

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-099490- -00000-0000

Fecha: 2014-05-09 11:10:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64 **65**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS
REUMATOIDE Y MÉTODOS PARA SU UTILIZACIÓN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFI Y REGENERON PHARMACEUTICALS INC.RESPECTIVAMENTE

DOMICILIO PARIS, FRANCIA Y TARRYTOWN, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
35.456.344 DE BOGOTA

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-099490- -00000-0000

Fecha: 2014-05-09 11:10:12
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 64/65

ión

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/070052	Fecha 2012/10/10
	Publicación Internacional No.	WO 2013/053751 A1	Fecha 2013/04/18
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y MÉTODOS PARA SU UTILIZACIÓN		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 031/042, A61K 031/519, A61K 031/655, A61K 039/395, A61K 045/006, C07K 016/028		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1.	SANOFI		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	54 rue La Boétie, F-75008, Paris, Francia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Paris	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Francia	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	HUANG	Xiaohong	Estadounidense
2.	JASSON	Martine	Francés
3.	MARKS	Vanessa	Francesa
4.	RADIN	Allen	Francés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1.	Estados Unidos de América.	New York	Tarrytown c/o REGENERON PHARMACEUTICALS Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591-6707 Estados Unidos de América.
2.	Francia		Paris Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, Francia
3.	Francia		Paris Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, Francia
4.	Estados Unidos de América.	New York	Tarrytown c/o REGENERON PHARMACEUTICALS Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591-6707 Estados Unidos de América.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. U.S.A		US	61/545,864 2011/10/11
2. EUROPA		EP	12305889.3 2012/07/20
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 14-0047569	Fecha 2014/05/06
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>TP# 23555</i>	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 39 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 17 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 3 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria (Un solicitante) ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.



HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2. REGENERON PHARMACEUTICALS INC.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2. Estados Unidos de América.		New York	Tarrytown	777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591-6707 Estados Unidos de América.
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number

WO 2013/053751 A1

(43) International Publication Date
18 April 2013 (18.04.2013)

WIPO | PCT

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/070052

(22) International Filing Date:

10 October 2012 (10.10.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/545,864 11 October 2011 (11.10.2011) US
12305889.3 20 July 2012 (20.07.2012) EP

(71) Applicants: **SANOFI** [FR/FR]; 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **REGENERON PHARMACEUTICALS INC** [US/US]; 777 Old Saw Mill River Rd, Tarrytown, New York 10591-6707 (US).

(72) Inventors: **HUANG, Xiaohong**; c/o REGENERON PHARMACEUTICALS Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591-6707 (US). **JASSON, Martine**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **MARKS, Vanessa**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **RADIN, Allen**; c/o REGENERON PHARMACEUTICALS Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591-6707 (US).

(74) Agent: **TINEL, Marie-Line**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND METHODS OF USING SAME

(57) Abstract: The present invention provides compositions and methods of treating and improving the symptoms of rheumatoid arthritis using an antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds human interleukin-6 receptor (hIL-6R) with a DMARD.

COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y MÉTODOS PARA SU UTILIZACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo del tratamiento terapéutico de la artritis reumatoide. De modo más específico, la invención se refiere al uso de antagonistas del receptor de interleuquina-6 (IL-6R), tales como anticuerpos anti-IL-6R, combinados con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, para tratar la artritis reumatoide.

ANTECEDENTES

Se calcula que aproximadamente del 0,5% al 1% de la población adulta de América del Norte y Europa está afectada por la artritis reumatoide (AR). La AR afecta a las mujeres con el doble de frecuencia que a los hombres, y su incidencia es mayor entre mujeres mayores de 40 años.

La AR se caracteriza por una sinovitis persistente y por la destrucción progresiva del cartílago y del hueso en múltiples articulaciones. La característica principal de la enfermedad es una poliartritis simétrica que afecta, de modo característico, a las articulaciones pequeñas de las manos y de los pies. El proceso de inflamación también puede afectar a otros órganos, de modo característico a la médula ósea (anemia), el ojo (escleritis, episcleritis), el pulmón (pneumonitis intersticial, pleuritis), el corazón (pericarditis) y la piel (nódulos, vasculitis leucocitoclástica). La inflamación sistémica se caracteriza por anomalías de laboratorio, tales como anemia, elevada velocidad de sedimentación de eritrocitos, fibrinógeno y proteína C reactiva (CRP), y por síntomas clínicos de fatiga, pérdida de peso, atrofia muscular en las áreas de las articulaciones afectadas. La presencia de altas titulaciones de anticuerpos policlonales de factores reumatoides y anti-peptido citrulinado cíclico (anti-CCP) proporciona la prueba de una desregulación inmunológica. Se ha calculado que del 65% al 70% de los pacientes con AR tienen una enfermedad progresiva que conduce a la destrucción de las articulaciones, discapacidad y muerte prematura.

En la técnica son necesarios regímenes de tratamiento mejorados para mejorar los síntomas asociados con la AR.

SUMARIO

La presente descripción proporciona un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de sarilumab (SAR153191) y un miembro del grupo que consiste en leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina. En ciertas realizaciones, el sujeto había sido previamente tratado de modo ineficaz de la artritis reumatoide mediante la administración de un antagonista de TNF- α . De modo específico, el sujeto puede haber sido tratado durante al menos tres meses con el antagonista de TNF- α , o puede haber sido intolerante al antagonista de TNF- α . El antagonista de TNF- α puede ser etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab o certolizumab. En otras realizaciones, el sujeto había sido previamente tratado de modo ineficaz de la artritis reumatoide mediante la administración de metotrexato.

El sarilumab puede ser administrado entre 50 y 150 mg semanales, o entre 100 y 200 mg cada dos semanas.

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

En ciertas realizaciones específicas, se administran sarilumab y sulfasalazina al sujeto. La sulfasalazina puede administrarse por vía oral. La sulfasalazina también puede administrarse entre 1000 y 3000 mg diarios al sujeto.

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

En algunas realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una mejora del 20% o 50% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 12 semanas de tratamiento. En otras realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una mejora del 20%, 50% o 70% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 24 semanas de tratamiento.

En algunas realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una menor puntuación de actividad de la enfermedad después de 12 semanas de tratamiento, que la que tenía antes del tratamiento. La puntuación de actividad de la enfermedad puede

ser menor o igual a 2,6 a las 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir en más de 1,2 entre el inicio del tratamiento y las 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser menor o igual a 3,2 a las 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir en más de 0,6 entre el inicio del tratamiento y las 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser menor o igual a 5,1 a las 12 semanas.

En algunas realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una menor puntuación de actividad de la enfermedad después de 24 semanas de tratamiento, que la que tenía antes del tratamiento. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser menor o igual a 2,6 a las 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir en más de 1,2 entre el inicio del tratamiento y las 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser menor o igual a 3,2 a las 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir en más de 0,6 entre el inicio del tratamiento y las 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser menor o igual a 5,1 a las 24 semanas.

La presente descripción también proporciona un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de sarilumab y metotrexato, en el que el sujeto había sido previamente tratado de modo ineficaz de la artritis reumatoide mediante la administración de un producto terapéutico anti-TNF- α . En ciertas realizaciones, el sujeto había sido previamente tratado de modo ineficaz de la artritis reumatoide mediante la administración de metotrexato. El metotrexato puede administrarse entre 10 y 25 mg semanales al sujeto.

En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero. El mamífero puede ser un ser humano. En ciertas realizaciones, el ser humano es un descendiente de individuos procedentes de Asia o del Pacífico. A los seres humanos que descienden de individuos procedentes de Asia o del Pacífico se les pueden administrar entre 6 y 25 mg semanales de metotrexato.

En ciertas realizaciones, el sujeto había sido previamente tratado de modo ineficaz de la artritis reumatoide mediante la administración de un antagonista de TNF- α . De modo específico, el sujeto puede haber sido tratado durante al menos tres meses con el antagonista de TNF- α , o puede haber sido intolerante al antagonista de TNF- α . El antagonista de TNF- α puede ser etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab o

certolizumab. En otras realizaciones, el sujeto había sido previamente tratado de modo ineficaz de la artritis reumatoide mediante la administración de metotrexato.

El sarilumab puede ser administrado entre 50 y 150 mg semanales, o entre 100 y 200 mg cada dos semanas.

En algunas realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una mejora del 20% o 50% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 12 semanas de tratamiento. En otras realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una mejora del 20%, 50% o 70% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 24 semanas de tratamiento.

En algunas realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una menor puntuación de actividad de la enfermedad después de 12 semanas de tratamiento, que la que tenía antes del tratamiento. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser menor o igual a 2,6 a las 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir en más de 1,2 entre el inicio del tratamiento y las 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser menor o igual a 3,2 a las 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir en más de 0,6 entre el inicio del tratamiento y las 12 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser menor o igual a 5,1 a las 12 semanas.

En algunas realizaciones, como resultado del tratamiento, el sujeto logra una menor puntuación de actividad de la enfermedad después de 24 semanas de tratamiento, que la que tenía antes del tratamiento. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser menor o igual a 2,6 a las 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir en más de 1,2 entre el inicio del tratamiento y las 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser menor o igual a 3,2 a las 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede disminuir en más de 0,6 entre el inicio del tratamiento y las 24 semanas. La puntuación de actividad de la enfermedad puede ser menor o igual a 5,1 a las 24 semanas.

La descripción también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de sarilumab y un miembro del grupo que consiste en leflunomida, sulfasalazina e hidroxiclороquina. El sarilumab puede estar presente entre 50 y 150 mg por dosis, o entre 100 y 200 mg por dosis.

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

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

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

Los ejemplos de realizaciones de la invención se listan a continuación:

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

Realización 2: El método de la realización 1, en el que el sujeto había sido previamente tratado de modo ineficaz de la artritis reumatoide mediante la administración de un antagonista de TNF- α .

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

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

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

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

Realización 7: El método de la realización 2 o 3, en el que el sujeto había sido previamente tratado de modo ineficaz de la artritis reumatoide mediante la administración de metotrexato.

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

Realización 9: El método de la realización 1, en el que el sarilumab se administra entre 100 y 200 mg cada dos semanas.

Realización 10: El método de la realización 1, en el que se administra sarilumab y leflunomida al sujeto.

Realización 11: El método de la realización 10, en el que la leflunomida se administra por vía oral.

Realización 12: El método de la realización 10, en el que la leflunomida se administra entre 10 y 20 mg diarios al sujeto.

Realización 13: El método de la realización 1, en el que se administra sarilumab y sulfasalazina al sujeto.

Realización 14: El método de la realización 13, en el que la sulfasalazina se administra por vía oral.

Realización 15: El método de la realización 13, en el que la sulfasalazina se administra entre 1000 y 3000 mg diarios al sujeto.

Realización 16: El método de la realización 1, en el que se administra sarilumab e hidroxicloroquina al sujeto.

Realización 17: El método de la realización 16, en el que la hidroxicloroquina se administra por vía oral.

Realización 18: El método de la realización 16, en el que la hidroxicloroquina se administra entre 200 y 400 mg diarios al sujeto.

Realización 19: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una mejora del 20% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 12 semanas de tratamiento.

Realización 20: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una mejora del 50% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 12 semanas de tratamiento.

Realización 21: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una mejora del 20% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 24 semanas de tratamiento.

Realización 22: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una mejora del 50% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 24 semanas de tratamiento.

Realización 23: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una mejora del 70% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 24 semanas de tratamiento.

Realización 24: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una menor puntuación de actividad de la enfermedad después de 12 semanas de tratamiento, que la que tenía antes del tratamiento.

Realización 25: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es menor o igual a 2,6 a las 12 semanas.

Realización 26: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye en más de 1,2 entre el inicio del tratamiento y las 12 semanas.

Realización 27: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es menor o igual a 3,2 a las 12 semanas.

Realización 28: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye en más de 0,6 entre el inicio del tratamiento y las 12 semanas.

Realización 29: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es menor o igual a 5,1 a las 12 semanas.

Realización 30: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que el sujeto logra una menor puntuación de actividad de la enfermedad después de 24 semanas de tratamiento, que la que tenía antes del tratamiento.

Realización 31: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es menor o igual a 2,6 a las 24 semanas.

Realización 32: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye en más de 1,2 entre el inicio del tratamiento y las 24 semanas.

