MÉTODOS PARA UTILIZAR OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO PARA SMAD7

1. REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de la prioridad a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. de Serie 62/097,012, presentada el 26 de Diciembre de 2014, y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. de serie 62/235,269, presentada el 30 de Septiembre de 2015, las cuales se incorporan en la presente en su totalidad.

2. INTRODUCCIÓN

[0002] Se describen en la presente los métodos para tratar la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) en un paciente que tiene IBD utilizando oligonucleótidos antisentido para SMAD7.

3. ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] Estudios recientes han demostrado una participación del factor de crecimiento tumoral beta (vía de señalización de TGF-β) en enfermedades inflamatorias. Específicamente, SMAD7, una proteína intracelular que se une al receptor de TGF-β e inhibe la señalización del receptor de TGF-β, ha surgido como un candidato de fármaco objetivo para indicaciones de enfermedad inflamatoria, tal como las enfermedades intestinales inflamatorias (IBD).

[0004] La IBD es un padecimiento inflamatorio crónico del tracto gastrointestinal. Las dos formas más comunes de IBD son la enfermedad de Crohn (CD) y la colitis ulcerativa (UC). Un pesar de que la CD afecta principalmente el íleon terminal (la porción distal o más baja del intestino delgado) y al colon derecho puede afectar todo el tracto gastrointestinal. La UC afecta principalmente el colon y el recto. Los tratamientos actuales para CD y UC incluyen aminosalicilatos, antibióticos, corticosteroides, inmunosupresores y antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα). Sin embargo, la respuesta del paciente a estos tratamientos puede variar con la severidad de la enfermedad y muchos tratamientos actuales se asocian con efectos secundarios indeseables. De esta manera existe una necesidad de identificar nuevos tratamientos para la IBD, incluyendo la CD y la UC.

[0005] Un oligonucleótido antisentido para SMAD7 mostró regular negativamente, evitar y tratar síntomas similares a CD en ratones y un estudio clínico de Fase I indicó beneficios clínicos en pacientes humanos con CD que resultan de la administración de un oligonucleótido antisentido para SMAD7.

4. COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

[0006] En un aspecto, se proporciona en la presente un

método para tratar o manejar la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar al paciente un oligonucleótido antisentido para SMAD7 (AON para SMAD7) durante un primer periodo de tratamiento en una primera dosis; y (b) administrar al paciente el oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante un segundo periodo de tratamiento en una segunda dosis.

[0007] En algunas modalidades, el método además comprende un periodo de observación después del primer periodo de tratamiento y antes del segundo periodo de tratamiento, en donde no se administra AON para SMAD7 al paciente durante el periodo de observación.

[0008] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg y alrededor de 310 mg, entre alrededor de 50 mg y alrededor de 290 mg, entre alrededor de 70 mg y alrededor de 270 mg, entre alrededor de 70 mg y alrededor de 250 mg, entre alrededor de 90 mg y alrededor de 230 mg, entre alrededor de 110 mg y alrededor de 210 mg, o entre 130 mg y alrededor de 190 mg, o entre 150 mg y alrededor de 170 mg.

[0009] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 5 mg y alrededor de 90 mg, entre alrededor de 10 mg y alrededor de 70 mg, o entre alrededor de 30 mg y alrededor de 50 mg.

[0009] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es de alrededor de 20 mg/día, alrededor de 40 mg/día, alrededor de 60 mg/día, alrededor de 80 mg/día, alrededor de 100 mg/día, alrededor de 120 mg/día, alrededor de 140 mg/día, alrededor de 160 de mg/día, alrededor de 180 mg/día, alrededor de 200 mg/día, alrededor de 220 mg/día, alrededor de 240 mg/día, alrededor de 260 mg/día, alrededor de 280 mg/día, alrededor de 300 mg/día, o alrededor de 320 mg/día.

[0011] En algunas modalidades, la primera dosis del oligonucleótido antisentido para SMAD7 es de alrededor de 40 mg/día.

[0012] En algunas modalidades, la primera dosis del oligonucleótido antisentido para SMAD7 es de alrededor de 160 mg/día.

[0013] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento es entre alrededor de 1 semana y alrededor de 20 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 18 semanas, entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 16 semanas, entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas, entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas, entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 14 semanas, o entre alrededor de 8 semanas y alrededor de 12 semanas.

[0014] En algunas modalidades, el primer periodo de

tratamiento es alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 16 semanas, alrededor de 18 semanas, o alrededor de 20 semanas.

[0015] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento es alrededor de 4 semanas, alrededor de 8 semanas, o alrededor de 12 semanas.

[0016] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento es entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas.

[0017] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento es entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas.

[0018] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg y alrededor de 310 mg, entre alrededor de 50 mg y alrededor de 290 mg, entre alrededor de 70 mg y alrededor de 270 mg, entre alrededor de 70 mg y alrededor de 250 mg, entre alrededor de 90 mg y alrededor de 230 mg, entre alrededor de 110 mg y alrededor de 210 mg, o entre 130 mg y alrededor de 190 mg, o entre 150 mg y alrededor de 170 mg.

[0019] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 5 mg y alrededor de 90 mg, entre alrededor de 10 mg y alrededor de 70 mg, o entre

alrededor de 30 mg y alrededor de 50 mg.

