seleccionaron aleatoriamente catorce pacientes con psoriasis tipo placa crónica moderada a severa para recibir una administración ya sea subcutánea (150 miligramos, n = 7) o intravenosa (1 miligramo/ kilogramo, n = 7) de secukinumab en el día 1. La segunda administración del fármaco del estudio en el día 29 se hizo por medio de la vía inversa. Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas después de la última dosis. La tolerabilidad local del secukinumab subcutáneamente administrado fue excelente sin evidencia alguna de dolor reportado por el paciente o de reacciones en el sitio de la inyección reportadas por el médico. La biodisponibilidad del secukinumab subcutáneamente administrado fue de aproximadamente el 60 %, comparándose con la administración intravenosa.

Los resultados apoyaron la administración subcutánea de secukinumab.

Los perfiles de concentración de secukinumab se describen mediante un modelo de dos compartimientos, con absorción de primer orden combinada para reflejar la administración subcutánea y con absorción de cero orden para reflejar la administración intravenosa. Los perfiles de PASI se caracterizan por un modelo de rotación (respuesta indirecta). El efecto del fármaco actúa sobre el modelo de rotación por medio de una función Emax, impulsada por la concentración de secukinumab en el compartimiento central. La variabilidad inter-individuos se estima como un efecto aleatorio sobre los parámetros farmacocinéticos (PK) (eliminación, volumen de distribución, intercompartimental eliminación, volumen de distribución del compartimiento periférico, biodisponibilidad, y velocidad de absorción), y sobre los parámetros farmacodinámicos (PD) (velocidad de salida de rotación k_{salida} , nivel en estado continuo de PASI, y EC_{50}).

Basándose en este modelo y en las estimaciones de parámetros finales, se hicieron simulaciones para predecir el resultado esperado para el régimen de dosificación propuesto. Se toma en cuenta la incertidumbre de los efectos fijos, así como los parámetros de variación de los efectos aleatorios, muestreando los nuevos conjuntos de parámetros por réplica de simulación. La validación del modelo se llevó a cabo empleando los métodos de evaluación convencionales (análisis de buen ajuste, verificaciones predictivas, y validación externa basada en las predicciones prospectivas).

Ejemplo 4.3 – Resultados de los Estudios de Modelación

Aunque no se probaron 300 miligramos de secukinumab subcutáneamente (s.c.) en los estudios de la fase II en psoriasis (aunque se probaron en artritis reumatoide), los pacientes se expusieron a una dosis más alta (hasta 3×10 miligramos/kilogramo intravenosamente (i.v.)) en el estudio de psoriasis CAIN457A2212. Como lo demuestra la Figura 8, el régimen de carga propuesto con 150 miligramos y 300 miligramos subcutáneamente (s.c.) conducirá a una exposición más baja comparándose con el estudio CAIN457A2212. De una manera más específica, el régimen de dosis propuesto de 300 miligramos subcutáneamente (s.c.) proporciona un perfil de exposición similar en 10 miligramos/kilogramo intravenosamente (i.v.), mientras que se evitan los altos picos de exposición, y se proyecta para conducir hasta los índices de respuesta de PASI 75 similares a aquéllos que se ven con 10 miligramos/kilogramo intravenosamente (i.v.) Por consiguiente, el CAIN457A2304 procede con regímenes de carga subcutánea (s.c.) utilizando dosis de 150 miligramos y de 300 miligramos.

El régimen de inducción propuesto es apoyado por análisis basados en el modelo adicionales utilizando los datos a partir de cuatro estudios de psoriasis (CAIN457A2102, CAIN457A2211, CAIN457A2212, y CAIN457A2220). Como se ve en la Figura 9, se predice que el régimen de inducción propuesto (semanalmente durante cinco semanas en las semanas 1, 2, 3, 4, y 5, seguidas por una dosis de inducción adicional en la semana 9) suministra un índice de respuesta de PASI 75 notoriamente mejor después de doce semanas de tratamiento cuando se compara con los índices de respuesta observados en el estudio CAIN457A2211. La eficacia predicha de un régimen de dosis de 75 miligramos ilustrado en la Figura 9 no es ideal.

El régimen de mantenimiento propuesto también es apoyado por los análisis basados en el modelo. Se han simulado intervalos de tratamiento fijos de cuatro, ocho y doce semanas para la dosis de 150 miligramos, con los resultados mostrados en la Figura 10. Se puede ver que solamente el intervalo de cuatro semanas mantiene efectivamente una respuesta de PASI 75 en la mayoría de los pacientes.

Ejemplo 5 - Estudio CAIN457A2304

El estudio CAIN457A2304 está planeado para ser un estudio de múltiples centros, doble-ciego, de selección aleatoria, de secukinumab subcutáneo, ya sea en un intervalo fijo, o bien en un régimen de mantenimiento de tratamiento al iniciarse la recaída, para demostrar la eficacia sobre el índice de área y severidad de psoriasis (PASI), y sobre la puntuación de la evaluación global del investigador (IGA), y para evaluar la seguridad y la tolerabilidad hasta un año en los pacientes con psoriasis tipo placa crónica moderada a severa.

Después de un período de clasificación de hasta cuatro semanas, aproximadamente 918 pacientes se clasificarán de una manera aleatoria para recibir secukinumab en una de dos diferentes dosis (150 miligramos o 300 miligramos). El secukinumab se administrará en las semanas 0, 1, 2, 3, 4, y 8 durante la fase de inducción. Al final de la fase de inducción, los pacientes que hayan mostrado una respuesta de PASI 75 después de doce semanas de tratamiento se clasificarán de una manera aleatoria ya sea para recibir secukinumab cada cuatro semanas (dos dosis diferentes, es decir, 150 miligramos o 300 miligramos), empezando en la semana 12, y hasta la semana 48 (para una duración global del tratamiento de 52 semanas); o bien para recibir secukinumab en un régimen de tratamiento individualizado. En el régimen individualizado, los pacientes solamente recibirán el secukinumab cuando padezcan del inicio de la recaída (definido como una pérdida de cuando menos el 20 % de la máxima ganancia de PASI alcanzada anteriormente, y una pérdida de la respuesta de PASI 75); entonces continuarán para recibir secukinumab cada cuatro semanas hasta que hayan alcanzado una respuesta de PASI 75, después de lo cual, saldrán del tratamiento nuevamente. La dosis individual será equivalente a la dosis que los pacientes habían recibido y a la que habían respondido durante el período de inducción (es decir, 150 miligramos o 300 miligramos). En la Figura 11 se muestra una ilustración gráfica del estudio.