Realización 33: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es menor o igual a 3,2 a las 24 semanas.

Realización 34: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye en más de 0,6 entre el inicio del tratamiento y las 24 semanas.

Realización 35: El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es menor o igual a 5,1 a las 24 semanas.

Realización 36: Un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de sarilumab y metotrexato, en el que el sujeto había sido previamente tratado de modo ineficaz de la artritis reumatoide mediante la administración de un antagonista anti-TNF- α .

Realización 37: El método de la realización 36, en el que el sujeto había sido previamente tratado de modo ineficaz de la artritis reumatoide mediante la administración de metotrexato.

Realización 38: El método de la realización 36, en el que el metotrexato se administra entre 10 y 25 mg semanales al sujeto.

Realización 39: El método de la realización 36, en el que el sujeto es un mamífero.

Realización 40: El método de la realización 37, en el que el mamífero es un ser humano.

Realización 41: El método de la realización 38, en el que el ser humano es un descendiente de individuos procedentes de Asia o del Pacífico.

Realización 42: El método de la realización 39, en el que se administran a seres humanos descendientes de individuos procedentes de Asia o del Pacífico entre 6 y 25 mg semanales de metotrexato.

Realización 43: El método de la realización 36, en el que el sujeto había sido tratado durante al menos tres meses con el antagonista de TNF- α .

Realización 44: El método de la realización 36, en el que el sujeto es intolerante al antagonista de TNF- α .

Realización 45: El método de realización de una cualquiera de las realizaciones 36-44, en el que el antagonista de TNF- α es un antagonista anti-TNF- α biológico.

Realización 46: El método de la realización 44, en el que el antagonista de TNF- α se selecciona del grupo que consiste en etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab.

Realización 47: El método de la realización 36, en el que el sarilumab se administra entre 50 y 150 mg semanales.

Realización 48: El método de la realización 36, en el que el sarilumab se administra entre 100 y 200 mg cada dos semanas.

Realización 49: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una mejora del 20% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 12 semanas de tratamiento.

Realización 50: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una mejora del 50% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 12 semanas de tratamiento.

Realización 51: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una mejora del 20% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 24 semanas de tratamiento.

Realización 52: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una mejora del 50% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 24 semanas de tratamiento.

Realización 53: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una mejora del 70% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 24 semanas de tratamiento.

Realización 54: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una menor puntuación de actividad de la enfermedad después de 12 semanas de tratamiento, que la que tenía antes del tratamiento.

Realización 55: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es menor o igual a 2,6 a las 12 semanas.

Realización 56: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye en más de 1,2 entre el inicio del tratamiento y las 12 semanas.

Realización 57: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es menor o igual a 3,2 a las 12 semanas.

Realización 58: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye en más de 0,6 entre el inicio del tratamiento y las 12 semanas.

Realización 59: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es menor o igual a 5,1 a las 12 semanas.

Realización 60: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que el sujeto logra una menor puntuación de actividad de la enfermedad después de 24 semanas de tratamiento, que la que tenía antes del tratamiento.

Realización 61: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es menor o igual a 2,6 a las 24 semanas.

Realización 62: El método de cualquiera de las realizaciones 36-48, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye en más de 1,2 entre el inicio del tratamiento y las 24 semanas.

Realización 63: El método de cualquiera de las realizaciones 34-45, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es menor o igual a 3,2 a las 24 semanas.

Realización 64: El método de cualquiera de las realizaciones 34-45, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad disminuye en más de 0,6 entre el inicio del tratamiento y las 24 semanas.

Realización 65: El método de cualquiera de las realizaciones 34-45, en el que la puntuación de actividad de la enfermedad es menor o igual a 5,1 a las 24 semanas.

Realización 66: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de sarilumab y un miembro del grupo que consiste en leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La descripción proporciona composiciones farmacéuticas y métodos para utilizar estas composiciones para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y la mejora de al menos un síntoma de la AR. Estas composiciones incluyen al menos un anticuerpo que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humano (hIL-6R) y al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD).

Anticuerpos anti-hIL-6R

La presente descripción incluye métodos que comprenden administrar a un paciente un anticuerpo humano, o cualquiera de sus fragmentos de unión al antígeno, que se une de modo específico a hIL-6R. Tal como se emplea en la presente, el término "hIL-6R" significa un receptor de citoquinas humano que se une de modo específico a la interleuquina-6 (IL-6) humana. En ciertas realizaciones, el anticuerpo que se administra

al paciente se une de modo específico al dominio extracelular del hIL-6R. El dominio extracelular de hIL-6R se muestra en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1.

A menos que se indique específicamente lo contrario, el término "anticuerpo," tal como se emplea en la presente, incluye moléculas de anticuerpos que comprenden dos cadenas pesadas de inmunoglobulina y dos cadenas ligeras de inmunoglobulina (es decir, "moléculas de anticuerpos completas"), así como cualquiera de sus fragmentos de unión al antígeno. Las expresiones "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo y similares, tal como se emplean en la presente, incluyen cualquier polipéptido o glicoproteína natural, obtenible de modo enzimático, sintético o genéticamente modificado que se une de modo específico a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión al antígeno de un anticuerpo pueden proceder, por ejemplo, de moléculas de anticuerpos completas usando cualquier técnica convencional adecuada, tales como las técnicas de digestión proteolítica o de ingeniería genética recombinante que implican la manipulación y la expresión de dominios variables de anticuerpos codificadores de ADN y (opcionalmente) dominios constantes. Este ADN es conocido y/o puede adquirirse con facilidad, por ejemplo, en fuentes comerciales, bancos de ADN (incluyendo, por ejemplo, bancos de anticuerpos-fagos), o puede sintetizarse. El ADN puede secuenciarse y manipularse de modo químico, o utilizando técnicas de biología molecular, por ejemplo, para disponer uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear restos cisteína, modificar, añadir o delecionar aminoácidos, *etc.*

Los ejemplos no limitantes de fragmentos de unión al antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')₂; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv monocatenarias (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimo que consisten en restos aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una región determinante de la complementariedad aislada (CDR)). Otras moléculas modificadas, tales como diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y minicuerpos, también se incluyen en la expresión "fragmento de unión al antígeno," tal como se emplea en la presente.

Un fragmento de unión al antígeno generalmente comprende al menos un dominio variable. El dominio variable puede tener cualquier tamaño o composición de los aminoácidos, y en general comprende al menos una CDR que es adyacente o está dentro de marco de una o más secuencias de marco. En los fragmentos de unión al

antígeno que tienen un dominio V_H asociado a un dominio V_L , los dominios V_H y V_L pueden estar situados con relación entre sí en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimérica y contener dímeros de V_H-V_H , V_H-V_L o V_L-V_L . Como alternativa, el fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio monomérico V_H o V_L .

En ciertas realizaciones, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente al menos a un dominio constante. Los ejemplos no limitantes de configuraciones de dominios variables y constantes que pueden encontrarse dentro de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención incluyen: (i) V_H-C_{H1} ; (ii) V_H-C_{H2} ; (iii) V_H-C_{H3} ; (iv) $V_H-C_{H1}-C_{H2}$; (v) $V_H-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}$; (vi) $V_H-C_{H2}-C_{H3}$; (vii) V_H-C_L ; (viii) V_L-C_{H1} ; (ix) V_L-C_{H2} ; (x) V_L-C_{H3} ; (xi) $V_L-C_{H1}-C_{H2}$; (xii) $V_L-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}$; (xiii) $V_L-C_{H2}-C_{H3}$; y (xiv) V_L-C_L . En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluyendo cualquiera de los ejemplos de configuraciones listados anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar directamente enlazados entre sí o pueden estar enlazados mediante una región conectora o bisagra parcial o completa. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que forman un enlace flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula polipeptídica. Además, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención puede comprender un homodímero o un heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominios variables y constantes listados anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios monoméricos V_H o V_L (por ejemplo, a través de un enlace o enlaces disulfuro).

La expresión "se une de modo específico" significa que un anticuerpo o cualquiera de sus fragmentos de unión al antígeno forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. La unión específica se puede caracterizar por una constante de disociación de al menos aproximadamente 1×10^{-6} M o menor. En otras realizaciones, la constante de disociación es al menos aproximadamente 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M, o 1×10^{-9} M. Los métodos para determinar si dos moléculas se unen de modo específico son muy conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, diálisis de equilibrio, resonancia de plasmón de superficie y similares.

Al igual que con las moléculas de anticuerpos completas, los fragmentos de unión al antígeno pueden ser monoespecíficos o multiespecíficos (por ejemplo, biespecíficos).

Un fragmento de unión al antígeno multiespecífico de un anticuerpo comprenderá generalmente al menos dos dominios variables diferentes, en el que cada dominio variable es capaz de unirse de modo específico a un antígeno separado o a un epítipo diferente sobre el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico, incluyendo los ejemplos de formatos de anticuerpos biespecíficos descritos en la presente, puede adaptarse para su uso en el contexto de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención utilizando técnicas habituales disponibles en la técnica.

En realizaciones específicas, el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo para su uso en el método de la invención puede ser un anticuerpo multiespecífico, que puede ser específico para diferentes epítopos de un polipéptido diana, o puede contener dominios de unión al antígeno específicos para los epítopos de más de un polipéptido diana. Un ejemplo de formato de anticuerpo biespecífico que se puede usar en el contexto de la presente invención implica el uso de un primer dominio de inmunoglobulina (Ig) C_{H3} y un segundo dominio de Ig C_{H3}, en el que el primer y el segundo dominio de Ig C_{H3} se diferencian entre sí en al menos un aminoácido, y en el que la diferencia en al menos un aminoácido reduce la unión del anticuerpo biespecífico a la proteína A en comparación con un anticuerpo biespecífico que carece de dicha diferencia de aminoácidos. En una realización, el primer dominio de Ig C_{H3} se une a la proteína A y el segundo dominio de Ig C_{H3} contiene una mutación que reduce o abole la unión a la proteína A, tal como una modificación H95R (por numeración de exones IMGT; H435R por numeración de EU). El segundo C_{H3} puede comprender además una modificación Y96F (por IMGT; Y436F por EU). Otras modificaciones que se pueden encontrar dentro del segundo C_{H3} incluyen: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, y V82I (por IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG1; N44S, K52N, y V82I (IMGT; N384S, K392N, y V422I por EU) en el caso de anticuerpos de IgG2; y Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, y V82I (por IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG4. Se contemplan variaciones del formato de anticuerpos biespecíficos descrito anteriormente dentro del alcance de la presente invención.

En otras realizaciones específicas, el anticuerpo es sarilumab (SAR153191). La región variable de cadena pesada del sarilumab se muestra a continuación como SEQ ID NO:2.

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

Se pretende que el término anticuerpo "neutralizante" o "bloqueante", tal como se emplea en la presente, se refiera a un anticuerpo cuya unión a hIL-6R da como resultado la inhibición de la actividad biológica de hIL-6. Esta inhibición de la actividad biológica de hIL-6 se puede evaluar midiendo uno o más indicadores de la actividad biológica de hIL-6 conocidos en la técnica, tales como la activación celular inducida por hIL-6 y la unión de hIL-6 a hIL-6R (véanse los ejemplos siguientes).