[0020] En algunas modalidades, la segunda dosis del oligonucleótido antisentido para SMAD7 es alrededor de 20 mg/día, alrededor de 40 mg/día, alrededor de 60 mg/día, alrededor de 80 mg/día, alrededor de 100 mg/día, alrededor de 120 mg/día, alrededor de 140 mg/día, alrededor de 160 mg/día, alrededor de 180 mg/día, alrededor de 200 mg/día, alrededor de 220 mg/día, alrededor de 240 mg/día, alrededor de 260 mg/día, alrededor de 280 mg/día, o alrededor de 300 mg/día.

[0021] En algunas modalidades, la segunda dosis del oligonucleótido antisentido para SMAD7 es alrededor de 40 mg/día.

[0022] En algunas modalidades, la segunda dosis del oligonucleótido antisentido para SMAD7 es alrededor de 160 mg/día.

[0023] En algunas modalidades, la segunda dosis es una dosis más baja que la primera dosis.

[0024] En algunas modalidades, la segunda dosis es al menos 20 mg/día, al menos 40 mg/día, al menos 60 mg/día, al menos 80 mg/día, al menos 100 mg/día, al menos 120 mg/día, al menos 140 mg/día, al menos 160 mg/día, al menos 180 mg/día, al menos 200 mg/día, al menos 220 mg/día, al menos 240 mg/día, al menos 260 mg/día, al menos 280 mg/día, o al menos 300 mg/día más baja que la primera dosis.

[0025] En algunas modalidades, el segundo periodo de

tratamiento es entre alrededor de 1 semana y alrededor de 100 semanas, entre alrededor de 5 semanas y alrededor de 95 semanas, entre alrededor de 10 semanas y alrededor de 90 semanas, entre alrededor de 15 semanas y alrededor de 85 semanas, entre alrededor de 20 semanas y alrededor de 80 semanas, entre alrededor de 25 semanas y alrededor de 75 semanas, entre alrededor de 30 semanas y alrededor de 70 semanas, entre alrededor de 35 semanas y alrededor de 65 semanas, entre alrededor de 40 semanas y alrededor de 60 semanas, entre alrededor de 40 semanas y alrededor de 55 semanas, entre alrededor de 45 semanas y alrededor de 55 semanas, o entre alrededor de 50 semanas y alrededor de 55 semanas.

[0026] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es de alrededor de 1 semana, alrededor de 5 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 15 semanas, alrededor de 20 semanas, alrededor de 25 semanas, alrededor de 30 semanas, alrededor de 35 semanas, alrededor de 40 semanas, alrededor de 45 semanas, alrededor de 50 semanas, alrededor de 55 semanas, alrededor de 60 semanas, alrededor de 65 semanas, alrededor de 70 semanas, alrededor de 75 semanas, alrededor de 80 semanas, alrededor de 85 semanas, alrededor de 90 semanas, alrededor de 95 semanas, o alrededor de 100 semanas.

[0027] En algunas modalidades, el segundo periodo de

tratamiento es alrededor de 24 semanas.

[0028] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es al menos alrededor de 1 semana, al menos alrededor de 2 semanas, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 12 meses, al menos alrededor de 18 meses, al menos alrededor de 24 meses, al menos alrededor de 30 meses, al menos alrededor de 3 años, al menos alrededor de 4 años, al menos alrededor de 5 años, al menos alrededor de 6 años, al menos alrededor de 7 años, al menos alrededor de 8 años, al menos alrededor de 9 años, o al menos alrededor de 10 años.

[0029] En algunas modalidades, durante el primer periodo de tratamiento y/o durante el segundo periodo de tratamiento el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra en un programa de dosificación alternado.

[0030] En algunas modalidades, durante el segundo periodo de tratamiento el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra en un programa de dosificación alternado.

[0031] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternado comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la segunda dosis durante alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas,

alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, o alrededor de 16 semanas; b) administrar un placebo o no administrar oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, o alrededor de 16 semanas; y repetir a) y opcionalmente b) una o más veces.

[0032] En algunas modalidades, a) y opcionalmente b) se repiten al menos 2 veces, al menos 4 veces, al menos 6 veces, al menos 8 veces, al menos 10 veces, al menos 12 veces, al menos 14 veces, al menos 16 veces, al menos 18 veces, al menos 20 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 150 veces, al menos 200 veces, o al menos 250 veces.

[0033] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternado comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la segunda dosis durante alrededor de 4 semanas; b) no administrar oligonucleótido antisentido

para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir a) y b) dos veces.

[0034] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternado comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la segunda dosis durante alrededor de 4 semanas; b) no administrar oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; y repetir a) y b) dos veces.

[0035] En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra dos veces un día, una vez un día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez cada semana, o una vez cada dos semanas.

[0036] En algunas modalidades el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra en la mañana.

[0037] En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra a al menos 10 hombres, al menos 20 hombres, al menos 30 hombres, al menos 35 hombres, o al menos 60 hombres antes del desayuno.

[0038] En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra con agua.

[0039] En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra de manera oral.

[0040] En algunas modalidades, el oligonucleótido

antisentido para SMAD7 se administra una vez un día en la mañana, a al menos 30 hombres antes del desayuno, con agua.

[0041] En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra de manera oral, una vez un día en la mañana, a al menos 30 hombres antes del desayuno, con agua.