Debido a que el objetivo primario de este estudio CAIN457A2304 es comparar dos regímenes de mantenimiento diferentes, y debido a que se esperaba que solamente muy pocos pacientes con placebo entrarían a la parte de mantenimiento del estudio (es decir, más allá de las primeras doce semanas de tratamiento), el estudio no contiene un grupo de placebo. Después del final del período de tratamiento de mantenimiento, los pacientes serán elegibles para entrar en el estudio de extensión CAIN457A2304E1, o para entrar en un período de seguimiento de doce semanas después de la última administración del fármaco del estudio.

El estudio de extensión CAIN457A2304 (CAIN457A2304E1) está planeado para ser un estudio de múltiples centros, doble-ciego, de selección aleatoria de secukinumab subcutáneo, ya sea en un régimen de intervalo fijo o bien en un régimen de mantenimiento de tratamiento al iniciarse la recaída, para demostrar la eficacia sobre el índice de área y severidad de psoriasis (PASI), y sobre la puntuación de evaluación global del investigador (IGA), y para evaluar la seguridad y la tolerabilidad para un año adicional en los pacientes con psoriasis tipo placa crónica moderada a severa.

Los pacientes que hayan participado en el estudio CAIN457A2304 y que hayan completado el período de tratamiento de mantenimiento del estudio respectivo serán elegibles para entrar en este estudio de extensión. Los pacientes seguirán con la dosis (es decir, ya sea 150 miligramos o 300 miligramos de secukinumab) y con el régimen (es decir, ya sea la "dosificación a intervalos fijos" o bien la "dosificación al iniciarse la recaída") que recibieron durante el estudio nuclear. La duración del tratamiento del estudio de extensión se planea actualmente para ser de cuando menos 52 semanas.

Ejemplo 6 – Información Farmacocinética (PK) para Secukinumab

Basándose en los datos obtenidos a partir de diversos estudios, incluyendo aquéllos discutidos en los ejemplos anteriores, se proporciona la siguiente información farmacocinética (PK) para el secukinumab (Tabla 11).

Tabla 10: Valores farmacocinéticos para secukinumab. Los valores farmacocinéticos (PK) experimentales se compilan a partir de diversos estudios de psoriasis con secukinumab. Se proporcionan los valores simulados para los regímenes de dosificación indicados para psoriasis.

Experimental	Inducción Nivel de artesa promedio un mes después de una 4ª dosis de 150 miligramos suministrados subcutáneamente (s.c.) en las semanas 0, 1, 2 y 4 en aproximadamente 29.2 microgramos/mililitro, con una variación inter-pacientes del 30 al 40 %.
	Mantenimiento Niveles de artesa en estado continuo promedio de ~ 15 microgramos/mililitro (para un régimen mensual de 150 miligramos), con una variación inter-pacientes del 30 al 40 %.
Simulado	Inducción (150 o 300 miligramos suministrados subcutáneamente (s.c.) en las semanas 0, 1, 2, 3, 4, y 8). C_{max} (alrededor de 32 días) para un paciente típico de 90 kilogramos: ~ 52 microgramos/mililitro (para un régimen de 150 miligramos). ~ 104 microgramos/mililitro (para un régimen de 300 miligramos).

	Mantenimiento (150 o 300 miligramos suministrados subcutáneamente (s.c.) cada mes empezando en la semana 12). Niveles de artesa en estado continuo promedio para un paciente típico de 90 kilogramos con psoriasis: ~ 16 microgramos/mililitro (para un régimen mensual de 150 miligramos). ~ 33 microgramos/mililitro (para un régimen mensual de 300 miligramos). Se predice que el 95 % de la población estará en el intervalo: de 5 a 33 microgramos/mililitro (para un régimen mensual de 150 miligramos). de 11 a 70 microgramos/mililitro (para un régimen mensual de 300 miligramos).
--	---

En adición, se ha determinado que el secukinumab tiene un T_{max} de aproximadamente 7 a 8 días, y una vida media de eliminación de aproximadamente 30 días. La información farmacocinética (PK) proporcionada en este Ejemplo se puede utilizar para diseñar diferentes regímenes de dosificación para el tratamiento de psoriasis en el inicio de la recaída (SoR), por ejemplo, el suministro de una dosificación diferente de la molécula que se enlaza a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab) a partir de la dosificación utilizada en los Ejemplos, o el suministro de la misma dosificación que se utiliza en los Ejemplos, pero que se proporciona en un punto del tiempo diferente a partir de los puntos del tiempo utilizados en los Ejemplos. Mediante el mantenimiento del mismo perfil farmacocinético (PK), incluso cuando pueda cambiar un régimen de dosificación, se espera que un experto pueda usar una molécula que se enlace a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo para IL-17, por ejemplo, secukinumab) para el tratamiento de psoriasis, incluyendo el tratamiento de psoriasis en el inicio de la recaída (SoR).

Listado de secuencias

<110> Novartis AG

Papavassilis, Charis

15 Machacek, Matthias

Sander, Oliver

Guettner, Achim

<120> MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE PSORIASIS USANDO MOLÉCULAS QUE SE ENLAZAN A IL-17

<130> 54389

20 <140> Con la presente

<141> Con la presente

<150> 61/391388

<151> 2010-10-08

<160> 17

25 <170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

ES 2 660 770 T3

<220>

<223> CDR1 = región hipervariable 1 de cadena pesada de AIN457

<400> 1

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

5 <210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

10 <223> CDR2 = región hipervariable 2 de cadena pesada de AIN457

<400> 2

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 18

15 <212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> CDR3 = región hipervariable 3 de cadena pesada de AIN457

<400> 3

Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp Tyr Phe
1 5 10 15

20 Asp Leu

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

25 <220>

<223> CDR1' = región hipervariable 1 de cadena ligera de AIN457

<400> 4

ES 2 660 770 T3

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

5 <213> ARTIFICIAL

<220>

<223> CDR2' = región hipervariable 2 de cadena ligera AIN457

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

10 <210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

15 <223> CDR3' = región hipervariable 3 de cadena ligera AIN457

<400> 6

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr
1 5

<210> 7

<211> 381

20 <212> ADN

<213> HOMO SAPIENS

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(381)

25 <400> 7

ES 2 660 770 T3

gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc cag cct ggg ggg	48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agt aac tat	96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr	
20 25 30	
tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg ctg gag tgg gtg	144
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat gtg ggc tct gtg	192
Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val	
50 55 60	
aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag aac tca ctg tat	240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
65 70 75 80	
ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct gtg tat tac tgt	288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac atc cac tat tgg	336
Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp	
100 105 110	
tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act gtc tcc tca	381
Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
115 120 125	

<210> 8

<211> 127

<212> PRT

5 <213> HOMO SAPIENS

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

ES 2 660 770 T3

20

25

30

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

Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 9

<211> 327

<212> ADN

5 <213> HOMO SAPIENS

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(327)

<400> 9

gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc 96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt 192
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

10

ES 2 660 770 T3

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca ccg 288
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa cga 327
Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