Los anticuerpos anti-IL-6R totalmente humanos descritos en la presente pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o deleciones de aminoácidos en las regiones de marco y/o de CDR de los dominios variables de cadena pesada y ligera, comparado con las correspondientes secuencias de la línea germinal. Estas mutaciones pueden determinarse con facilidad comparando las secuencias de aminoácidos descritas en la presente con las secuencias de la línea germinal disponibles, por ejemplo, en bases de datos de secuencias de anticuerpos públicas. La presente invención incluye anticuerpos, y cualquiera de sus fragmentos de unión al antígeno, que se derivan de cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas en la presente, en los que uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones de marco y/o de CDR están retromutados al correspondiente o correspondientes restos de la línea germinal o a una sustitución de aminoácido conservadora (natural o no natural) del correspondiente o correspondientes restos de la línea germinal (estos cambios de secuencia se denominan en la presente "retromutaciones a la línea germinal"). Los expertos en la técnica, comenzando a partir de las secuencias de la región de cadena pesada y ligera descritas en la presente, pueden producir con facilidad numerosos anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que comprendan una o más retromutaciones a la línea germinal individuales o cualquiera de sus combinaciones. En ciertas realizaciones, todos los restos del marco y/o de la CDR dentro de los dominios de VH y/o VL están retromutados a la secuencia de la línea germinal. En otras realizaciones, sólo ciertos restos están retromutados a la secuencia de la línea germinal, por ejemplo, sólo los restos mutados dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4, o sólo los restos mutados dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. Además, los anticuerpos de la presente invención pueden contener cualquier combinación de dos o más retromutaciones a la línea germinal dentro de las regiones de marco y/o de CDR, es decir, en los que ciertos restos

individuales están retromutados a la secuencia de la línea germinal mientras que se mantienen ciertos otros restos que se diferencian de la secuencia de la línea germinal. Tras haberse obtenido, los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno que contienen una o más retromutaciones a la línea germinal pueden ensayarse con facilidad para una o más propiedades deseadas, tales como una mejor especificidad de unión, una mayor afinidad de unión, unas propiedades biológicas antagonistas o agonistas mejoradas o potenciadas (según sea el caso), una menor inmunogenicidad, etc. Los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno obtenidos de esta manera general se incluyen dentro de la presente invención.

El término "epítopo" se refiere a un determinante antigénico que interacciona con un sitio de unión al antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como paratopo. Un único antígeno puede tener más de un epítopo. Los epítopos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítopo conformacional está formado por aminoácidos espacialmente juxtapuestos procedentes de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítopo lineal es aquel formado por restos aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. En ciertas circunstancias, un epítopo puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo, en el antígeno.

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

DMARD

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) incluyen metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina y leflunomida. Según las composiciones y los métodos de la descripción, los DMARD pueden administrarse como sigue. El metotrexato puede administrarse de 10 a 25 mg semanales por vía oral o intramuscular. En otra realización, el metotrexato se administra de 6 a 25 mg/semana por vía oral o intramuscular en pacientes que proceden de la región de Asia-Pacífico, o que son descendientes de individuos procedentes de la región de Asia-Pacífico. La región de Asia-Pacífico incluye Taiwan, Corea del Sur, Malasia, Filipinas, Tailandia e India. En ciertas realizaciones, el metotrexato se administra entre 6 y 12, 10 y 15, 15 y 20, y 20 y 25 mg semanales. En otras realizaciones, el metotrexato se administra a 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 mg semanales. La leflunomida puede administrarse de 10 a 20 mg por vía oral diarios. En ciertas

realizaciones, la leflunomida puede administrarse entre 10 y 12, 12 y 15, 15 y 17, y 18 y 20 mg diarios. En otras realizaciones, la leflunomida se administra a 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 mg diarios. La sulfasalazina puede administrarse de 1000 a 3000 mg por vía oral diarios. En ciertas realizaciones, la sulfasalazina puede administrarse entre 1000 y 1400, 1400 y 1800, 1800 y 2200, 2200 y 2600, y 2600 y 3000 mg diarios. En otras realizaciones, la sulfasalazina se administra a 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o 3000 mg diarios. La hidroxicloroquina puede administrarse de 200 a 400 mg por vía oral diarios. En ciertas realizaciones, la hidroxicloroquina puede administrarse entre 200 y 240, 240 y 280, 280 y 320, 320 y 360, y 360 y 400 mg diarios. En otras realizaciones, la hidroxicloroquina puede administrarse a 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390 o 400 mg diarios.

Administración terapéutica y formulaciones

Los métodos descritos en la presente comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-hIL-6R y un DMARD a un paciente. Tal como se emplea en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una dosis de un anticuerpo anti-hIL-6R y un DMARD que produce una mejora detectable en uno o más síntomas asociados con la artritis reumatoide o que provoca un efecto biológico (por ejemplo, una disminución en el nivel de un biomarcador particular) que se correlaciona con el mecanismo o mecanismos patológicos subyacentes que provocan el trastorno o el síntoma o síntomas de la artritis reumatoide. Por ejemplo, una dosis de un anticuerpo anti-hIL-6R con uno o más DMARD que provoca una mejora en cualquiera de los siguientes síntomas o trastornos se considera una "cantidad terapéuticamente eficaz": enfermedad de anemia crónica, fiebre, depresión, fatiga, nódulos reumatoides, vasculitis, neuropatía, escleritis, pericarditis, síndrome de Felty y/o destrucción de articulaciones.

También puede detectarse una mejora detectable utilizando el criterio de clasificación de la artritis reumatoide de the American College of Rheumatism (ACR). Por ejemplo, una mejora del 20% (ACR20), 50% (ACR50) o 70% (ACR70) desde la línea de base puede utilizarse para demostrar una mejora detectable.

La puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28) puede utilizarse para demostrar una mejora detectable. La DAS28 es una puntuación compuesta de un recuento de articulaciones dolorosas con la palpación en 28 articulaciones, un recuento de

articulaciones hinchadas basado en 28 articulaciones, una evaluación de la salud general, y un marcador de la inflamación que puede evaluarse midiendo los niveles de proteína C reactiva (CRP). La respuesta a la enfermedad puede presentarse utilizando el criterio de respuesta de the European League against Rheumatism (EULAR). Una buena respuesta mediante este criterio es una mejora mayor que 1,2 en la puntuación DAS28 con una puntuación actual mayor o igual a 3,2. Una respuesta moderada es una mejora mayor que 0,6 pero menor o igual a 1,2 en la puntuación DAS28 y una puntuación actual mayor que 3,2. Una falta de respuesta es una mejora menor que 0,6 en la puntuación DAS28 y una puntuación actual mayor que 5,1. Una remisión DAS28 es una puntuación DAS28 menor que 2,6.

Según los métodos de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-hIL-6R que se administra al paciente variará dependiendo de la edad y del tamaño (por ejemplo, el peso corporal o la superficie específica corporal) del paciente, así como de la vía de administración y otros factores muy conocidos por los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, la dosis de anticuerpo anti-hIL-6R administrada al paciente es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos en los que se administran aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 185 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 195 mg, aproximadamente 200, aproximadamente 205 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 215 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 235 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 245 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 255 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 265 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 275 mg,

aproximadamente 280 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 295 mg, aproximadamente 300, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, o más del anticuerpo anti-hIL-6R al paciente semanales.

En una realización, el anticuerpo hIL-6R se administra a 100-150 mg semanales. En otra realización, el anticuerpo hIL-6R se administra a 100-200 mg cada dos semanas. En otra realización, el anticuerpo hIL-6R se administra a aproximadamente 100 o a aproximadamente 150 mg semanales. En otra realización, el anticuerpo hIL-6R se administra a aproximadamente 100, 150 o 200 mg cada dos semanas.

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

Los métodos de la presente invención incluyen administrar dosis múltiples de un anticuerpo anti-hIL-6R a un paciente a lo largo de un intervalo de tiempo especificado. Por ejemplo, el anticuerpo anti-hIL-6R puede administrarse de aproximadamente 1 a 5 veces diarias, de aproximadamente 1 a 5 veces semanales, de aproximadamente 1 a 5 veces mensuales, o de aproximadamente 1 a 5 veces anuales. En ciertas realizaciones, los métodos de la invención incluyen administrar una primera dosis de un anticuerpo anti-hIL-6R a un paciente en un primer momento, seguido de la administración de al menos una segunda dosis de anticuerpo anti-hIL-6R al paciente en un segundo momento. La primera y segunda dosis, en ciertas realizaciones, pueden contener la misma cantidad de anticuerpo anti-hIL-6R. Por ejemplo, la primera y segunda dosis pueden contener cada una de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg del anticuerpo. El tiempo transcurrido entre la primera y la segunda dosis puede ser de aproximadamente unas pocas horas a varias semanas. Por ejemplo, el segundo momento (es decir, el momento en que se administra la segunda dosis) puede ser de aproximadamente 1 hora a

aproximadamente 7 semanas después del primer momento (es decir, el momento en que se administra la primera dosis). Según ciertos ejemplos de realizaciones de la presente invención, el segundo momento puede ser aproximadamente 1 hora, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 14 semanas o más después del primer momento. En ciertas realizaciones, el segundo momento es aproximadamente 1 semana o aproximadamente 2 semanas. La tercera dosis y las dosis siguientes pueden administrarse de modo similar en el transcurso del tratamiento del paciente.

La invención proporciona métodos para utilizar composiciones terapéuticas que comprenden anticuerpos anti-IL-6R o cualquiera de sus fragmentos de unión al antígeno, y uno o más DMARD. Las composiciones terapéuticas de la invención se administrarán con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados que se incorporan en formulaciones para proporcionar una transferencia, un transporte y una tolerancia mejoradas, y similares. Se pueden encontrar multitud de formulaciones adecuadas en el vademécum conocido por todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, ungüentos, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (por ejemplo LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones en Carbowax (polietilenglicoles de diverso peso molecular), geles semisólidos, y mezclas semisólidas que contienen Carbowax. Véase también Powell et al., "Compendium of excipients for parenteral formulations", PDA (1998), J. Pharm. Sci. Technol., 52:238-311.

La dosis puede variar dependiendo de la edad y del peso del sujeto que va a recibir la administración, de la enfermedad diana, de las condiciones, de la vía de administración y similares. Se conocen diversos sistemas de administración y pueden utilizarse para administrar la composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, endocitosis mediada por receptores (véase, por ejemplo, Wu et al. (1987), J. Biol. Chem., 262:4429-4432). Los métodos de

introducción incluyen, pero se limitan a la vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición se puede administrar a través de cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión o por inyección en embolada, mediante absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, la mucosa oral, la mucosa rectal e intestinal, etc.) y se puede administrar junto con otros agentes bioactivos. La administración puede ser sistémica o local. El anticuerpo hIL-6R puede administrarse por vía subcutánea. El DMARD puede administrarse por vía oral o intramuscular.

La composición farmacéutica también se puede administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer (1990), Science, 249:1527-1533). En ciertas situaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlado, por ejemplo, con el uso de una bomba o de materiales poliméricos. En otra realización, un sistema de liberación controlada puede colocarse cerca de la diana de la composición, con lo que sólo se requiere una fracción de la dosis sistémica.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, inyección local, infusiones por vía intravenosa, etc. Estas preparaciones inyectables se pueden preparar por métodos conocidos públicamente. Por ejemplo, las preparaciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descrita anteriormente en un medio acuoso estéril o en un medio oleoso empleado de modo convencional para las inyecciones. Un medio acuoso para las inyecciones puede ser, por ejemplo, una disolución salina fisiológica, una disolución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que se puede utilizar junto con un agente solubilizante adecuado, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (un aducto de polioxietileno (50 mol) del aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleoso se emplea, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., el cual se puede utilizar junto con un agente solubilizante, tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada puede cargarse en una ampolla adecuada.

De forma ventajosa, las composiciones farmacéuticas para el uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas de dosificación en una dosis unitaria, ajustada para adaptarse a una dosis de los ingredientes activos. Estas formas de

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

Según los métodos descritos en la presente, el anticuerpo anti-hIL-6R (o una formulación farmacéutica que contenga el anticuerpo) puede administrarse al paciente utilizando cualquier dispositivo o mecanismo aceptable. Por ejemplo, la administración puede realizarse utilizando una jeringa y una aguja, o con una pluma reutilizable y/o un dispositivo de administración de inyección automática. Los métodos de la presente invención incluyen el uso de numerosas plumas reutilizables y/o dispositivos de administración de inyección automática para administrar el anticuerpo anti-hIL-6R (o una formulación farmacéutica que contenga el anticuerpo). Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, Reino Unido), pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhagen, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, y OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Francfort, Alemania), por nombrar unos cuantos. Los ejemplos de plumas desechables y/o dispositivos de administración de inyección automática que tienen aplicaciones para la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a la pluma SOLOSTAR™ (Sanofi-Aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk), y KWIKPEN™ (Eli Lilly), el inyector automático SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), EPIPEN (Dey, L.P.), y la pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park, IL), por nombrar unos cuantos.