[0042] En algunas modalidades, si el paciente recibió un tratamiento para IBD antes del primer periodo de tratamiento, el método además comprende, por tanto aminorar el tratamiento para IBD al final del primer periodo de tratamiento.

[0043] En algunas modalidades, se aminora el tratamiento para IBD al menos durante la última 1 semana, las últimas 2 semanas, las últimas 3 semanas, las últimas 4 semanas, las últimas 5 semanas, las últimas 6 semanas, las últimas 7 semanas, las últimas 8 semanas, las últimas 9 semanas, o las últimas 10 semanas del primer periodo de tratamiento.

[0044] En algunas modalidades, se aminora el tratamiento para IBD antes del segundo periodo de tratamiento.

[0045] En algunas modalidades, el tratamiento para IBD se selecciona del grupo que consiste de un corticosteroide, un aminosalicilato, una budesonida, un inmunosupresor.

[0046] En algunas modalidades, el tratamiento para IBD comprende un corticosteroide.

[0047] En algunas modalidades, el método además comprende analizar la respuesta clínica en el paciente en uno o más

puntos de tiempo durante el primer periodo de tratamiento y/o el segundo periodo de tratamiento.

[0048] En algunas modalidades, si el paciente no muestra una respuesta clínica al final del primer periodo de tratamiento, el método además comprende, por tanto, terminar el tratamiento o aumentar la primera dosis y repetir el primer periodo de tratamiento.

[0049] En algunas modalidades, el tratamiento se termina si la primera dosis excede la dosis máxima tolerada.

[0050] En algunas modalidades, se analiza la respuesta clínica en el paciente que utiliza la Puntuación Endoscópica Simple para la enfermedad de Crohn (SES-CD), el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI), una prueba de resultado reportado por paciente de dos artículos (PRO-2), una biopsia de mucosa intestinal.

[0051] En algunas modalidades, la prueba PRO-2 comprende analizar las heces líquidas diarias promedio, las heces blandas diarias promedio, o una puntuación de dolor abdominal diario promedio.

[0052] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de CDAI del paciente disminuye ≥20 puntos, ≥30 puntos, ≥40 puntos, ≥50 puntos, ≥60 puntos, ≥70 puntos, ≥80 puntos, ≥90 puntos, ≥100 puntos, ≥110 puntos, ≥120 puntos, ≥130 puntos, ≥ 140 puntos, o ≥150 puntos del valor de referencia durante el primer periodo de

tratamiento.

[0053] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de CDAI del paciente disminuye ≥100 puntos del valor de referencia durante el primer periodo de tratamiento.

[0054] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de CDAI del paciente es <200, <190, <180, <170, <160, <150, <140, < 130, <120, < 110, o <100 al final del primer periodo de tratamiento.

[0055] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de CDAI del paciente es <150 al final del primer periodo de tratamiento.

[0056] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de SES-CD del paciente al final del primer periodo de tratamiento es <80%, <75%, <70%, <65%, <60%, <55%, <50%, <45%, <40%, <35%, <30%, <25%, o <20% de la puntuación de SES-CD del paciente al inicio del primer periodo de tratamiento.

[0057] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de SES-CD del paciente al final del primer periodo de tratamiento es <75% o <50% comparado con la puntuación de SES-CD del paciente al inicio del primer periodo de tratamiento.

[0058] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de SES-CD del paciente es

≤5, ≤4, ≤3, ≤2, o ≤1 al final del primer periodo de tratamiento.

[0059] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de SES-CD del paciente es ≤2 al final del primer periodo de tratamiento.

[0060] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si las ulceraciones de la mucosa intestinal se encuentran ausentes en el paciente, al final del primer periodo de tratamiento.

[0061] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de PRO-2 del paciente al final del primer periodo de tratamiento es ≥2, ≥3, ≥4, ≥5, ≥6, ≥7, ≥8, ≥9, ≥10, ≥12, o ≥14 puntos más baja que al inicio del primer periodo de tratamiento.

[0062] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de PRO-2 del paciente al final del primer periodo de tratamiento es <14, <12, <10, < 8, <6, <4, o <2.

[0063] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio del paciente al final del primer periodo de tratamiento se reduce en ≥20%, ≥30%, ≥40%, ≥50%, ≥60%, ≥70%, ≥80%, o ≥90% comparado con la puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio del paciente al inicio del primer periodo de

tratamiento.

[0064] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de dolor abdominal diarias de promedio del paciente al final del primer periodo de tratamiento se reduce en ≥20%, ≥30%, ≥40%, ≥50%, ≥60%, ≥70%, ≥80%, o ≥90% comparado con la puntuación de dolor abdominal diario promedio del paciente al inicio del primer periodo de tratamiento.

[0065] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de dolor abdominal del paciente es ≤2.0, ≤1.5, o ≤1.0.

[0066] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de frecuencia de heces líquidas diarias promedio del paciente o la puntuación de frecuencia de heces blandas diarias promedio es ≤4.0, ≤3.5, ≤3.0, ≤2.5, o ≤2.0.

[0067] En algunas modalidades, el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de dolor abdominal del paciente es ≤2.0, ≤1.5, o ≤1.0 y si la puntuación de frecuencia de heces líquidas diarias promedio del paciente o la puntuación de frecuencia de heces blandas diarias promedio del paciente es ≤4.0, ≤3.5, ≤3.0, ≤2.5, o ≤2.0. En algunas modalidades, la puntuación de dolor abdominal del paciente es ≤1.0 y la frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio es ≤3.0. En algunas modalidades, la puntuación de

dolor abdominal del paciente es ≤1.0 y la frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio es ≤1.5.