5 <213> HOMO SAPIENS

<400> 10

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 11

<211> 10

10 <212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> CDR1-x = dominio hipervariable x de cadena pesada de AIN457

<400> 11

15 Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn
1 5 10

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> CDR2-x = dominio hipervariable de cadena pesada x de AIN457

5 <400> 12

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr
1 5 10

<210> 13

<211> 23

<212> PRT

10 <213> ARTIFICIAL

<220>

<223> CDR3-x = dominio hipervariable x de cadena pesada AIN457

<400> 13

Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr
1 5 10 15

Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
20

15 <210> 14

<211> 711

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

20 <221> CDS

<222> (1)..(708)

<400> 14

acc atg gaa acc cca gcg gag ctt ctc ttc ctc ctg cta ctc tgg ctc 48
Thr Met Glu Thr Pro Ala Glu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu
1 5 10 15

cca gat acc acc gga gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg 96
Pro Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
20 25 30

tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag 144
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

ES 2 660 770 T3

```

agt gtt agc agc agc tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag 192
Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

gct ccc agg ctc ctc atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc 240
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
65 70 75 80

cca gac agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc 288
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

atc agc aga ctg gag cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag 336
Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

tat ggt agc tca ccg tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att 384
Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
115 120 125

aaa cga act gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat 432
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac 480
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc 528
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

caa tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac 576
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

agc acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac 624
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

gag aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc 672
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

tcg ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag 711
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

```

<210> 15

<211> 236

<212> PRT

5 <213> homo sapiens

<400> 15

Thr Met Glu Thr Pro Ala Glu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu

ES 2 660 770 T3

1					5					10					15				
Pro	Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu				
			20							25				30					
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln				
		35					40					45							
Ser	Val	Ser	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln				
		50					55					60							
Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile				
65							70				75								
Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr				
			85							90				95					
Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln				
		100							105					110					
Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Cys	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile				
		115					120					125							
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp				
		130					135					140							
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn				
145						150						155				160			
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu				
		165							170					175					
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp				
		180							185					190					
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr				
		195					200					205							
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser				
		210					215					220							
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys								
225						230					235								

<210> 16

<211> 783

<212> ADN

5 <213> homo sapiens

$\langle 220 \rangle$

<221> CDS

ES 2 660 770 T3

<222> (1)..(780)

<400> 16

acc atg gaa ttg ggg ctg agc tgg gtt ttc ctt gtt gct att tta gaa	48
Thr Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu	
1 5 10 15	
ggt gtc cac tgt gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc	96
Gly Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val	
20 25 30	
cag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc	144
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr	
35 40 45	
ttt agt aac tat tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg	192
Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly	
50 55 60	
ctg gag tgg gtg gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat	240
Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr	
65 70 75 80	
gtg ggc tct gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag	288
Val Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys	
85 90 95	
aac tca ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct	336
Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala	
100 105 110	
gtg tat tac tgt gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac	384
Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr	
115 120 125	
atc cac tat tgg tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act	432
Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr	
130 135 140	
gtc tcc tca gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc	480
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro	
145 150 155 160	
tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc	528
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val	
165 170 175	

ES 2 660 770 T3

aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc 576
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
180 185 190

ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga 624
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
195 200 205

ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc 672
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
210 215 220

acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag 720
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
225 230 235 240

gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc 768
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

cca ccg tgc cca taa 783
Pro Pro Cys Pro
260

<210> 17

<211> 260

<212> PRT

5 <213> homo sapiens

<400> 17

Thr Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu
1 5 10 15

Gly Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
20 25 30

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
35 40 45

Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr
65 70 75 80

Val Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala

ES 2 660 770 T3

100	105	110
Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr		
115	120	125
Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr		
130	135	140
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro		
145	150	155
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val		
165	170	175
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala		
180	185	190
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly		
195	200	205
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly		
210	215	220
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys		
225	230	235
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
245	250	255
Pro Pro Cys Pro		
260		

REIVINDICACIONES

1. Secukinumab para uso en el tratamiento de la psoriasis, en donde un paciente que lo necesita debe administrarse cinco dosis semanales de 150 mg - 300 mg de secukinumab; y en donde a partir de entonces el paciente debe recibir 150 mg - 300 mg de secukinumab mensualmente.
- 5 2. Secukinumab para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada dosis es de 150 mg.
3. Secukinumab para su uso según la reivindicación 1, en donde cada dosis es de 300 mg.
4. Secukinumab para su uso en el tratamiento de la psoriasis, caracterizado porque se administran 300 mg de secukinumab a un paciente que lo necesita por inyección subcutánea, con una dosificación inicial en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguida de una dosificación de mantenimiento mensual comenzando en la semana 4.
- 10 5. Secukinumab para uso en el tratamiento de la psoriasis, caracterizado porque 150 mg de secukinumab deben administrarse a un paciente que lo necesite por inyección subcutánea, con una dosificación inicial en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguida de una dosificación de mantenimiento mensual comenzando en la semana 4.
6. Secukinumab para uso de acuerdo con la reivindicación 1 a 5, en donde la psoriasis es psoriasis en placa de moderada a grave.
- 15 7. Secukinumab para uso de acuerdo con la reivindicación 1 a 6, en donde el paciente es un paciente adulto que es candidato para terapia sistémica.
8. Secukinumab para uso en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en un paciente adulto que es candidato para terapia sistémica, caracterizado porque 150 mg o 300 mg de secukinumab deben administrarse al paciente mediante inyección subcutánea, con una dosificación inicial a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguida de una dosificación de mantenimiento mensual.
- 20

Figura 1: No se observa rebote en los pacientes tratados con secukinumab dentro de 8 semanas después de la dosificación