El uso de un microinfusor para administrar un anticuerpo anti-hIL-6R (o una formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo) a un paciente también se contempla en la presente. Tal como se emplea en la presente, el término "microinfusor" significa un dispositivo de administración subcutánea diseñado para administrar lentamente grandes volúmenes (por ejemplo, hasta aproximadamente 2,5 ml o más) de una

formulación terapéutica a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30 o más minutos). Véase, por ejemplo el documento U.S. 6.629.949; el documento US 6.659.982; y Meehan *et al.*, J. Controlled Release, 46:107-116 (1996). Los microinfusores son particularmente útiles para la administración de grandes dosis de proteínas terapéuticas contenidas en disoluciones de concentración alta (por ejemplo, aproximadamente 100, 125, 150, 175, 200 o más mg/ml) y/o disoluciones viscosas.

Terapias de combinación

La presente invención incluye métodos para tratar la artritis reumatoide que comprenden administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento un anticuerpo anti-hIL-6R en combinación con al menos otro agente terapéutico. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden administrarse en combinación con un anticuerpo anti-hIL-6R en la práctica de los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a DMARD y cualquier otro compuesto conocido por tratar, prevenir o mejorar la artritis reumatoide en un sujeto humano. De modo específico, los ejemplos no limitantes de otros agentes terapéuticos que pueden administrarse en combinación con un anticuerpo anti-hIL-6R en el contexto de un método de la presente invención incluyen, pero no se limitan a metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina y leflunomida. En los presentes métodos, el otro agente o agentes terapéuticos pueden administrarse al mismo tiempo o de modo secuencial con el anticuerpo anti-hIL-6R. Por ejemplo, para la administración al mismo tiempo, puede prepararse una formulación farmacéutica que contenga un anticuerpo anti-hIL-6R y al menos otro agente terapéutico. La cantidad del otro agente terapéutico que se administra en combinación con el anticuerpo anti-hIL-6R en la práctica de los métodos de la presente invención puede ser determinada con facilidad utilizando métodos habituales conocidos y fácilmente disponibles en la técnica.

La descripción de la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los siguientes:

Una composición que comprende entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 10-25 mg de metotrexato.

Una composición que comprende entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) y 10-25 mg de metotrexato.

Una composición que comprende entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 6-25 mg de metotrexato.

Una composición que comprende entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) y 6-25 mg de metotrexato.

Una composición que comprende entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 10-20 mg de leflunomida.

Una composición que comprende entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) y 10-20 mg de leflunomida.

Una composición que comprende entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 1000-3000 mg de sulfasalizina.

Una composición que comprende entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) y 1000-3000 mg de sulfasalizina.

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

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

La descripción de la invención proporciona métodos para mejorar los síntomas asociados con la artritis reumatoide que comprenden cualquiera de los siguientes:

Un método que comprende administrar entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 10-25 mg de metotrexato semanales a un sujeto que lo necesita.

Un método que comprende administrar entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) cada dos semanas y 10-25 mg de metotrexato semanales a un sujeto que lo necesita.

Un método que comprende administrar entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) y 6-25 mg de metotrexato semanales a un sujeto que lo necesita.

Un método que comprende administrar entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) cada dos semanas y 6-25 mg de metotrexato semanales a un sujeto que lo necesita.

Un método que comprende administrar entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) semanales y 10-20 mg de leflunomida diarios a un sujeto que lo necesita.

Un método que comprende administrar entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) cada dos semanas y 10-20 mg de leflunomida diarios a un sujeto que lo necesita.

Un método que comprende administrar entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) semanales y 1000-3000 mg de sulfasalazina diarios a un sujeto que lo necesita.

Un método que comprende administrar entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) cada dos semanas y 1000-3000 mg de sulfasalazina diarios a un sujeto que lo necesita.

Un método que comprende administrar entre 100 y 150 mg de sarilumab (SAR153191) semanales y 200-400 mg de hidroxicloroquina diarios a un sujeto que lo necesita.

Un método que comprende administrar entre 100 y 200 mg de sarilumab (SAR153191) cada dos semanas y 200-400 mg de hidroxicloroquina diarios a un sujeto que lo necesita.

Biomarcadores

La presente descripción incluye métodos para tratar la artritis reumatoide mediante la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo humano o de cualquiera de sus fragmentos de unión al antígeno que se une de modo específico con hIL-6R, y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más DMARD, en los que el nivel de uno o más biomarcadores asociados a la AR en el paciente se modifican (por ejemplo, aumentan, disminuyen, etc., según sea el caso) después de la administración. En un aspecto relacionado, la presente invención incluye métodos para disminuir un biomarcador asociado con la AR en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo humano o de cualquiera de sus fragmentos de unión al antígeno que se une de modo específico con hIL-6R, y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más DMARD.

Los ejemplos de biomarcadores asociados a la AR incluyen, pero no se limitan, por ejemplo, a proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), amiloide A sérico (SAA), velocidad de sedimentación de los eritrocitos (ESR), hepcidina sérica, interleuquina-6 (IL-6), y hemoglobina (Hb). Tal como apreciarán los expertos en la técnica, puede determinarse un aumento o una disminución en un biomarcador asociado con la AR comparando el nivel del biomarcador medido en el paciente en un momento definido después de la administración del anticuerpo anti-IL-6R con el nivel del biomarcador medido en el paciente antes de la administración (es decir, la "medición de la línea de base"). El momento definido en el que puede medirse el biomarcador puede ser, por ejemplo a aproximadamente 4 horas, 8 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5

días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 15 días, 20 días, 35 días, 40 días o mas después de la administración del anticuerpo anti-hIL-6R.

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

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

La presente invención incluye métodos para determinar si un sujeto es un paciente adecuado para el cual la administración de un anticuerpo anti-hIL-6R sería beneficiosa. Por ejemplo, si un individuo, antes de recibir un anticuerpo anti-hIL-6R y/o uno o más DMARD, muestra un nivel de un biomarcador asociado a AR que indica el estado de enfermedad, el individuo por tanto se identifica como un paciente adecuado para el cual la administración de un anticuerpo anti-hIL-6R sería beneficiosa. Según ciertos ejemplos de realizaciones, un individuo puede identificarse como un buen candidato para una terapia con anti-hIL-6R/DMARD si el individuo muestra uno o más de los siguientes: (i) un nivel de hsCRP mayor que aproximadamente 4 mg/l (por ejemplo, aproximadamente 4,5 mg/l, aproximadamente 5,0 mg/l, aproximadamente 5,5 mg/l, aproximadamente 6,0 mg/l, aproximadamente 7,0 mg/l, aproximadamente 10,0 mg/l, aproximadamente 15,0 mg/l, aproximadamente 20,0 mg/l, o más); (ii) un nivel de SAA

mayor que aproximadamente 3800 ng/ml (por ejemplo, aproximadamente 4000 ng/ml, 4500 ng/ml, aproximadamente 5000 ng/ml, aproximadamente 5500 ng/ml, aproximadamente 6000 ng/ml, aproximadamente 10.000 ng/ml, aproximadamente 20.000 ng/ml, aproximadamente 25.000 ng/ml, aproximadamente 30.000 ng/ml, aproximadamente 35.000 ng/ml, aproximadamente 40.000 ng/ml, aproximadamente 45.000 ng/ml, o más); (iii) una ESR mayor que aproximadamente 15 mm/hr (por ejemplo, aproximadamente 16 mm/hr, aproximadamente 17 mm/hr, aproximadamente 18 mm/hr, aproximadamente 19 mm/hr, aproximadamente 20 mm/hr, aproximadamente 21 mm/hr, aproximadamente 22 mm/hr, aproximadamente 25 mm/hr, aproximadamente 30 mm/hr, aproximadamente 35 mm/hr, aproximadamente 40 mm/hr, aproximadamente 45 mm/hr, aproximadamente 50 mm/hr, o más); y/o (iv) un nivel de hepcidina mayor que aproximadamente 60 ng/ml (por ejemplo, aproximadamente 62 ng/ml, aproximadamente 64 ng/ml, aproximadamente 68 ng/ml, aproximadamente 70 ng/ml, aproximadamente 72 ng/ml, aproximadamente 74 ng/ml, aproximadamente 76 ng/ml, aproximadamente 78 ng/ml, aproximadamente 80 ng/ml, aproximadamente 82 ng/ml, aproximadamente 84 ng/ml, aproximadamente 85 ng/ml, aproximadamente 90 ng/ml, aproximadamente 95 ng/ml, aproximadamente 100 ng/ml, aproximadamente 105 ng/ml, o más). Otros criterios, tales como otros indicadores clínicos de la AR, pueden utilizarse en combinación con cualquiera de los biomarcadores asociados con la AR anteriores, para identificar un individuo como un candidato adecuado para la terapia anti-hIL-6R.

Población de pacientes

En ciertas realizaciones, los métodos y las composiciones descritos en la presente se administran a poblaciones específicas de pacientes. Estas poblaciones incluyen pacientes que previamente han sido tratados de la artritis reumatoide con regímenes de tratamiento distintos de la combinación de un anticuerpo anti-hIL-6R y uno o más DMARD. Estos regímenes de tratamiento incluyen terapia anti-TNF- α , por ejemplo, regímenes de tratamiento anti-TNF- α biológicos. Los antagonistas anti-TNF- α biológicos incluyen etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol. Estos regímenes de tratamiento también incluyen una terapia con DMARD sin anticuerpo anti-hIL-6R.

Los DMARD utilizados en esta terapia incluyen metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina y leflunomida. Los DMARD pueden administrarse solos o en combinación con otra terapia que no sea un anticuerpo anti-hIL-6R. En una realización

específica, el régimen de tratamiento previo es el metotrexato. En otra realización, el tratamiento con metotrexato se mantiene en un paciente tratado con un anticuerpo anti-hIL-6R. En ciertas realizaciones, al paciente se le han administrado previamente terapias anti-TNF- α y de DMARD. Las terapias pueden realizarse de modo secuencial en cualquier orden, o de modo simultáneo. En ciertas realizaciones, estas terapias han sido recibidas por el paciente en los 2 años anteriores a recibir la combinación de un anticuerpo anti-hIL-6R y uno o más DMARD. En otras realizaciones, estas terapias han sido recibidas por el paciente en los 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 años anteriores a recibir la combinación de un anticuerpo anti-hIL-6R y uno o más DMARD.

En ciertas realizaciones, los métodos y las composiciones descritas en la presente se administran a poblaciones específicas de pacientes que han recibido uno o más de los regímenes de tratamiento descritos anteriormente, en los que estos tratamientos no han sido eficaces. Tal como se emplea en la presente, un tratamiento no ha sido eficaz cuando una dosis de anti-TNF- α y un DMARD no produce una mejora detectable en uno o más síntomas asociados con la artritis reumatoide o no provoca un efecto biológico (por ejemplo, una disminución en el nivel de un biomarcador particular) que se correlaciona con el mecanismo o mecanismos patológicos subyacentes que provocan el trastorno o el síntoma o síntomas de la artritis reumatoide.

En otro ejemplo, un tratamiento no ha sido eficaz cuando una dosis de anti-TNF- α y un DMARD no produce una mejora detectable en uno o más síntomas asociados con la artritis reumatoide o no provoca un efecto biológico (por ejemplo, una disminución en el nivel de un biomarcador particular) que se correlaciona con el mecanismo o mecanismos patológicos subyacentes que provocan el trastorno o el síntoma o síntomas.

En otro ejemplo, un tratamiento no ha sido eficaz cuando una dosis de anticuerpo anti-hIL-6R y un DMARD que no produce una mejora detectable en uno o más síntomas asociados con la artritis reumatoide o que no provoca un efecto biológico que se correlaciona con el mecanismo o mecanismos patológicos subyacentes que provocan el trastorno o el síntoma o síntomas de la artritis reumatoide.

En algunas realizaciones, el sarilumab se administra a un paciente que ha sido previamente tratado de forma ineficaz con un DMARD. Como se usa en la presente memoria, un tratamiento con un DMARD no ha sido eficaz cuando un paciente todavía presenta una "enfermedad activa" después del tratamiento. Los pacientes presentan una enfermedad activa cuando presentan al menos 8 de 68 articulaciones dolorosas y

6 de 66 articulaciones hinchadas y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) >10 mg/L (>1,0 mg/dL). En una realización específica, los pacientes se han tratado anteriormente de forma ineficaz con MTX. En tal ejemplo, los pacientes pueden haber recibido tratamiento continuo con MTX 10 a 25 mg/semana (o por requerimientos de etiquetado local si el intervalo de la dosis difiere) durante al menos 12 semanas y en una dosis estable de MTX durante un mínimo de 8 semanas y todavía presentan un RA de moderado a severamente activo, definido como: (i) al menos 8 de 68 articulaciones dolorosas y 6 de 66 articulaciones hinchadas y (ii) proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) >10 mg/L (>1,0 mg/dL).