[0068] En algunas modalidades, el paciente no experimenta un evento fibrótico durante el primer periodo de tratamiento.

[0069] En algunas modalidades, el paciente no experimenta un evento fibrótico durante el primer periodo de tratamiento ni el segundo periodo de tratamiento.

[0070] En algunas modalidades, el paciente no experimenta un evento fibrótico durante el primer periodo de tratamiento, ni el segundo periodo de tratamiento ni durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 6 semanas, al menos 9 semanas, o al menos 12 semanas, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, al menos dos años, al menos tres años, al menos cuatro años, o al menos cinco años después del segundo periodo de tratamiento.

[0071] En algunas modalidades, el método además comprende analizar los niveles de oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una muestra del paciente.

[0072] En algunas modalidades, la muestra del paciente es una muestra de suero o una muestra de biopsia de mucosa intestinal.

[0073] En algunas modalidades, el paciente se diagnosticó con ileítis, o ileocolitis.

[0074] En algunas modalidades, la IBD es la enfermedad de

Crohn (CD) o colitis ulcerativa (UC).

[0075] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD es un paciente dependiente de esteroides con CD activa.

[0076] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD es un paciente dependiente de esteroides con CD activa.

[0077] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD tiene una puntuación de CDAI ≥220 y ≤450 y una puntuación de SES-CD ≥7 al inicio del primer periodo de tratamiento.

[0078] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD ha experimentado falla del tratamiento con o intolerancia a un aminosalicilato, una budesonida, un corticosteroide o un inmunosupresor sistémico.

[0079] En algunas modalidades, el inmunosupresor es 6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZ), o metotrexato (MTX).

[0080] En algunas modalidades, la enfermedad del paciente se restringe al íleon terminal y/o el colon medio transverso.

[0081] En algunas modalidades, el paciente no experimenta un evento fibrótico durante el primer o segundo periodo de tratamiento.

[0082] En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra al paciente que tiene IBD de manera oral.

[0083] En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se dirige a la región 108-128 de SMAD7 humana (NO de ID de SEQ:1).

[0084] En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se dirige a los nucleótidos 403, 233, 294, 295, 296, 298, 299 ó 533 de SMAD7 humana (NO de ID de SEQ:1).

[0085] En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido para SMAD7 comprende la secuencia de nucleótidos de NO de ID de SEQ:2 (5'-GTCGCCCCTTCTCCCCGCAG-3').

[0086] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 es el COMPUESTO (I).

[0087] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 4 semanas, alrededor de 8 semanas, o alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 24 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende (c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir (c) y d) durante un total de 24 semanas.

[0088] En otro aspecto, se proporciona en la presente un

método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 24 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende (c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; (d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir (c) y (d) durante un total de 24 semanas.

[0089] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende (c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas;

(d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir (c) y (d) 6 durante un total de 52 semanas.

[0090] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende (c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; (d) opcionalmente administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[0091] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52

semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende (c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; (d) opcionalmente administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir (c) y (d) durante un total de 52 semanas.

[0092] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas (*por ejemplo*, durante alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, o alrededor de 8 semanas) en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende (c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; (d) opcionalmente administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; y repetir (c) y (d) durante un total de 52 semanas.

[0093] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende (c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; (d) opcionalmente administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir (c) y (d) durante un total de 52 semanas.

[0094] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg.

[0095] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene

IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg en un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende (c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante alrededor de 4 semanas; (d) opcionalmente administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir (c) y (d) durante un total de 52 semanas.

[0096] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende (c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas;

(d) opcionalmente administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; y repetir (c) y (d) durante un total de 52 semanas.

[0097] En algunas modalidades, en un programa de dosificación alternado se administra en primer lugar el AON para SMAD7 y en segundo lugar el placebo o no se administra el AON para SMAD7.

[0098] En algunas modalidades, en un programa de dosificación alternado se administra en primer lugar el placebo o no se administra el AON para SMAD7 y en segundo lugar se administra el AON para SMAD7.

[0099] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg o 160 mg utilizando un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende c) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un primer periodo alternado; d) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg o alrededor de 160 mg durante un segundo periodo alternado; y repetir c) y d) hasta el final

del segundo periodo. En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 12 semanas, el segundo periodo es hasta alrededor de 40 semanas, y el primer y segundo periodos alternados son de alrededor de 4 semanas cada uno. En algunas modalidades, el segundo periodo no se predetermina, pero depende de la respuesta del paciente al tratamiento, *por ejemplo,* como se determina por los resultados de colonoscopía o pruebas de ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores u otros (*por ejemplo,* logro o mantenimiento durante un tiempo específico de las puntuaciones CDAI < 150, SES-CD ≤ 2, PRO-2 < 8, niveles de CRP < 1.0 mg/L, puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio ≤3 o ≤1.5 y/o puntuación de dolor abdominal ≤1; TMS ≤2, MMS ≤2, ES = 1 o 0, y similares). En algunas modalidades, la IBD puede ser CD.