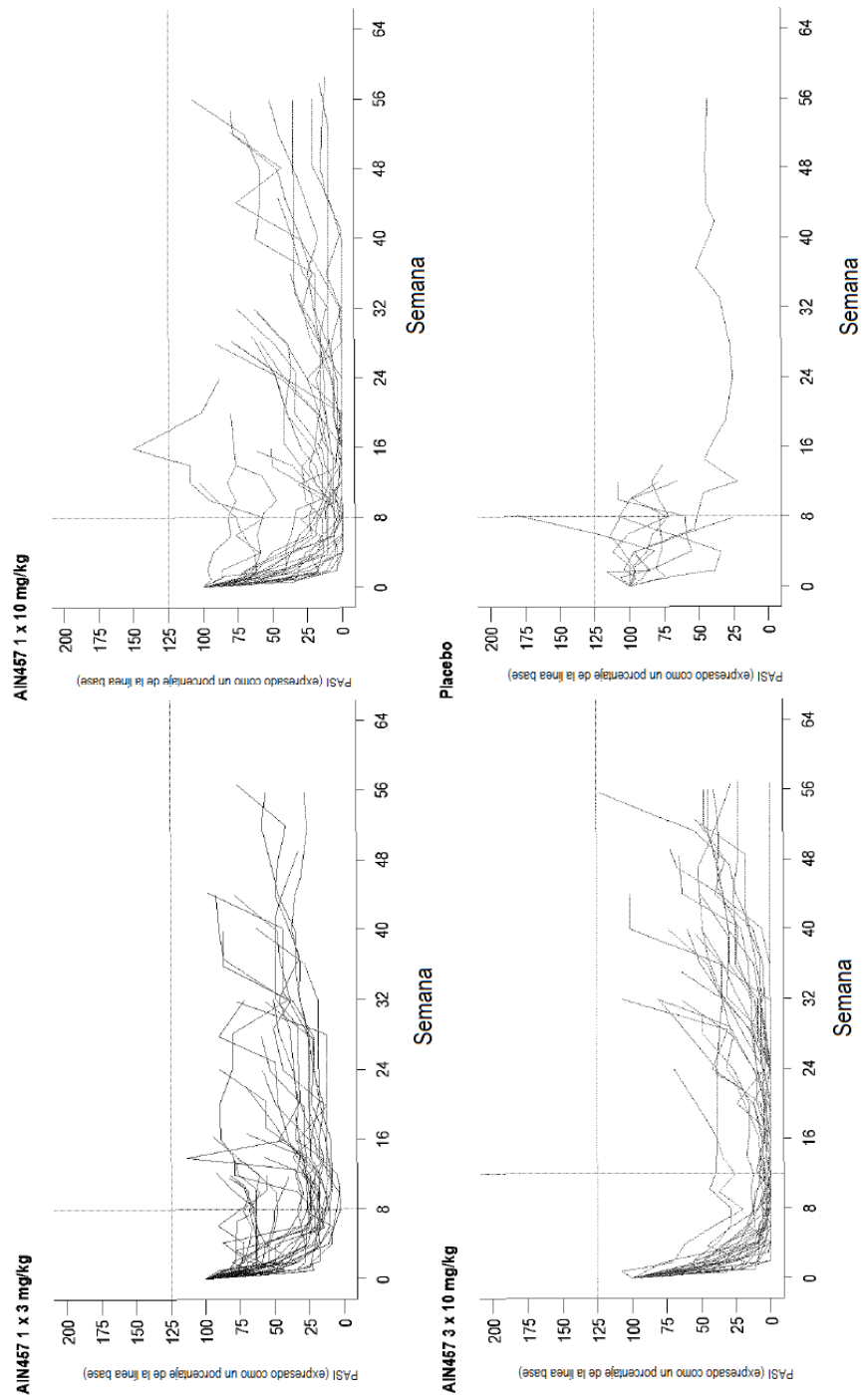


Figura 2: Diseño de estudio CAIN457A2211

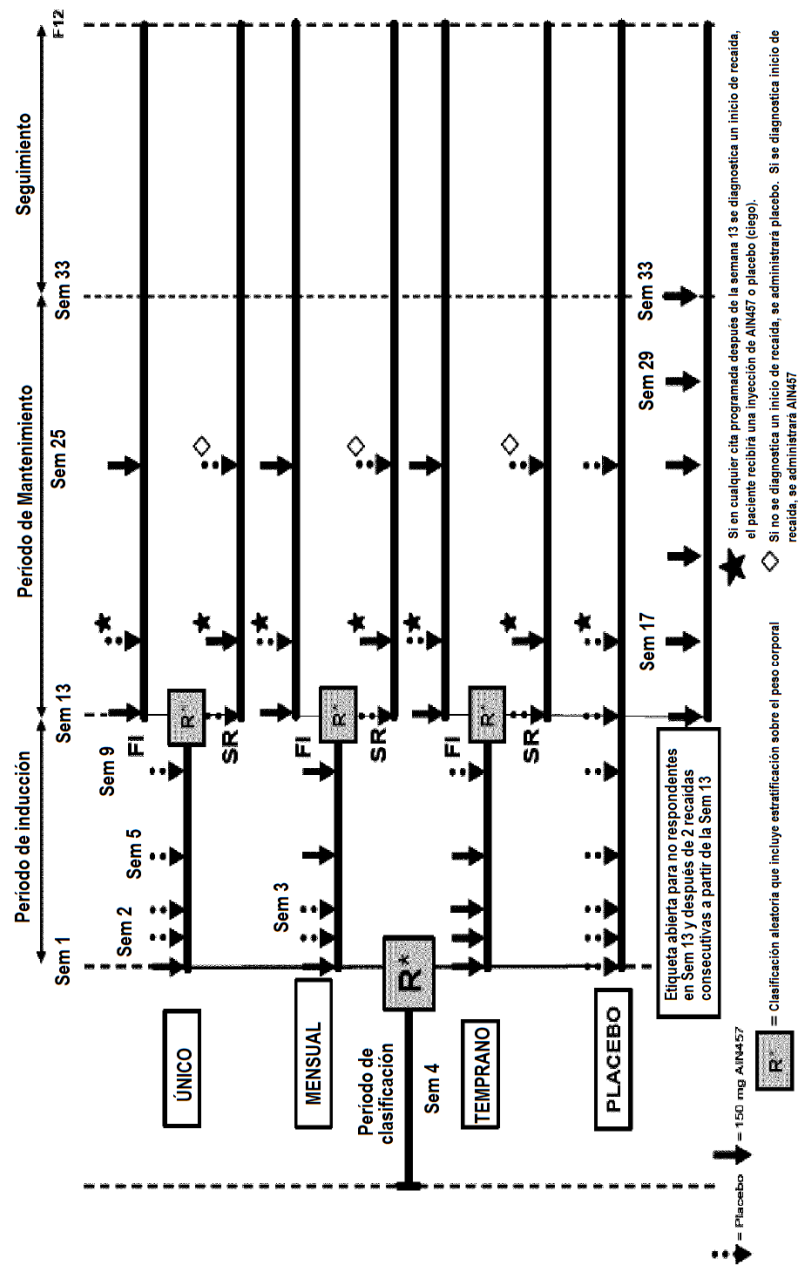


Figura 3: Índices de respuesta de PASI 75 en el estudio CAIN457A2211 durante la fase de inducción de 12 semanas, siguiendo diferentes regímenes de tratamiento de 150 miligramos s.c. de secukinumab