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

También puede detectarse una mejora detectable utilizando el criterio de clasificación de la artritis reumatoide de the American College of Rheumatism (ACR). Por ejemplo, una mejora del 20% (ACR20), 50% (ACR50) o 70% (ACR70) desde la línea de base puede utilizarse para demostrar una mejora detectable.

La puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28) puede utilizarse para demostrar una mejora detectable. La DAS28 es una puntuación compuesta de un recuento de articulaciones dolorosas con la palpación en 28 articulaciones, un recuento de articulaciones hinchadas basado en 28 articulaciones, una evaluación de la salud general, y un marcador de la inflamación que puede evaluarse midiendo los niveles de proteína C reactiva (CRP). La respuesta a la enfermedad puede presentarse utilizando el criterio de respuesta de the European League against Rheumatism (EULAR). Una buena respuesta mediante este criterio es una mejora mayor que 1,2 en la puntuación DAS28 con una puntuación actual mayor o igual a 3,2. Una respuesta moderada es una mejora mayor que 0,6 pero menor o igual a 1,2 en la puntuación DAS28 y una puntuación actual mayor que 3,2. Una falta de respuesta es una mejora menor que 0,6 en la puntuación DAS28 y una puntuación actual mayor que 5,1. Una remisión DAS28 es una puntuación DAS28 menor que 2,6. Una mejora detectable también puede demostrarse midiendo una mejora en cualquiera de los componentes de la puntuación DAS28.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Una combinación de sarilumab y metotrexato es eficaz para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes en los que el tratamiento con metotrexato es ineficaz.

Se realizó un estudio aleatorizado a nivel mundial, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con artritis reumatoide con una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX). Los pacientes que se incluyeron en el estudio presentaban el siguiente criterio. Los pacientes debían tener una enfermedad activa definida como: al menos 6 de 66 articulaciones hinchadas, y 8 de 68 articulaciones dolorosas con la palpación, y; hs-CRP > 6 mg/l. También era necesario que los pacientes se hubieran sometido a un tratamiento continuo con metotrexato (MTX) – 10 a 25 mg/semana (o 6 a 25 mg/semana para pacientes de la región de Asia-Pacífico durante 12 semanas).

El estudio incluye dos partes. La primera parte (parte A) del estudio fue una parte de intervalo de dosis de 6 brazos, de 12 semanas, prevista para seleccionar los dos mejores regímenes de dosis basándose en la eficacia (reducción en las señales y los síntomas) y en la seguridad. La segunda parte (parte B) del estudio es una parte de 52 semanas para confirmar la eficacia y la seguridad de estos dos regímenes de dosis seleccionados sobre la reducción en las señales y los síntomas, la inhibición del avance del daño estructural, la mejora en la función física, y la inducción de una respuesta clínica mayor.

La naturaleza del diseño, operativamente integrado a la perfección, reside en el hecho de que la parte B comienza a ensayar a los pacientes justo después de que el último paciente haya sido aleatorizado en la parte A sin esperar a la selección de la dosis basándose en sus resultados. Así, los pacientes de la parte B pertenecen a dos cohortes diferenciadas según el momento de su reclutamiento:

Cohorte 1 de pacientes aleatorizados antes de la selección de la dosis: estos pacientes se aleatorizan en seis brazos (al igual que los de la parte A). Después de la selección de la dosis, los pacientes aleatorizados en las dos dosis seleccionadas y los regímenes de placebo continúan el ensayo de 52 semanas, pero los aleatorizados en los otros tres brazos no continúan en el presente estudio sino que se les propone unirse a una extensión abierta (véase LTS11210).

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

Parte A

Los pacientes se evaluaron en una visita de selección para confirmar el diagnóstico, la actividad de la enfermedad, la elegibilidad para el estudio, y la verificación de la terapia concomitante. Se realizó un examen completo y unos ensayos de laboratorio, que incluyeron hematología, perfil químico, perfil de lípidos, enzimas hepáticas y reactantes de fase aguda, HbA1c, hepatitis B y C, y ensayo de embarazo en suero para mujeres con potencial para quedarse embarazadas. También se realizó una evaluación de ECG. También se realizó un ensayo de A PPD y QuantiFERON para excluir la tuberculosis, así como rayos X del abdomen (si no está disponible un estudio de rayos X negativo documentado en los últimos 3 meses).

Después de la confirmación de la elegibilidad, los pacientes se aleatorizaron de una manera equilibrada, en este estudio de tratamiento de 12 semanas internacional multicéntrico, doble ciego, controlado con un grupo con placebo paralelo, de seis brazos de SAR153191 o placebo administrados por vía subcutánea semanalmente con coterapia de MTX. Las dosis se muestran en la figura 1.

El metotrexato se administró a cada paciente del mismo modo que antes del estudio. Este fue de 10 a 25 mg/semana, o de 6 a 25 mg/semana para pacientes de la región de Asia-Pacífico; Taiwan, Corea del Sur, Malasia, Filipinas, Tailandia, e India.

Durante la primera visita, se recordó a los pacientes la lista de medicaciones prohibidas, y que debían seguir tomando MTX a su actual dosis estable hasta el final del estudio con ácido fólico según la recomendación local para prevenir la toxicidad del MTX. Los pacientes se entrenaron para prepararse y autoadministrarse IMP, y se les recordó que debían inyectarse estrictamente cada 7 días. En los momentos de dosificación fuera de las visitas en el emplazamiento, el SAR153191 fue inyectado por el propio paciente, por un profesional sanitario entrenado, o por una persona capacitada entrenada.

Los pacientes tuvieron seis visitas más en las semanas 2, 4, 6, 8, 10, y 12. La evaluación de la eficacia y los ensayos de laboratorio, que incluyeron hematología, perfil químico, perfil de lípidos, enzimas hepáticas y reactantes de la fase aguda, se evaluaron a lo largo del estudio para permitir el cálculo de las puntuaciones de eficacia principales y el seguimiento de los aspectos de seguridad. En la visita de aleatorización y en la semana 2, 4, 8, y 12, se realizó un examen completo de las articulaciones para el recuento de las articulaciones dolorosas con la palpación y el recuento de las articulaciones hinchadas, por un examinador independiente del investigador y de los datos del paciente para calcular la puntuación ACR (criterio de valoración principal).

Para mantener la característica de ciego, el investigador, el patrocinador y el paciente son ciegos a los niveles de CRP e IL6 sérica durante el estudio.

En cada visita se realizó un control exhaustivo de los acontecimientos adversos, incluyendo infecciones potenciales evaluadas en parte controlando la temperatura corporal. La presencia de tuberculosis se comprobó mediante la evaluación de cada paciente concreto (comprobar se existe cualquier señal o síntoma, o contacto con TB activa). Se ensayaron la anomalías neurológicas (historia y examen físico) o diatesis autoinmunitaria (anticuerpos de ADN bicatenario, ANA) en la línea de base y al final de la visita de tratamiento.

Se tomaron muestras de sangre y orina específicas durante el estudio para ensayar biomarcadores potenciales que pueden ser predictivos de la respuesta de la enfermedad o de acontecimientos adversos. Estas incluyen una única muestra para ADN (después de que el paciente firmase un formulario de consentimiento informado específico) y varias muestras obtenidas secuencialmente a lo largo del estudio para el perfil de expresión de ARN y los análisis de biomarcadores de proteínas. También se recogieron muestras en momentos apropiados para los parámetros farmacocinéticos y anticuerpos contra SAR153191.

Los pacientes que abandonaron prematuramente se evaluaron en una visita de fin del tratamiento con una completa evaluación clínica y de laboratorio. Se consideraron no respondedores con respecto a la puntuación ACR.

En la visita del final del tratamiento, se programaron todos los pacientes para una visita de seguimiento postratamiento. Se propuso a los pacientes que habían completado el periodo de tratamiento que entrasen en un estudio de extensión abierto de seguridad a largo plazo con SAR153191.

Resultados

Los pacientes humanos tratados con sarilumab (REGN88/SAR153191) en combinación con el tratamiento de la AR convencional, metotrexato (MTX), lograron una mejora significativa y clínicamente valiosa en las señales y los síntomas de la artritis reumatoide (AR) de moderada a grave, comparado con pacientes tratados sólo con MTX. Se realizó un estudio con 306 pacientes, de intervalo de dosis, multinacional, aleatorizado, de múltiples brazos, doble ciego, controlado con placebo que comparó cinco diferentes regímenes de dosis de sarilumab en combinación con MTX con placebo más MTX. El criterio de valoración principal del estudio es la proporción de

pacientes que logran al menos una mejora del 20% en los síntomas de la AR (ACR20) después de 12 semanas.

Se observó una respuesta a la dosis en pacientes que recibieron sarilumab en combinación con MTX. Se observó una respuesta de ACR20 después de 12 semanas en 49,0% de los pacientes que recibieron el régimen de dosis más baja de sarilumab y en 72,0% de los pacientes que recibieron el régimen de dosis más alta, comparado con 46,2% de los pacientes que recibieron placebo y MTX ($p = 0,02$, corregido para la multiplicidad, para el régimen de dosis más alta de sarilumab) (Figura 2). Los acontecimientos adversos más habituales ($>5\%$) indicados con más frecuencia en los brazos de tratamiento activo incluyeron infecciones (no graves), neutropenia, y anomalías en los ensayos de la función hepática. Los tipos y las frecuencias de los acontecimientos adversos fueron coherentes con los previamente indicados con la inhibición de IL-6. La incidencia de acontecimientos adversos graves entre los cinco grupos de tratamiento con sarilumab y el grupo con placebo fue comparable.

El sarilumab también demostró un beneficio significativo comparado con el placebo en criterios de valoración secundarios, incluyendo puntuaciones ACR 50, ACR 70, y DAS 28, otras mediciones de la actividad clínica utilizadas en los ensayos de AR. De manera más específica:

- Se observó una respuesta de ACR50 después de 12 semanas en 22% de los pacientes que recibieron el régimen de dosis más bajo de sarilumab y en 30% de los pacientes que recibieron el régimen de dosis más alto, comparado con 15% de los pacientes que recibieron placebo y MTX (figura 3)
- ACR70 también fue significativamente mayor en el grupo de 200 mg q2w (cada 2 semanas) frente al placebo. Se observó una respuesta de ACR70 después de 12 semanas en 16% de los pacientes que recibieron el régimen de dosis más alto, comparado con 2% de los pacientes que recibieron placebo y MTX (figura 3).

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

Parte B

Los pacientes se evaluaron en una visita de selección para confirmar el diagnóstico, la actividad de la enfermedad, la elegibilidad para el estudio, y la verificación de la terapia concomitante. El investigador comprobará que el paciente es positivo al anticuerpo del

anti-péptido citrulinado cíclico (CCP) o positivo al factor reumatoide (RF) o que tenga una erosión ósea confirmada mediante rayos X. Si fuera necesario, para pacientes que son negativos a CCP y RF y que no tengan una prueba de rayos X, se realizará un chequeo con rayos X supervisado por el centro, y esto se considera también como la evaluación de rayos X de línea de base para el estudio.

Cohorte 1: Pacientes aleatorizados antes de la selección de la dosis.

El reclutamiento para el estudio de extensión de seguridad a largo plazo comenzará justo después de que el último paciente haya sido aleatorizado en la parte A. Después de confirmar la elegibilidad, los pacientes se aleatorizan, de una manera equilibrada estratificada según el anterior uso biológico y según las regiones, en un estudio de tratamiento internacional, multicéntrico, doble ciego, controlado con un grupo con placebo paralelo, de 6 brazos de SAR153191 (5 regímenes de dosis activa) o placebo administrados por vía subcutánea semanalmente con coterapia de MTX.