[00100] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg. En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 12 semanas y el segundo periodo es hasta alrededor de 40 semanas. En algunas modalidades, el segundo periodo no se predetermina, pero depende de la respuesta del paciente al

tratamiento, *por ejemplo,* como se determina por los resultados de colonoscopía o resultados de ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores u otros (*por ejemplo,* logro o mantenimiento durante un tiempo específico de las puntuaciones CDAI < 150, SES-CD ≤ 2, PRO-2 < 8, o niveles de CRP < 1.0 mg/L, puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio ≤3 y/o ≤1.5, puntuación de dolor abdominal ≤1; TMS ≤2, MMS ≤2, ES = 1 ó 0, y similares). En algunas modalidades, la IBD puede ser CD.

[00101] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende c) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un primer periodo alternado; d) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante un segundo periodo alternado; y repetir c) y d) hasta el final del segundo periodo. En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 12 semanas, el segundo periodo es hasta alrededor de 196

semanas, y el primer y segundo periodos alternados son de alrededor de 4 semanas cada uno. En algunas modalidades, el segundo periodo no se predetermina, pero depende de la respuesta del paciente al tratamiento, *por ejemplo,* como se determina por los resultados de colonoscopía, ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores u otros (*por ejemplo,* logro o mantenimiento durante un tiempo específico de las puntuaciones CDAI < 150, SES-CD ≤ 2, PRO-2 < 8, niveles de CRP < 1.0 mg/L, puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio ≤3 o ≤1.5, y/o puntuación de dolor abdominal ≤1; TMS ≤2, MMS ≤2, ES = 1 o 0). En algunas modalidades, la IBD puede ser CD.

[00102] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante un primer periodo alternado; c) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un segundo periodo alternado; y repetir b) hasta el final del primer periodo; d) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una

sola dosis diaria de hasta alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende e) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un tercer periodo alternado; f) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante un cuarto periodo alternado; y repetir e) y f) hasta el final del segundo periodo. En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 12 semanas, el segundo periodo es hasta alrededor de 196 semanas, y el primer, segundo y tercer periodos alternados alrededor de 4 semanas cada uno. En algunas modalidades, el segundo periodo no se predetermina, pero depende de la respuesta del paciente al tratamiento, *por ejemplo,* como se determina por los resultados de colonoscopía, ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores u otros (*por ejemplo,* logro o mantenimiento durante un tiempo específico de las puntuaciones CDAI < 150, SES-CD ≤ 2, PRO-2 < 8, o niveles de CRP < 1.0 mg/L, puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio ≤3 o ≤1.5 y/o puntuación de dolor abdominal ≤1; TMS ≤2, MMS ≤2, o ES = 1 o 0). En algunas modalidades, la IBD puede ser CD.

[00103] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un

paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg. En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 12 semanas y el segundo periodo es hasta alrededor de 196 semanas. En algunas modalidades, el segundo periodo no se predetermina, pero depende de la respuesta del paciente al tratamiento, *por ejemplo,* como se determina por los resultados de colonoscopía, ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores u otros (*por ejemplo,* logro o mantenimiento durante un tiempo específico de las puntuaciones CDAI < 150, SES-CD ≤ 2, PRO-2 < 8, niveles de CRP < 1.0 mg/L, puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio ≤3 o ≤1.5 y/o puntuación de dolor abdominal ≤1; TMS ≤2, MMS ≤2, o ES = 1 o 0). En algunas modalidades, la IBD puede ser CD.

[00104] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg utilizando un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende b) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un primer

periodo alternado; c) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante un segundo periodo alternado; y repetir b) hasta el final del primer periodo; d) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de hasta alrededor de 40 mg utilizando un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende e) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante un tercer periodo alternado; f) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un cuarto periodo alternado; y repetir e) y f) hasta el final del segundo periodo. En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 12 semanas, el segundo periodo es hasta alrededor de 196 semanas, y el primer, segundo y tercer periodos alternados son de alrededor de 4 semanas cada uno. En algunas modalidades, el segundo periodo no se predetermina, pero depende de la respuesta del paciente al tratamiento, *por ejemplo,* como se determina por los resultados de colonoscopía, ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores u otros (*por ejemplo,* logro o mantenimiento durante un tiempo específico de las puntuaciones CDAI < 150, SES-CD ≤ 2, PRO-2 < 8, niveles de CRP < 1.0 mg/L, puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio ≤3 o ≤1.5 y/o puntuación de dolor abdominal ≤1; TMS ≤2, MMS

≤2, o ES = 1 o 0). En algunas modalidades, la IBD puede ser CD.

[00105] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende c) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante un primer periodo alternado; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante un segundo periodo alternado; y repetir c) y d) hasta el final del segundo periodo. En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 8 semanas, el segundo periodo es hasta alrededor de 44 semanas, y el primer, segundo y tercer periodos alternados son de alrededor de 4 semanas cada uno. En algunas modalidades, el segundo periodo no se predetermina, pero depende de la respuesta del paciente al tratamiento, *por ejemplo,* como se determina por los resultados de colonoscopía, ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores u otros (*por ejemplo,* logro o mantenimiento durante un tiempo específico de las puntuaciones CDAI < 150,

SES-CD ≤ 2, PRO-2 < 8, niveles de CRP < 1.0 mg/L, puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio ≤3 o ≤1.5 y/o puntuación de dolor abdominal ≤1; TMS ≤2, MMS ≤2, o ES = 1 o 0). En algunas modalidades, la IBD puede ser UC.