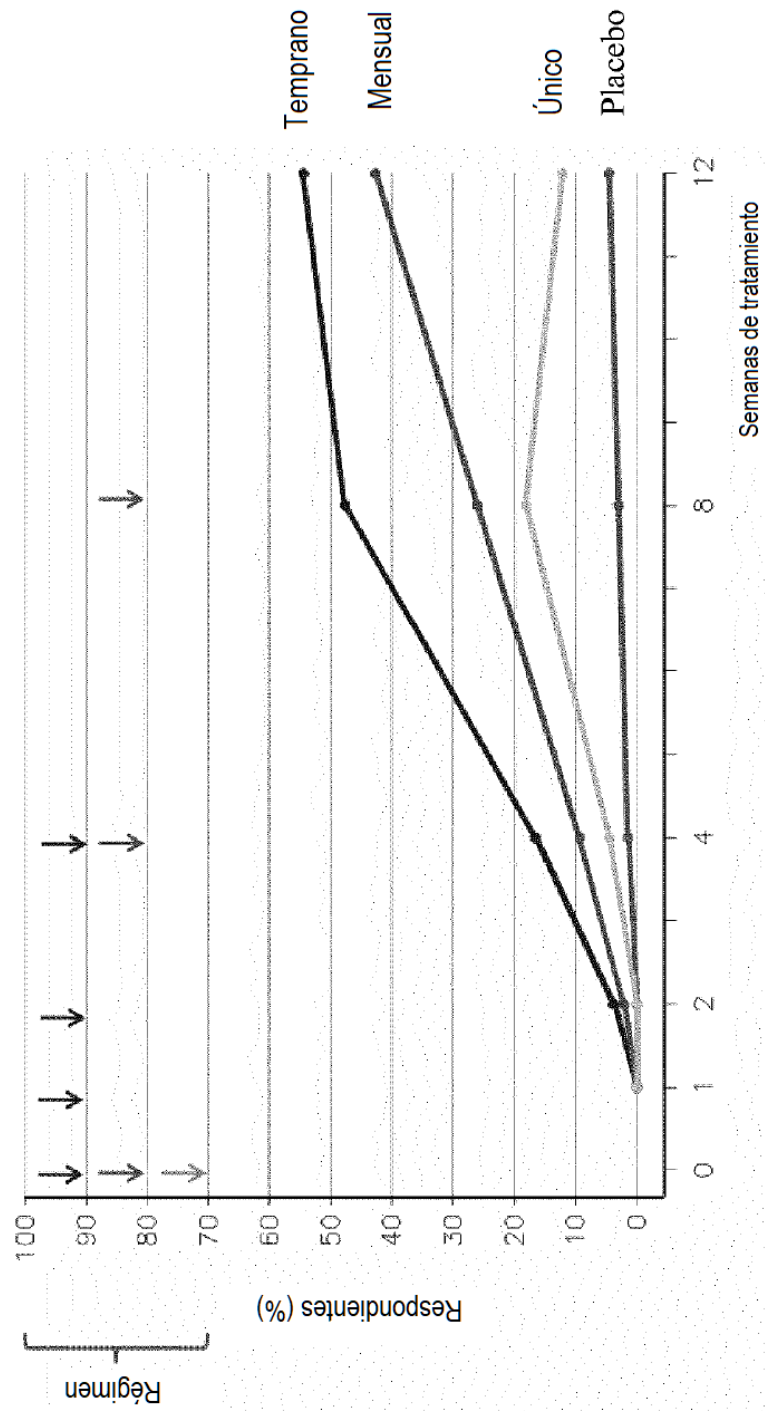
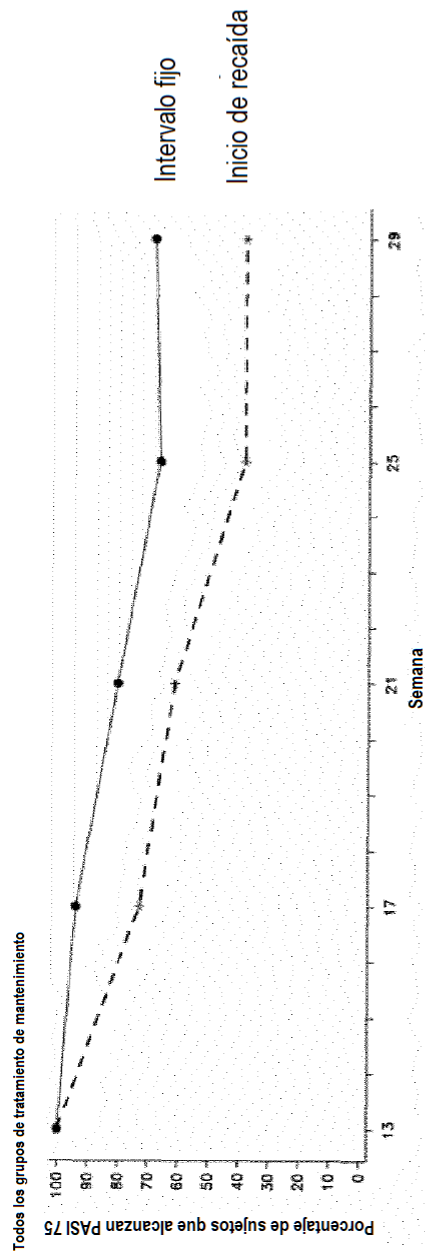


Figura 4: Estudio A2211 Alcance de PASI 75 por cita de paciente (subgrupo de sujetos aleatoriamente seleccionados para el período de mantenimiento)

A



B

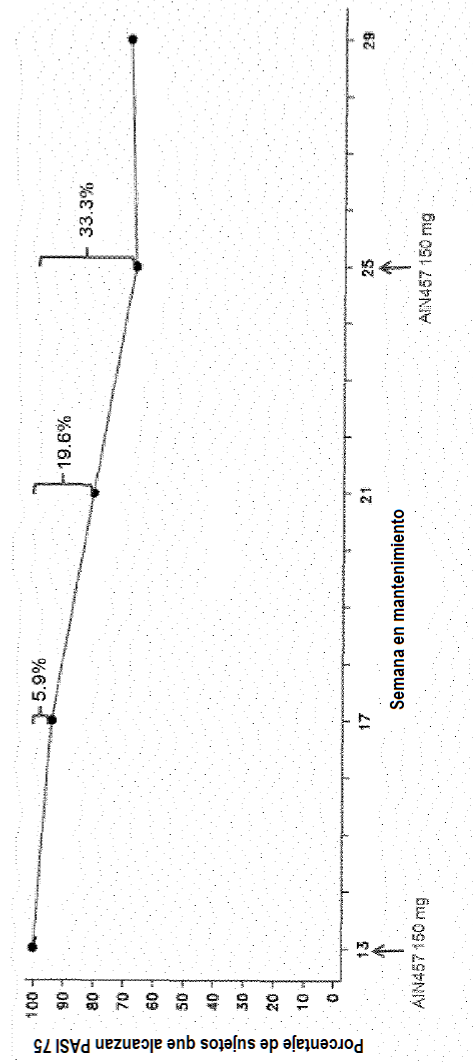


Figura 5: Probabilidad acumulativa observada de experimentar el "Inicio de Recaída" en el "tratamiento individualizado" de mantenimiento en el estudio CAIN457A2211.