Al comienzo de la visita de cada paciente para los pacientes de la cohorte 1, el investigador comprobará mediante IVRS que el paciente sigue siendo "elegible" para el estudio, es decir, que el paciente no lo va a abandonar debido a la aleatorización en un brazo no seleccionado. En efecto, cuando se seleccionan regímenes de dosis fundamentales a partir de la parte A, sólo los pacientes aleatorizados en los correspondientes brazos o con placebo seguirán considerándose elegibles para el estudio y continuarán en el estudio durante un total de 52 semanas. Los otros pacientes (aleatorizados en los regímenes de dosis no seleccionados) ya no se considerarán elegibles por IVRS. El investigador propondrá a estos pacientes la participación en un estudio de extensión abierto con SAR153191 con el régimen de dosis más alto disponible en el momento de reclutamiento del paciente.

La aleatorización inicial seguirá siendo ciega para todos los pacientes.

Cohorte 2: Pacientes aleatorizados después de la selección de la dosis – Parte fundamental.

En el día 1, después de la confirmación de la elegibilidad, los pacientes se aleatorizarán, de una manera equilibrada estratificada según el uso biológico anterior y según las regiones, en un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo con un grupo paralelo, de 3 brazos de SAR153191 (2 regímenes de dosis fundamentales) o placebo administrados por vía subcutánea con coterapia de MTX.

Ambas cohortes:

En cada cohorte, los pacientes se evaluarán en la semana 2, en la semana 4, y cada 4 semanas hasta la semana 28, y después cada 8 semanas hasta la semana 52 para evaluaciones de la eficacia y de la seguridad y los ensayos de laboratorio.

Se aplican los mismos procedimientos descritos en la parte A también en la parte B. Además se realizará una evaluación de rayos X de las articulaciones de las manos y los pies en la línea de base, la semana 24 y la semana 52. Cada radiografía no identificable de la información del paciente se enviará a lectores centrales para el cálculo de la puntuación Sharp (un sistema de puntuación específica de la destrucción de las articulaciones). También se añadirán evaluaciones económicas en salud, tales como SF-36.

Desde la semana 16, a los pacientes con falta de eficacia definida como menos de 20% de mejora desde la línea de base en el recuento de articulaciones hinchadas (SJC) o el recuento de articulaciones dolorosas con la palpación (TJC) durante 2 visitas consecutivas, o cualquier otra falta de eficacia clara basada en el criterio del investigador, se les propondrá ser rescatados con la dosis más alta disponible de SAR153191 abierto en el momento de la transferencia al brazo de tratamiento de rescate, y continuarán en el estudio según su programa de visitas planeado. Se tomarán muestras de sangre para un análisis de laboratorio dos semanas después del cambio para fines de seguridad. Se considerarán no respondedores para el criterio de valoración principal (ACR20). Estos pacientes permanecerán en el estudio y continuarán todas las visitas.

En países seleccionados, los pacientes que cumplan los criterios de falta de eficacia en la visita de tratamiento 7 de la parte B/semana 16, o después, abandonarán permanentemente el tratamiento y no serán elegibles para participar en el brazo de tratamiento de rescate abierto. En su lugar, los pacientes tendrán una visita de seguimiento para evaluar la seguridad 6 semanas después de la visita de fin del tratamiento.

Para cualquier paciente que abandone prematuramente o que sea rescatado prematuramente con SAR153191 abierto, se realizará otra evaluación de rayos X en el momento del abandono o del rescate, a menos que se haya realizado un estudio de evaluación de rayos X en los 3 meses anteriores (debe considerarse una ventana de 3 meses entre las 2 evaluaciones de rayos X para evitar la sobreexposición a los rayos X).

A los pacientes que completan la parte B (incluyendo los del brazo de rescate abierto) se les propondrá su reclutamiento en un estudio de extensión abierto al régimen de dosis máximo en el momento del reclutamiento. Todos los pacientes se programarán para que completen la vista de seguimiento postratamiento. Si el paciente está de acuerdo para entrar en el estudio de extensión a largo plazo abierto de SAR153191, y se confirma que es elegible, no se completará la visita de seguimientos postratamiento.

Ejemplo 2. La combinación de sarilumab y DMARD es eficaz para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes en los que el tratamiento con antagonistas de TNF-α y metotrexato es ineficaz.

Se realizó un estudio aleatorizado a nivel mundial, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con artritis reumatoide con una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX) y al menos un antagonista de TNF-α. Los pacientes que se incluyeron en el estudio presentaban el siguiente criterio. Pacientes que, en opinión del investigador, presentaban una respuesta inadecuada al menos a un antagonista de TNF-α, después de ser tratados durante al menos 3 meses en los últimos 2 años, o pacientes que son intolerantes al menos a un antagonista de TNF-α, que produce su abandono. Los antagonistas anti-TNF-α incluyen etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y/o certolizumab pegol. Los pacientes debían tener una enfermedad activa definida como: al menos 6 de 66 articulaciones hinchadas, y 8 de 68 articulaciones dolorosas con la palpación, y; hs-CRP ≥ 8 mg/l. También era necesario que los pacientes hubiesen tenido un tratamiento continuo con uno o con una combinación de DMARD durante al menos 12 semanas antes de la línea de base y con una dosis estable durante al menos 6 semanas antes de la selección. Estos DMARD incluyen metotrexato (MTX) – de 10 a 25 mg/semana (o de 6 a 25 mg/semana para pacientes en la región de Asia-Pacífico; leflunomida (LEF) – de 10 a 20 mg diarios; sulfasalazina (SSZ) – de 1000 a 3000 mg diarios; o hidroxiclороquina (HCQ) - de 200 a 400 mg diarios.

Tabla 1 Grupos y formas para el producto medicinal investigado y para el producto medicinal no investigado

Grupo	Tratamiento	Sarilumab 150 mg	Sarilumab 200 mg	Placebo	Medicación de base como monoterapia o en combinación
I	TB + sarilumab cada 2 semanas	1 inyección SC		--	Incluyendo: - Metotrexato – de 10 a 25 mg/semana (o de 6 a 25 mg/semana para

41

Grupo	Tratamiento	Sarilumab 150 mg	Sarilumab 200 mg	Placebo	Medicación de base como monoterapia o en combinación
	(q2w)				pacientes en la región de Asia-Pacífico) con un suplemento de ácido fólico/folínico - Leflunomida – de 10 a 20 mg diarios - Sulfasalazina – de 1000 a 3000 mg diarios - Hidroxicloroquina – de 200 a 400 mg diarios
II	TB + sarilumab q2w	--	1 inyección SC	--	Igual que antes
III	TB + placebo q2w	--	--	1 inyección SC	Igual que antes
A partir de la semana 12, los pacientes con falta de eficacia definida como menos de 20% de mejora desde la línea de base en el recuento de articulaciones hinchadas y en el recuento de articulaciones dolorosas con la palpación durante 2 visitas consecutivas serán propuestos para ser rescatados con sarilumab abierto a la dosis más alta en el ensayo. Estos pacientes continuarán el ensayo según el programa de visitas. TB = terapia de base; q2w = cada dos semanas; SC = subcutáneo					

La administración subcutánea se realizará en el abdomen o en el muslo. Cada dosis será autoadministrada (cuando sea posible), en una única inyección. Los sitios de inyección SC pueden alternarse entre los 4 cuadrantes del abdomen (excepto el área del ombligo o la cintura) o del muslo (frente y lateral).

Los pacientes y/o los cuidadores no profesionales serán entrenados para preparar y administrar IMP al inicio del periodo de tratamiento doble ciego. Este entrenamiento debe ser documentado en el archivo del estudio del paciente. El coordinador del estudio o una persona designada puede administrar la primera inyección que comprende la dosis inicial como parte del procedimiento de entrenamiento en el día 1 (visita 2). En los días en que el paciente tiene una visita de estudio, el IMP será administrado tras los procedimientos clínicos y la recogida de sangre. Para las dosis que no se administran en el sitio de estudio, se proporcionarán diarios para registrar la información concerniente a estas inyecciones; estos diarios se mantendrán como

fuentes de datos en el archivo del estudio del paciente. Si el paciente no puede o no quiere administrarse IMP, deben realizarse disposiciones para que el personal capacitado en el sitio y/o un cuidador administre el IMP para las dosis que no están programadas para recibirse en el sitio de estudio.

Si la visita de estudio no se realiza en el sitio según está programada, la dosis será administrada por el paciente y/o su cuidador o cuidadores según esté programado.

El tratamiento durará 24 semanas. A partir de la semana 12, los pacientes con falta de eficacia definida como menos de 20% de mejora desde la línea de base en SJC y TJC durante 2 visitas consecutivas serán propuestos para ser rescatados con sarilumab abierto a la dosis más alta en el ensayo. Estos pacientes continuarán el ensayo según el programa de visitas.

En este estudio, el sarilumab se administra sobre la terapia de DMARD, considerada como terapia de base. Todos los pacientes deben continuar recibiendo un tratamiento continuo con uno o con una combinación de DMARD no biológicos como terapia de base durante al menos 12 semanas antes de la línea de base y con una dosis estable durante al menos 6 semanas antes de la selección.

- metotrexato (MTX) – de 10 a 25 mg/semana (o de 6 a 25 mg/semana para pacientes en la región de Asia-Pacífico) con un suplemento de ácido fólico/folínico
- leflunomida (LEF) – de 10 a 20 mg diarios
- sulfasalazina (SSZ) – de 1000 a 3000 mg diarios
- hidroxicloroquina (HCQ) – de 200 a 400 mg diarios

Cada dosis de DMARD será registrada a lo largo del estudio en el formulario de informe del caso. En cualquier momento puede reducirse la dosis de DMARD por razones de seguridad o de tolerabilidad. Cualquier cambio en la dosis y la fecha de inicio de la nueva dosis debe registrarse en el e-CRF en cada visita. El o los DMARD no serán dispensados ni suministrados por el patrocinador como IMP.

Todos los pacientes que reciben MTX recibirán ácido fólico/folínico según la recomendación local en el país en el que se realiza el estudio. La dosis, la vía de administración y el programa de administración del ácido fólico/folínico serán registrados con las medicaciones concomitantes.

El sarilumab y el placebo correspondiente se proporcionarán en jeringas prerrellenas de vidrio idénticas. Cada jeringa prerrellena contiene 1,14 ml de sarilumab (SAR153191) o una disolución de placebo correspondiente.

Se generará una lista de números de kit de tratamiento. Se generará una lista de aleatorización mediante un sistema de respuesta a la voz interactivo (IVRS). Las listas de aleatorización y del kit de tratamiento se cargarán en el IVRS.

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

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

Los pacientes serán aleatorizados en uno de los brazos de tratamiento mediante un sistema de aleatorización centralizado utilizando un IVRS. Un paciente se considerará aleatorizado cuando el IVRS proporcione un número de tratamiento.

En la visita de selección, visita 1, el coordinador del sitio se pondrá en contacto con IVRS para obtener un número de paciente para cada paciente que dé su consentimiento informado. Cada paciente tendrá asignado un número de paciente asociado con el centro y asignado en orden cronológico en cada centro.

La asignación del tratamiento será asignada al paciente según la lista de aleatorización central mediante el IVRS estratificada según la región y el número de anti-TNF previos (1 frente a > 1). En la visita 2 (día 1), después de confirmar que el paciente es elegible para su entrada en el periodo de tratamiento, el coordinador del sitio se pondrá en contacto con el IVRS para recibir las primeras asignaciones del tratamiento (números del kit). Los pacientes se aleatorizarán para recibir uno de los 2 brazos de tratamiento de sarilumab o su placebo correspondiente. La proporción de aleatorización es 1:1:1 (sarilumab 150 mg: sarilumab 200 mg: placebo correspondiente). En posteriores visitas de dispensación durante el periodo de tratamiento, el coordinador del sitio llamará a IVRS para obtener la posterior asignación de los kits de tratamiento. Se enviará una confirmación mediante fax/correo electrónico al sitio después de cada asignación.

Un paciente aleatorizado se define como un paciente que está registrado y asignado a un número de aleatorización del IVRS, según se documenta en el archivo de registro

de IVRS. El IMP también será registrado y rastreado en los formularios de inventario de IMP del centro.