[00106] En otro aspecto se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de hasta 320 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternado, en donde el programa de dosificación alternado comprende c) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante un primer periodo alternado; d) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un segundo periodo alternado; y repetir c) y d) hasta el final del segundo periodo. En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 8 semanas, el segundo periodo es hasta alrededor de 44 semanas, y el primer, segundo y tercer periodos alternados son de alrededor de 4 semanas cada uno. En algunas modalidades, el periodo de tiempo no se predetermina, pero depende de la respuesta del paciente al tratamiento, *por ejemplo,* como se

determina por los resultados de colonoscopía, ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores u otros (*por ejemplo,* logro o mantenimiento durante un tiempo específico de las puntuaciones CDAI < 150, SES-CD ≤ 2, PRO-2 < 8, niveles de CRP < 1.0 mg/L, puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio ≤3 o ≤1.5, y/o puntuación de dolor abdominal ≤1; TMS ≤2, MMS ≤2, o ES = 1 o 0). En algunas modalidades, la IBD puede ser UC.

[00107] En cualquier modalidad que comprenda un programa de dosificación alternado, el programa de dosificación alternado puede empezar con ya sea una administración de fármaco (*por ejemplo,* administración de AON para SMAD7) o con la administración de un placebo o sin tratamiento.

[00108] En algunas modalidades, en uno o más programas de dosificación alternados, el AON para SMAD7 se administra en primer lugar y se administra el placebo o sin tratamiento en segundo lugar.

[00109] En algunas modalidades, en uno o más programas de dosificación alternados el placebo o sin tratamiento se administra en primer lugar y el AON para SMAD7 se administra en segundo lugar.

[00110] Cualquier programa de administración descrito en la presente puede precederse por el mismo o por cualquier otro programa de administración descrito en la presente.

[00111] En otro aspecto, se proporciona en la presente un

oligonucleótido antisentido para SMAD7 para uso en un método para tratar o manejar la IBD descrita en la presente.

5. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[00112] La FIGURA 1 muestra una gráfica que ilustra un método ejemplar proporcionado en la presente. Véase también el Ejemplo 1. El asterisco (*) indica aleatorización estratificada por participación del colon distal si/no; la flecha sólida indica los tratamientos con el Compuesto (I) de 160 mg/día; la flecha abierta punteada indica los tratamientos con el Compuesto (I) de 40 mg/día; la flecha sólida punteada indica tratamientos placebo. BSL = valor de referencia; CDAI = Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn; IP = producto en investigación; C = Ileocolonoscopía. La fase de observación es de hasta 52 semanas hasta que el sujeto experimente pérdida parcial de la respuesta. No se distribuye IP durante la Fase de Observación.

[00113] La FIGURA 2 ilustra la secuencia de nucleótidos del COMPUESTO (I), un oligonucleótido antisentido para SMAD7 ejemplar (NO de ID de SEQ: 6).

[00114] La FIGURA 3 muestra una gráfica que ilustra un método ejemplar proporcionado en la presente. Véase también el Ejemplo 2. La línea sólida indica tratamientos continuos o alternados con el COMPUESTO (I) de 160 mg/día o de 40 mg/día; la línea discontinua indica los tratamientos placebo. QD =

una vez al día; PBO = placebo. El Período de Seguimiento es de hasta 4 semanas. No se distribuye IP durante el Período de Seguimiento.

[00115] La FIGURA 4 muestra una gráfica que ilustra un método ejemplar proporcionado en la presente. Véase también el Ejemplo 3. La flecha sólida indica tratamientos continuos o alternados con el COMPUESTO (I) 160 mg/día o 40 mg/día; la flecha discontinua indica tratamientos placebo. El Período de Seguimiento es de hasta 4 semanas después de la última dosis de IP. No se distribuye IP durante el Período de Seguimiento.

[00116] La FIGURA 5 muestra una gráfica que ilustra un método ejemplar proporcionado en la presente. Véase también el Ejemplo 4. La flecha sólida indica tratamientos continuos o alternados con el COMPUESTO (I) de 160 mg/día durante un Período de Inducción y un Período de Mantenimiento. El Período de Seguimiento es de hasta 4 semanas después de la última dosis de IP. No se distribuye IP durante el Período de Seguimiento. B = Momento para colectar muestras de biomarcadores de los sujetos; C = Momento para colectar muestras de biopsia y procedimientos de ileonoscopía de los sujetos.

[00117] La FIGURA 6 muestra una gráfica que ilustra un método ejemplar proporcionado en la presente. Véase también el Ejemplo 5. La línea sólida indica tratamientos continuos o alternados con el Compuesto (I) de 160 mg/día o 320 mg/día.

BSL = valor de referencia; Flex-sig = Rectosigmoidoscopía flexible; TNF-α = factor de necrosis tumoral alfa; Wk = semana. The Periodo de Seguimiento de Observación es de hasta 4 semanas después de la última dosis de IP. No se distribuye IP durante el Período de Seguimiento.

6. ABREVIATURAS Y CONVENCIONES

[00118] La abreviatura "AZA", como se utiliza en la presente, significa "azatioprina".

[00119] La abreviatura "BSL", como se utiliza en la presente, significa "valor de referencia".

[00120] La abreviatura "CD", como se utiliza en la presente significa "Cúmulo de Diferenciación", *por ejemplo,* Cúmulo de Diferenciación 4 (CD4).