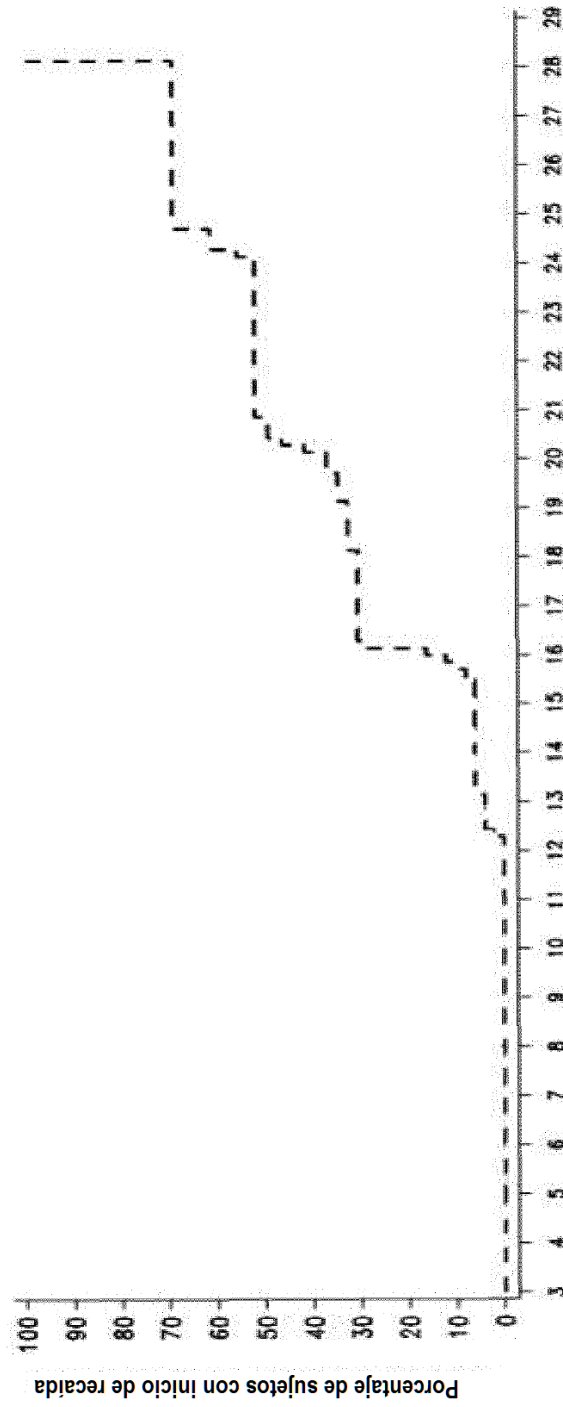


Figura 6: Diseño de estudio CAIN457A2220

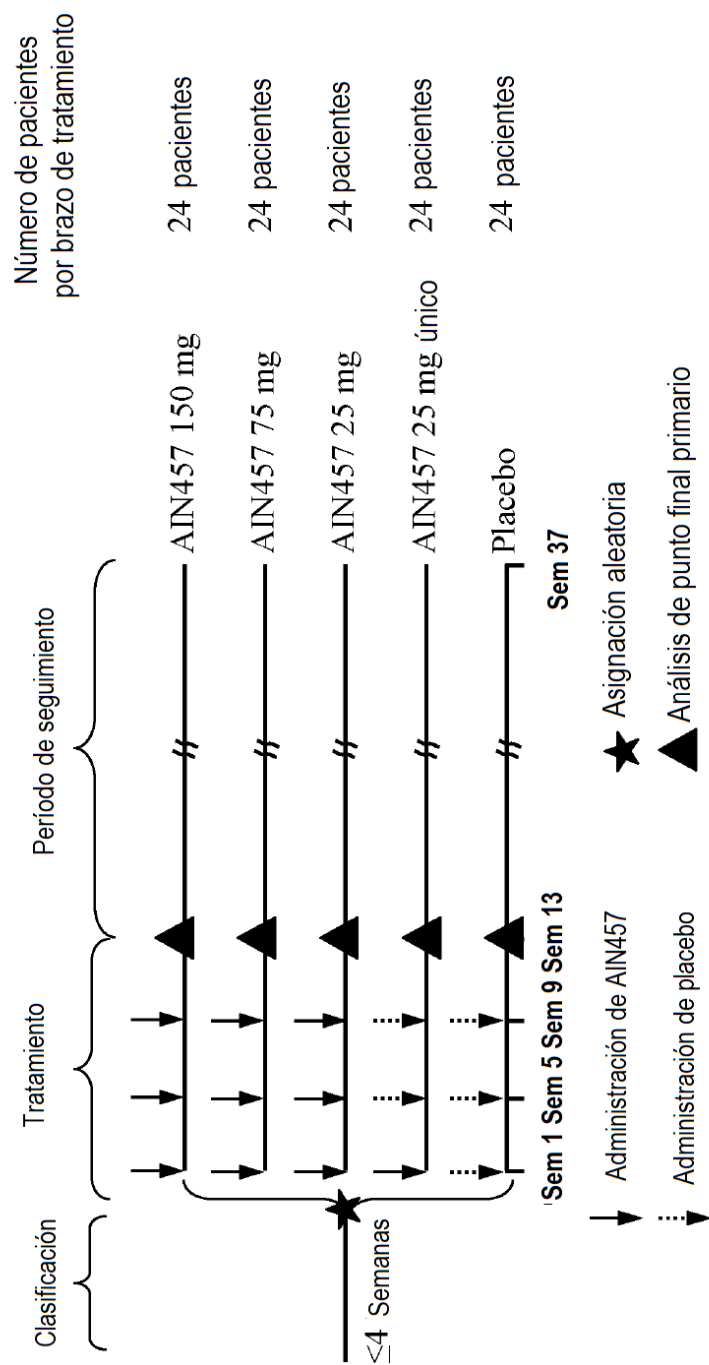


Figura 7: Resultados del estudio CAIN457A2220 (12 semanas)