El alcance de las composiciones y los métodos de la presente descripción no debe limitarse a las realizaciones específicas descritas en la presente. En efecto, diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que ha sido previamente tratado mediante la administración de metotrexato, leflunomida, sulfasalazina y/o hidroxicloroquina, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de sarilumab (SAR153191).
2. El método de la reivindicación 1, en el que el sujeto ha sido previamente tratado de modo ineficaz de la artritis reumatoide mediante la administración de metotrexato, leflunomida, sulfasalazina y/o hidroxicloroquina.
3. El método de la reivindicación 2, en el que se administra metotrexato, leflunomida, sulfasalazina y/o hidroxicloroquina junto con sarilumab.
4. El método de la reivindicación 3, en el que se administran juntos sarilumab y metotrexato.
5. El método de la reivindicación 4, en el que el metotrexato se administra entre 6 y 25 mg semanales.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sarilumab se administra entre 50 y 150 mg semanales.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el sarilumab se administra entre 100 y 200 mg cada dos semanas.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el sarilumab se administra a 150 mg cada dos semanas o 200 mg cada dos semanas.
9. El método de la reivindicación 8, en el que el sujeto logra una mejora del 20% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 12 semanas de tratamiento.
10. El método de la reivindicación 8, en el que el sujeto logra una mejora del 50% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 12 semanas de tratamiento.
11. El método de la reivindicación 8, en el que el sujeto logra una mejora del 70% en el conjunto básico de índices de enfermedad de the American College of Rheumatology después de 12 semanas de tratamiento.

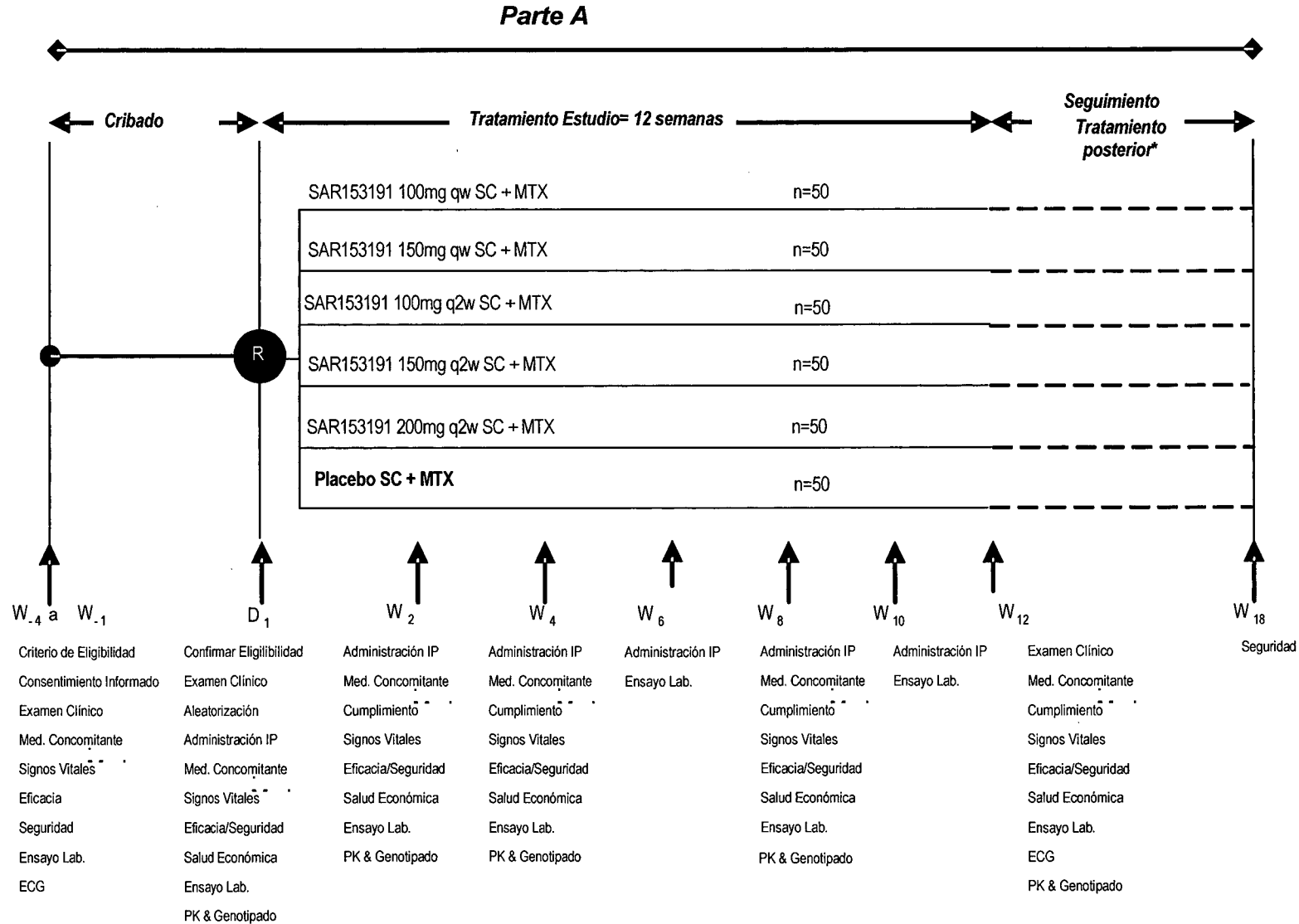
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sujeto había sido previamente tratado de modo ineficaz de la artritis reumatoide mediante la administración de un antagonista de TNF- α .
13. El método de la reivindicación 11, en el que el sujeto ha sido tratado con un antagonista anti-TNF- α durante al menos 3 meses en los últimos 2 años, o el sujeto es intolerante al menos a un antagonista de TNF- α .
14. El método de la reivindicación 11 o 12, en el que el antagonista de TNF- α es un antagonista anti-TNF- α biológico.
15. El método de la reivindicación 13, en el que el antagonista de TNF- α se selecciona del grupo que consiste en etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y/o certolizumab pegol.
16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de sarilumab y un miembro del grupo que consiste en metotrexato, leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina.
17. Una combinación de:
 - a. una composición farmacéutica que comprende sarilumab, y
 - b. una composición farmacéutica que comprende metotrexato, leflunomida, sulfasalazina o hidroxicloroquinapara un uso secuencial o simultáneo como medicamento.

RESUMEN

La presente invención provee composiciones y métodos para tratar y mejorar los síntomas de artritis reumatoide usando un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo el cuál se une específicamente a un receptor de interleuquina-6 humano (hIL-6R) con un DMARD.

48

Figura 1

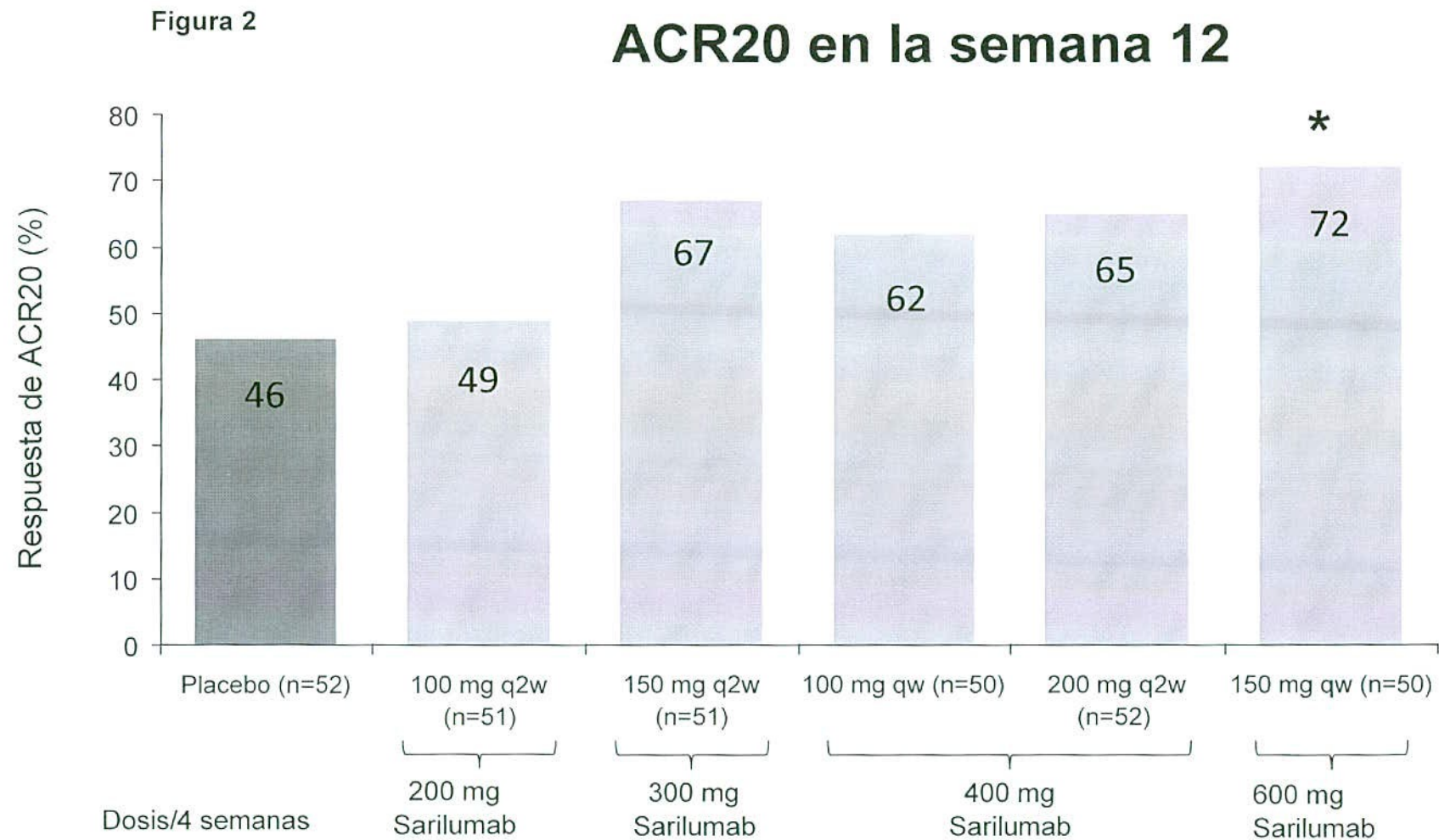


1/3

* Para pacientes que no están incluidos en el Estudio de Extensión a Largo Plazo

48

49



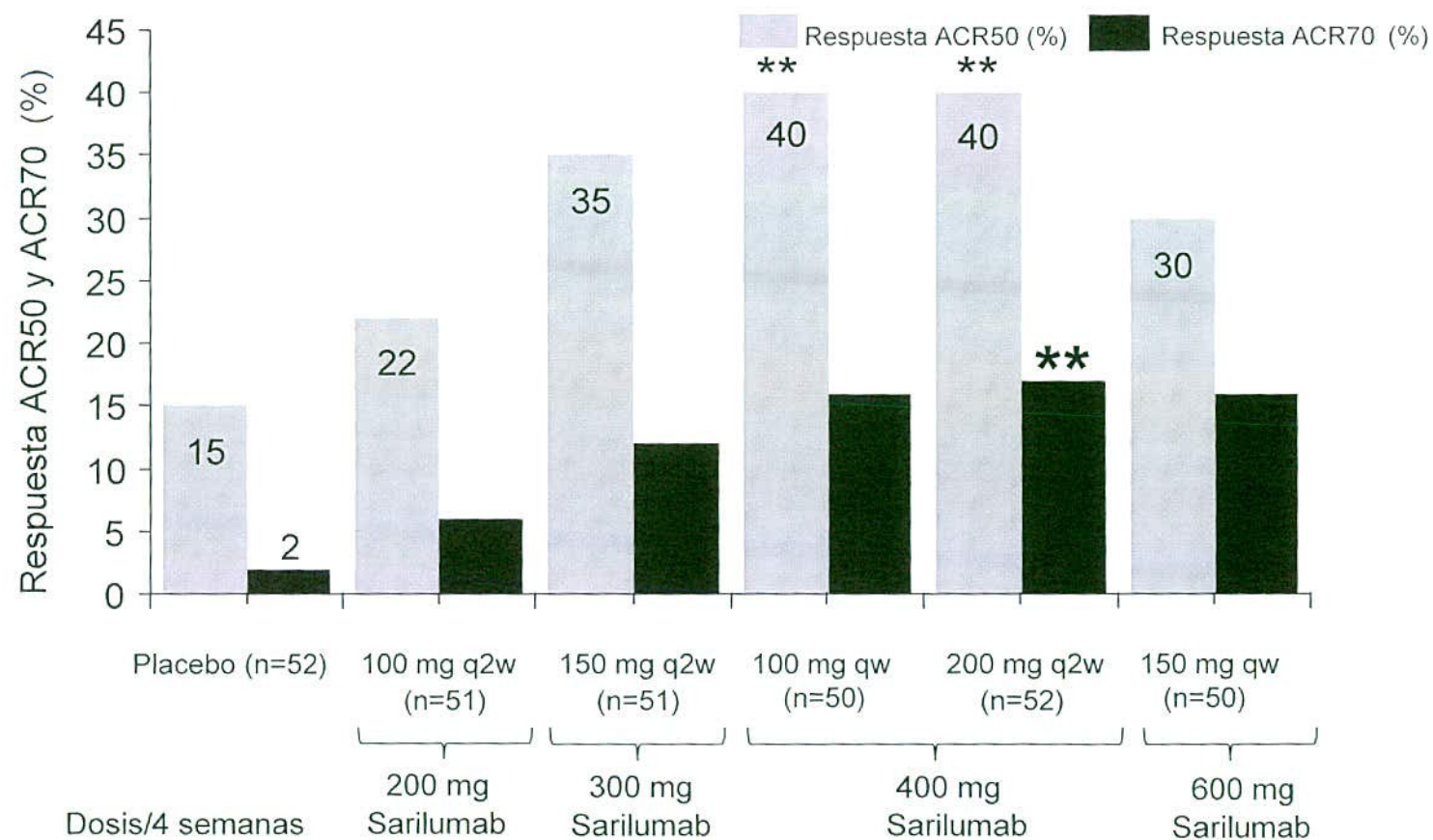
2/3

*Significativo frente al placebo mediante el ensayo Cochran–Mantel–Haenszel ($p < 0,05$), corregido para la multiplicidad mediante el procedimiento de Hommel