[00121] La abreviatura "CDAI", como se utiliza en la presente, significa "Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn".

[00122] La abreviatura "CDEIS", como se utiliza en la presente, significa "Índice de Severidad Endoscópica de la Enfermedad de Crohn".

[00123] La abreviatura "hsCRP", como se utiliza en la presente, significa "CRP de alta sensibilidad" y se refiere a los niveles de CRP determinados por una prueba que puede analizar niveles bajos de CRP. Por ejemplo, la hsCRP puede analizarse con una prueba de alta sensibilidad utilizando nefelometría láser. Algunas pruebas de hsCRP pueden analizar

la hsCRP con una sensibilidad por debajo de 0.04 mg/ml.

[00124] La abreviatura "ES", como se utiliza en la presente, significa "Puntuación de Endoscopía".

[00125] La abreviatura "FCP", como se utiliza en la presente, significa "Calprotectina Fecal", una proteína también conocida como Proteína de Unión a Calcio S100 A9 (S100A9)).

[00126] La abreviatura "Flex-sig", como se utiliza en la presente, significa "rectosigmoidoscopía flexible".

[00127] La abreviatura "HLA", como se utiliza en la presente, significa Antígeno de Leucocito Humano.

[00128] La abreviatura "IFN", como se utiliza en la presente, significa interferón, *por ejemplo,* IFNg.

[00129] La abreviatura "IL", como se utiliza en la presente, significa "interleucina," *por ejemplo,* interleucina 6 (IL6).

[00130] La abreviatura "IP", como se utiliza en la presente, significa "producto en investigación." IP, por ejemplo, puede referirse a una composición farmacéutica que comprende un AON para SMAD7, tal como el COMPUESTO (I).

[00131] La abreviatura "IVRS", como se utiliza en la presente, significa "Sistema de Respuesta de Voz Interactivo".

[00132] La abreviatura "IWRS", como se utiliza en la presente, significa "Sistema de Respuesta Web Interactivo".

[00133] La abreviatura "LLN", como se utiliza en la presente significa "Límite Inferior Normal".

[00134] La abreviatura "6-MP", como se utiliza en la presente, significa "6-mercaptopurina".

[00135] La abreviatura "MMS", como se utiliza en la presente, significa "Puntuación de Mayo Modificada".

[00136] La abreviatura "MTX", como se utiliza en la presente, significa "metotrexato".

[00137] La abreviatura "PBO", como se utiliza en la presente, significa "placebo".

[00138] La abreviatura "PBO QD", como se utiliza en la presente significa "dosis diaria de placebo".

[00139] La abreviatura "PD" como se utiliza en la presente, significa "farmacodinámica".

[00140] La abreviatura "PGA", como se utiliza en la presente, significa "Subpuntuación de Evaluación Global del Médico".

[00141] La abreviatura "PMS", como se utiliza en la presente, significa "Puntuación de Mayo Parcial".

[00142] La abreviatura "PRO-2", como se utiliza en la presente, significa "Resultado Reportado por Paciente de dos artículos (PRO-2)".

[00143] La abreviatura "PT", como se utiliza en la presente significa "Tiempo de Protrombina",

[00144] La abreviatura "PTT", como se utiliza en la

presente significa “Tiempo de Tromboplastina Parcial”.

[00145] La abreviatura “QD”, como se utiliza en la presente, se refiere a una dosis “una vez al día” (cada día), *por ejemplo,* de un AON para SMAD7, tal como el COMPUESTO (I).

[00146] La abreviatura “QOL” o “QoL”, como se utiliza en la presente, significa “calidad de vida”.

[00147] La abreviatura “RBS”, como se utiliza en la presente, significa “Subpuntuación de Sangrado Rectal”.

[00148] La abreviatura “SES-CD”, como se utiliza en la presente, significa “Puntuación Endoscópica Simple para la Enfermedad de Crohn”.

[00149] La abreviatura “SFS”, como se utiliza en la presente, significa “Subpuntuación de Frecuencia de Heces”.

[00150] La abreviatura “AON para SMAD7” como se utiliza en la presente, significa oligonucleótido antisentido para SMAD7.

[00151] La abreviatura “TMS”, como se utiliza en la presente, significa “Puntuación de Mayo Total”.

[00152] La abreviatura “UCDAI”, como se utiliza en la presente, significa “Índice de Actividad de la Enfermedad Colitis Ulcerativa”.

[00153] La abreviatura “ULN”, como se utiliza en la presente, significa “Límite Superior Normal”.

[00154] La abreviatura “Wk”, como se utiliza en la presente, significa “semana”.

7. DESCRIPCIÓN DETALLADA

[00155] "Enfermedad intestinal inflamatoria" o "IBD," como se utiliza en la presente, puede referirse a un número de enfermedades crónicas inflamatorias incluyendo la enfermedad de Crohn (CD), enfermedad de Crohn gastroduodenal, colitis (granulomatosa) de Crohn, colitis ulcerativa (UC), colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis de desviación, enfermedad de Behçet's, colitis microscópica, proctitis ulcerativa, proctosigmoiditis, yeyunoileítis, colitis de lado izquierdo, pancolitis, ileocolitis, ileítis, y colitis indeterminada. La CD y UC son las dos formas más comunes de IBD. La IBD es una enfermedad autoinmune del sistema digestivo. La CD puede ubicarse en cualquier porción del tracto gastrointestinal, incluyendo el íleon terminal, y puede impactar todos los tipos de células del tracto gastrointestinal. La UC se ubica en el colon y el recto, y afecta únicamente las células de la mucosa.