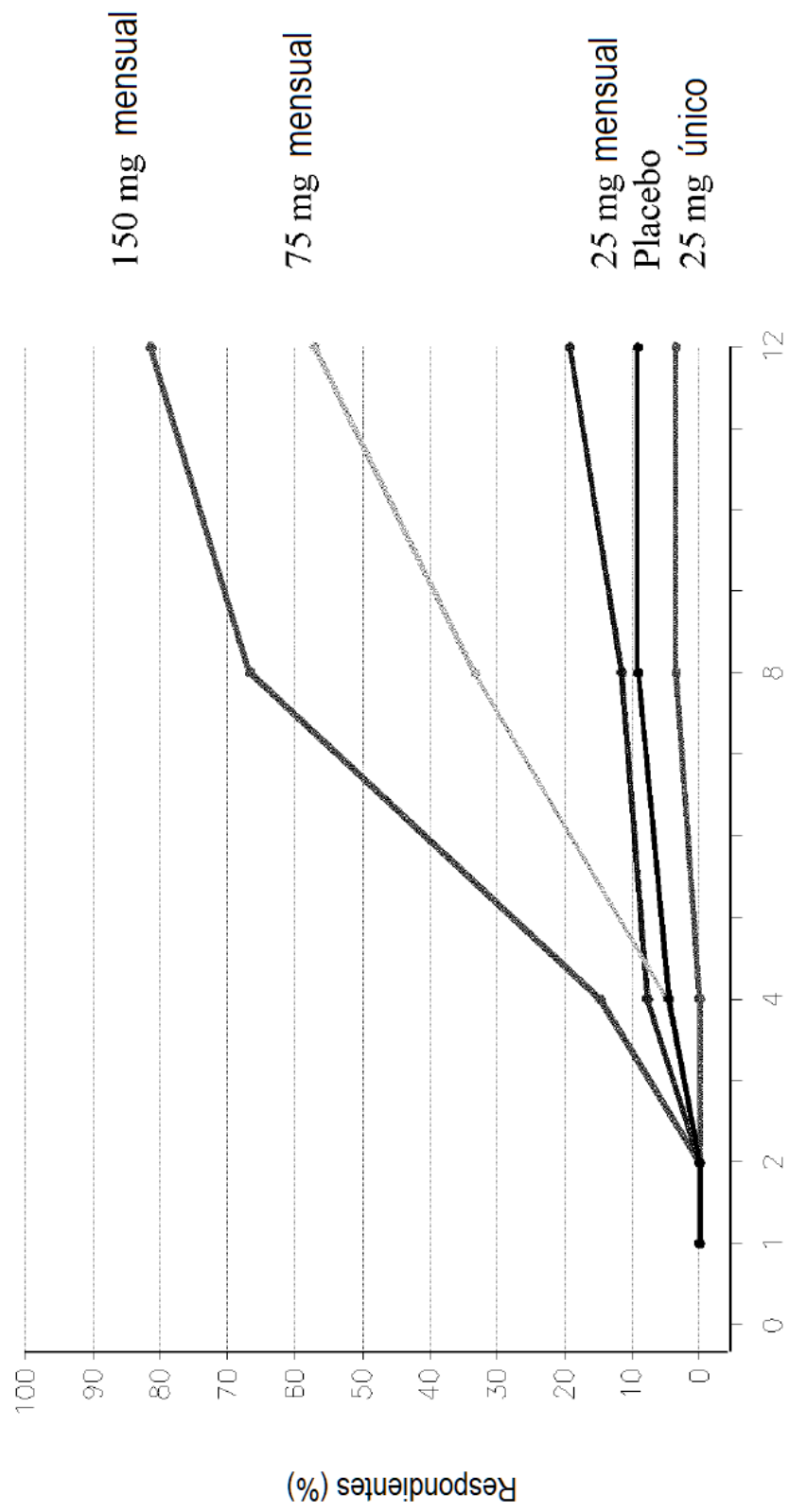


Figura 8: Exposiciones i.v. y s.c. simuladas para diferentes regímenes de secukinumab

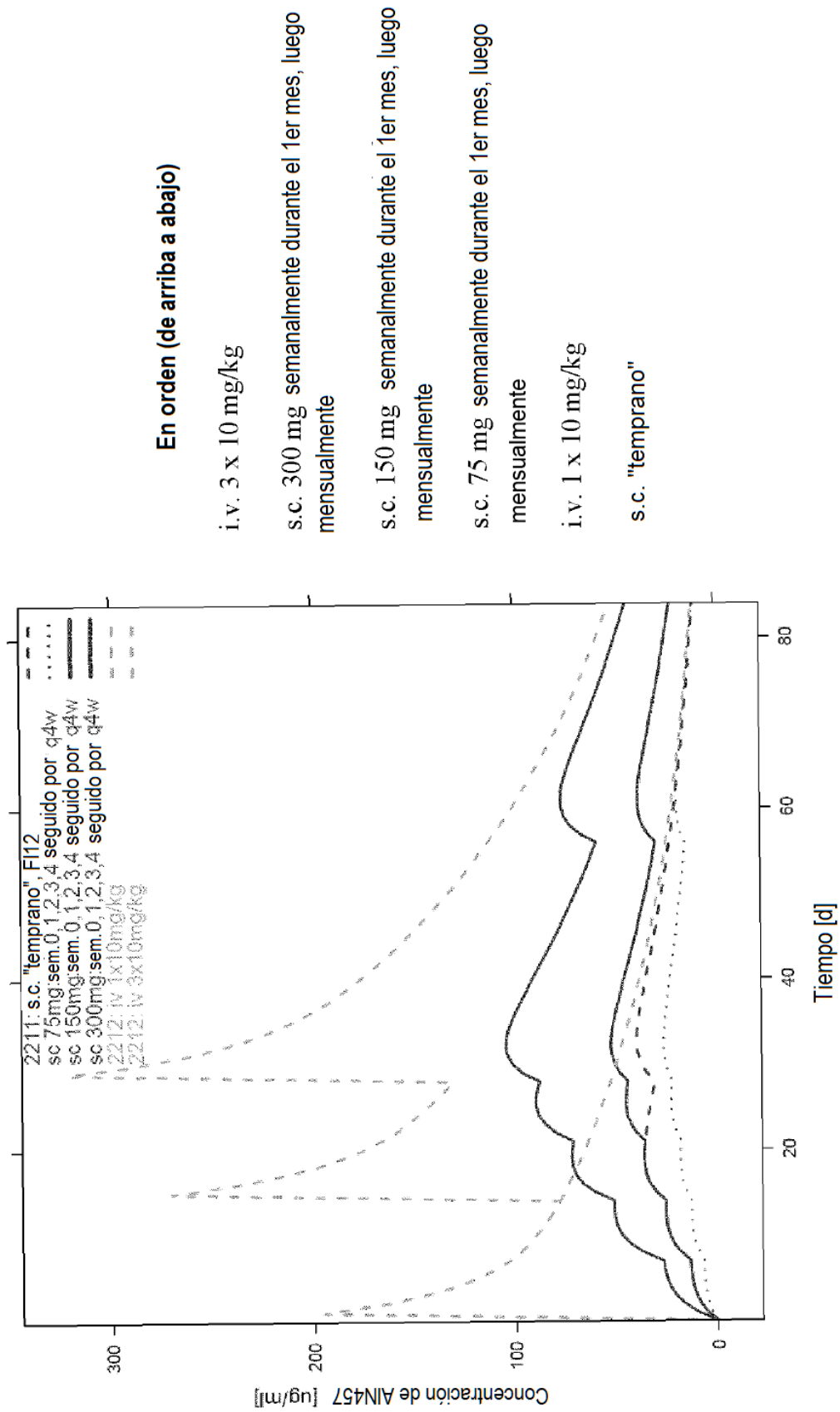


Figura 9: Índices de respuesta de inducción y mantenimiento PASI 75 simulados para dosis de fase III