49

Figura 3

ACR50 y ACR70 en la semana 12



3/3

**Estadísticamente significativo frente al placebo ($p < 0,01$, ajustado post hoc para la multiplicidad)

TRA-6152-lista secuencias
SEQUENCE LISTING

51

<110> SANOFI
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE
Y MÉTODOS PARA SU UTILIZACIÓN

<130> US2011-131

<160> 3

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 358
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(358)
<223> dominio extracelular de IL-6R humano

<400> 1

Met Val Ala Val Gly Cys Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10 15

Gly Ala Ala Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg
20 25 30

Gly Val Leu Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro
35 40 45

Gly Val Glu Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys
50 55 60

Pro Ala Ala Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg
65 70 75 80

Leu Leu Leu Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys
85 90 95

Tyr Arg Ala Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val
100 105 110

Pro Pro Glu Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser
115 120 125

Asn Val Val Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr
130 135 140

Lys Ala Val Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp
145 150 155 160

Phe Gln Glu Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys
165 170 175

Gln Leu Ala Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met
180 185 190

32

TRA-6152-lista secuencias

Cys Val Ala Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe
195 200 205

Gln Gly Cys Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val
210 215 220

Thr Ala Val Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp
225 230 235 240

Pro His Ser Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg
245 250 255

Tyr Arg Ala Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp
260 265 270

Leu Gln His His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His
275 280 285

Val Val Gln Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser
290 295 300

Glu Trp Ser Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser
305 310 315 320

Pro Pro Ala Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr
325 330 335

Asn Lys Asp Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr
340 345 350

Ser Leu Pro Val Gln Asp
355

<210> 2
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(116)
<223> región variable de cadena pesada de sarilumab

<400> 2

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

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

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

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

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

53

TRA-6152-lista secuencias

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(107)
<223> región variable de cadena ligera de sarilumab

<400> 3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 5 9	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		Recorrido:	
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-99490-	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

Folio (54) ANEXA CD, el cual contiene un total de (1) archivo en formato (word) por lo q' no pudo ser procesado, ya q' no cumple con los estándares establecidos.

Yenny

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille
para asuntos de patentes.

Representation and Power-of-Attorney with notarial
authentication and Apostille for patent matters.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

domiciliado (s) en/of

54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con patentes; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

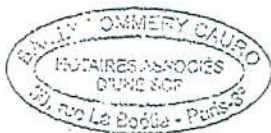
do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to patents; actions and suits instituted by us or against us. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 20th January 2012

en/in Paris

por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration



Firma

[Signature]

Je soussigné Me AGNÈS BAILLY
Notaire à Paris, certifie authentiquement
la signature de M^{me} Josiane MERLIER.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Signature

[Signature]

ID: 216727

208 palabras → 1 pág.

APOSTILLE	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. République française	
Le présent acte yéfolie	
2. a été signé par.	M ^{re} B AILLY
3. agissant en qualité de...	Nataire
4. est revêtu du sceau/timbre de...	Son étude
Attesté	
5. à Paris	
6. le	12 AVR. 2012
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris	
8. sous n°	24506
9. Sceau :	10. Signature JEAN MARCELIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por **SANOFI**, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (tpa 23555), OSCAR CORREA BARBOSA (tpa 71027) y EDNA SARMIENTO CHARRY (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en París, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en París. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1.- República Francesa
El presente documento público
- 2.- ha sido firmado por el Señor BAILLY
- 3.- obrando en calidad de Notario
- 4.- con sello de su Despacho

CERTIFICADO

- 5.- En París
 - 6.- El 12 de Abril 2012
-

51

7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris
8. - Bajo el número 24506
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa
10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

343 50
76813

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Gloria D'Amico**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **Queens**

Certified

5. At New York, New York
6. the 18th day of December 2008
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10643439A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliado (s) en/of

777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, United States of America

hereby ratify the patent app. #08138158 filed by Emilio Ferrero on December 30, 2008

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mí (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 10 December 2008

en/in Tarrytown, New York, US

por/by Valeria Gregg

Valeria Gregg

Firma

Signature

State of New York }
County of Queens } ss:

No. 160492

Form 1

I, GLORIA D'AMICO, Clerk of the County of Queens, and Clerk of the Supreme Court in and for said county, the same being a court of record having a seal, DO HEREBY CERTIFY THAT

Ying-Zi Yang
whose name is subscribed to the annexed original instrument has been commissioned and qualified as a NOTARY PUBLIC



and has filed his autograph signature in this office and that he/she was at the time of taking such proof or acknowledgment or oath duly authorized by the laws of the State of New York to take the same; that he is well acquainted with the handwriting of such public officer or has compared the signature on the certificate of proof or acknowledgment or oath with the autograph signature filed in his office by such public officer, and he believes that the signature on the original instrument is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and my official seal this
.....day of

DEC 16 2008

Gloria D'Amico
County Clerk, Queens County

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
 es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
 de _____
 de la compa a _____,
 sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
 las leyes de _____,
 que la dirección de dicha compa a es _____,
 y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
 documentos respectivos y de todo ello da fe.
 Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature
 of Valeta Gregg _____
 is authentic, that the signatory currently acts in the position of
 Assistant general Counsel, Vice President, Patents _____
 of the company
 REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
 a company currently existing and organized under the laws
 of New York, US _____
 that the address is
 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590,
 United States of America
 and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon
 examination of the corresponding documents.
 Given and signed in Tarrytown, New York, US _____

On 10 December 2008 _____

 El Notario Público
 (Firma-sello)

 The Notary Public
 (Signature-seal)

YING-ZI YANG
 Notary Public - State of New York
 No. 01YA6136005
 Qualified in Queens County
 My Comm. Expires Oct. 31, 2009

APOSTILLE
 (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
 This public document
 2. has been signed by _____
 3. acting in the capacity of _____
 4. bears the seal/stamp of _____

Certified

5. at _____ 6. the _____
 7. by _____
 8. No. _____
 9. Seal/stamp _____ 10. Signature _____

61

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.03/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, Estados Unidos de América, *por el presente ratifica la solicitud de patente #08138158 presentada por el Dr. Emilio Ferrero el 30 de diciembre de 2008* y adicionalmente otorga derechos de representación y poder a los Doctores Emilio Ferrero, tpa. 31929; Luz Clemencia de Páez tpa. 23555 y Daniel Páez, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 10 de diciembre de 2008 en Tarrytown, Nueva York, Estados Unidos de América por Valeta Gregg.

Firma _____ Firma Ilegible _____


DIEGO F. VARGAS
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL-INGLES - INGLES-ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El suscrito Notario certifica: Que la firma que antecede de Valeta Gregg es auténtica, que el signatario desempeña actualmente en cargo de Asesor Legal Asistente, Vicepresidente, Patentes, de la compañía **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**, sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Nueva York, Estados Unidos de América, que la dirección de dicha compañía es 777 Old Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, Estados Unidos de América y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

El Notario Público tiene conocimiento y da fe de los hechos anteriores después de haber examinado los documentos correspondientes.

Dado y firmado en Tarrytown, Nueva York, Estados Unidos de América
el 10 de diciembre de 2008.

Firma Ilegible

El Notario Público

YING-ZI YANG
Notario Público Estado de Nueva York
No. 01YA6136005
Calificado en el Condado de Queens
Mi Comisión Vence Oct. 31 de 2009

(Anexo)

Estado de Nueva York,) No. 160492
Condado de Queens) Declaración Juramentada

Forma I

Yo, GLORIA D'AMICO, Secretaria del Condado de Queens y
Secretario de la Corte Suprema en y para dicho condado, el cual es
un tribunal de registro que tiene por ley un sello, POR EL
PRESENTE CERTIFICO QUE

Ying-Zi Yang

cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento original ha sido
comisionado y calificado como NOTARIO PÚBLICO
y ha presentado su firma autógrafa en esta oficina y que al momento
de tomar dicha prueba o reconocimiento o juramento él/ella estaba
debidamente autorizado por las leyes del Estado de Nueva York para
tomar los mismos; que él está bien familiarizado con la escritura
de dicho funcionario público o ha comparado la firma que aparece en
el certificado de prueba o reconocimiento o juramento con la firma
autógrafa presentada ante su oficina por dicho funcionario público
y él considera que la firma en el documento original es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado y colocado mi sello oficial al
presente hoy

DIC 16 DE 2008

Diana F. Vega
DIESEL, YACHTS & CO.

Notario Público
Español, Inglés, Italiano, Francés

Firma ilegible

Secretario de Condado, Condado de Queens

62

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

Poder conferido el : 10/12/2008

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Washing, D.C.

21 OCT 2009

APR 19 1968
ALBANY STATE COLLEGE LIBRARY

NOTARIA SEXTA (B) DEL CIRCULO DE
ECUATORIANO

FOUO-2.0

Comparative (aten):

Enric Ferrer

Williamson

Williamsen _____
Iuz Clemencia Suarez de
patiz _____

patz

Calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.38%; H, 5.81%; N, 5.81%. Found: C, 69.3%; H, 5.8%; N, 5.9%.

CC # 438019 TP 3/929

CC # 35456344 TP 23.555

$\frac{1}{\sqrt{2}}(\phi_0 + \phi_{180})$, $\frac{1}{\sqrt{2}}(\phi_90 - \phi_{270})$

en el presente documento es/son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma este diligencia

Quinton Ferris



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

63



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0047569

Bogotá D.C., Mayo 06 de 2014 - 16:54:54

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644037461	06/05/2014	11.362.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-099490- -00000-0000

Fecha: 2014-05-09 11:10:12 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 64

65

Coto: 22071-841-001-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 6 de 2014 - 16:55:02

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 039/395	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI Y REGENERON PHARMACEUTICALS INC.	
(30) Prioridad	(31) <i>Prioridad</i> 61/545,864 12305889.3	(32) <i>Fecha</i> 2011/10/11 2012/07/20	(33) <i>País</i> US EP
		(72) Inventor(es) XIAOHONG HUANG Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2014/05/11		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2013/04/18
	Fecha de presentación de la solicitud: 2012/10/10		N° publicación: WO 2013/053751 A1
	No. de solicitud PCT/EP2012/070052		
(54) Titulo: COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y MÉTODOS PARA SU UTILIZACIÓN			

Resumen:

La presente invención provee composiciones y métodos para tratar y mejorar los síntomas de artritis reumatoide usando un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo el cuál se une específicamente a un receptor de interleuquina-6 humano (hIL-6R) con un DMARD.

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-099490- -00000-0000

Fecha: 2014-05-09 11:10:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64