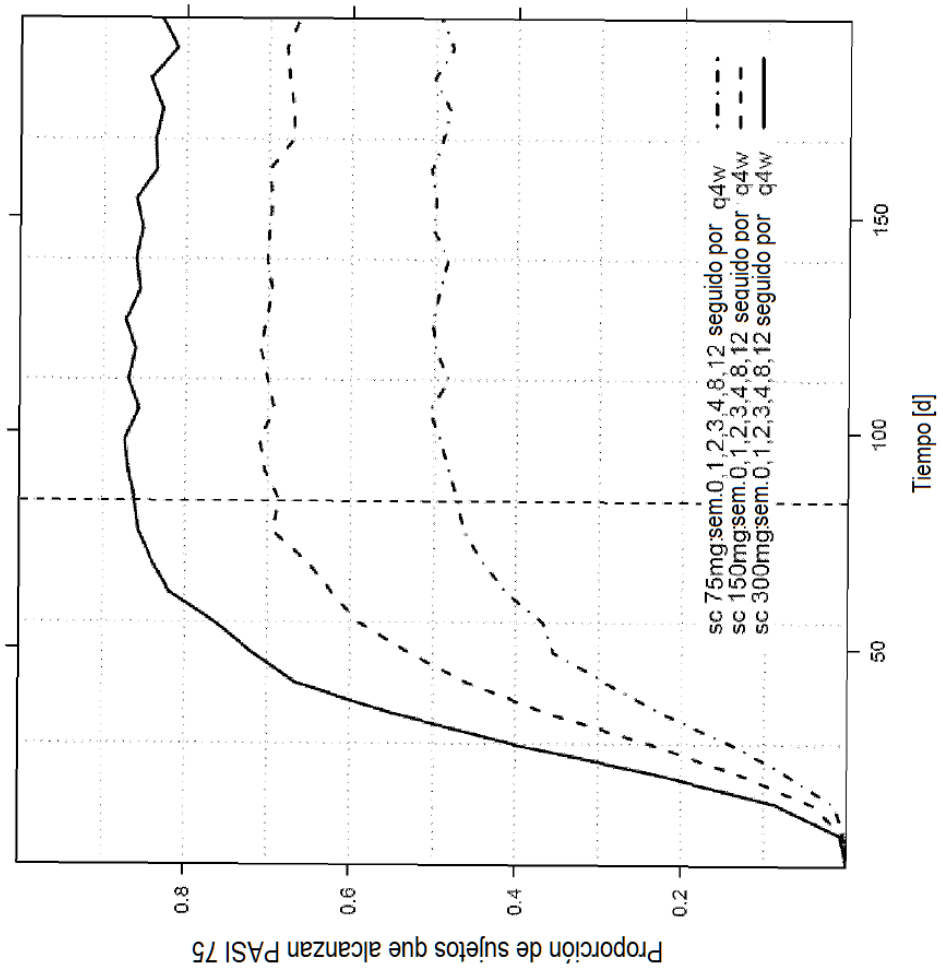


Figura 10: índices de respuesta de PASI 75 simulados para diferentes intervalos de tratamiento fijos

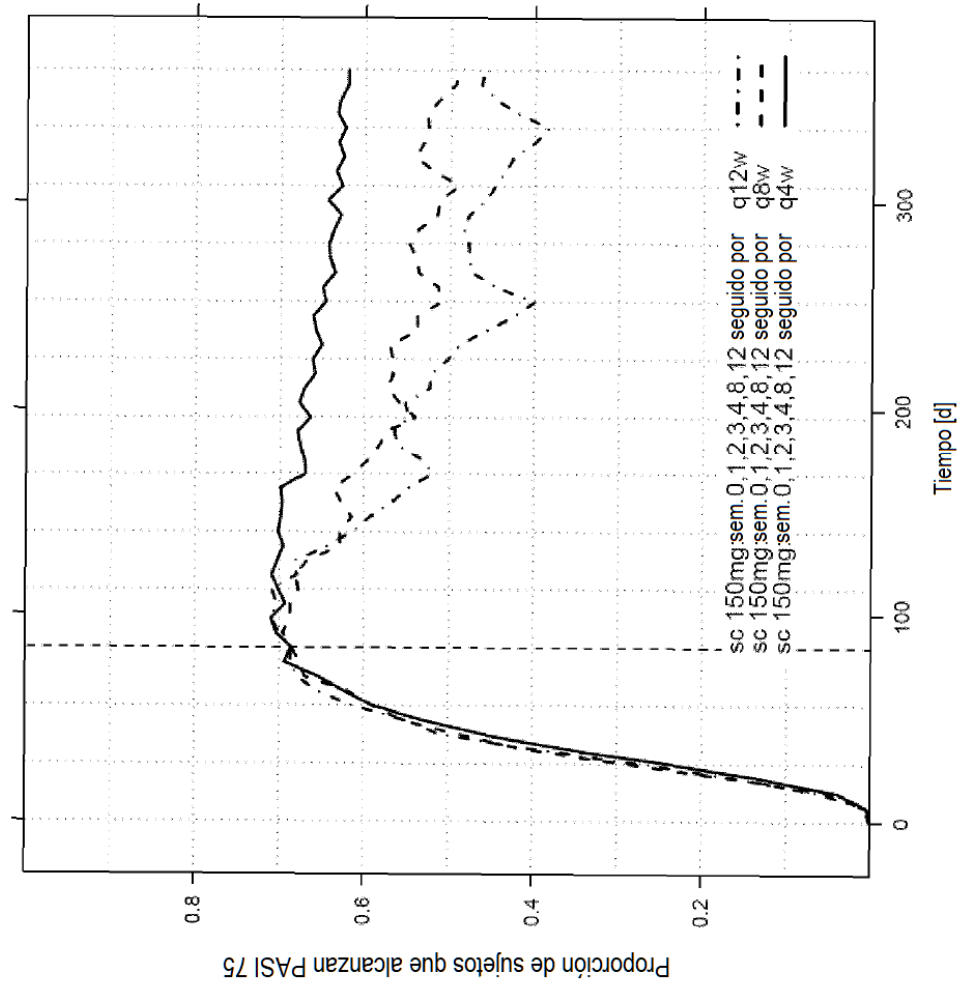


Figura 11: Diseño del estudio CAIN457A2304