[00156] Se cree que los factores ambientales y genéticos juegan un papel en la IBD, aunque la identidad de tales factores no está bien definida. Los componentes ambientales pueden comprender alteraciones en la flora del intestino la cual se afecta por la exposición a alimentos y medicamentos ingeridos.

[00157] La IBD se asocia con síntomas incluyendo dolor

abdominal, vómito, diarrea, sangrado rectal, cólicos severos, espasmos musculares, pérdida de peso, desnutrición, fiebre, anemia, lesiones en la piel, dolor de articulaciones, inflamación ocular, trastornos del hígado, artritis, pioderma gangrenoso, colangitis esclerosante primaria, y síndrome de enfermedad no tiroidea. Los niños que sufren de UC pueden sufrir de defectos de crecimiento.

[00158] Las formas de CD comprenden formas de CD dependientes de esteroides y resistentes a esteroides, incluyendo la CD activa. Los pacientes con IBD que sufren de una forma de CD dependiente de esteroides responden al tratamiento de terapia con esteroides, pero no pueden terminar o acortar la terapia con esteroides sin sufrir de un aumento en la presencia de los síntomas asociados con la CD. Los pacientes con IBD que sufren de una forma de CD resistente a esteroides no responden al tratamiento con terapia con esteroides. De manera común los terapéuticos de esteroides prescritos y/o administrados a pacientes con IBD comprenden: corticosteroides, por ejemplo, prednisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, y budesonida. Un paciente humano que sufre de CD activa es un paciente que sufre activamente de síntomas de CD, por ejemplo, pero no se limitan a, heces sangrientas, pérdida de peso, y/o cólicos abdominales.

[00159] La colitis ulcerativa es una de las formas más

comunes de IBD. La UC típicamente involucra la desregulación o sobreestimulación del sistema inmune de la mucosa. Las características clínicas pueden incluir sangrado rectal, diarrea, y dolor abdominal, así como manifestaciones extraintestinales que involucran la piel, hígado, y otros sitios. Los pacientes con UC frecuentemente tienen una calidad de vida (QoL) pobre y se encuentran en riesgo de brotes de enfermedad que dirigen a hospitalizaciones y/o cirugías.

[00160] Los objetivos en el tratamiento de pacientes con UC incluyen una inducción y mantenimiento de la remisión de los síntomas, así como, sanación de la inflamación de la mucosa para mejorar la QoL de los pacientes. El tratamiento de la UC puede involucrar tratamiento farmacológico y cirugía. El tratamiento frecuentemente toma en consideración el nivel de actividad clínica combinada con la extensión de la enfermedad (proctitis, enfermedad del lado izquierdo, enfermedad extensiva, o pancolitis). El tratamiento farmacológico usualmente involucra aminosalicilatos y glucocorticoides como un procedimiento inicial. Diversos inmunosupresores, así como bloqueadores biológicos de TNF, se utilizan en enfermedad refractaria o severa. A pesar de que estos fármacos pueden proporcionar beneficios clínicos, tienen limitaciones importantes.

Los aminosalicilatos únicamente son moderadamente eficaces.

Los glucocorticoides pueden provocar eventos adversos (AEs) inaceptables y frecuentemente no proporcionan un beneficio como terapia de mantenimiento. Además, el uso de inmunosupresores, tal como azatioprina y 6-mercaptopurina se ha restringido a terapia de mantenimiento y también se asocian con toxicidad potencial significativa. Aunque son eficaces, los bloqueadores TNF, pueden predisponer a los pacientes a infecciones serias (incluyendo infecciones oportunistas) y posiblemente a malignidades. Típicamente la cirugía se indica cuando el tratamiento farmacológico falla o cuando una emergencia requiere intervención quirúrgica.

[00161] Un "paciente" o "el sujeto" como se describe en la presente, se refiere a cualquier animal en riesgo de, sufrir de o ser diagnosticado con IBD, incluyendo, pero no se limitan a, mamíferos, primates, y humanos. En ciertas modalidades, el sujeto puede ser un mamífero no humano tal como, *por ejemplo,* un gato, un perro, o un caballo. En una modalidad preferida, el sujeto es un sujeto humano. Un sujeto puede ser un individuo diagnosticado con un alto riesgo de desarrollar IBD, alguien que se ha diagnosticado con IBD, alguien que sufrió previamente de IBD, o un individuo evaluado para síntomas o indicaciones de IBD, por ejemplo, una puntuación de índice CDAI alta.

[00162] "Un paciente con IBD," como se utiliza en la presente, se refiere a un paciente que sufre de cualquiera de

los síntomas o manifestaciones de IBD, un paciente que puede sufrir de cualquiera de los síntomas o manifestaciones de IBD, o cualquier paciente que pueda beneficiarse de un método de la invención para tratar o evaluar el tratamiento para IBD. Un paciente en necesidad puede comprender un paciente que se diagnostica con un riesgo de desarrollar IBD, un paciente que ha sufrido de IBD en el pasado, o un paciente que se ha tratado previamente para IBD. En algunas modalidades, el paciente con IBD es un paciente con enfermedad de Crohn (CD). En algunas modalidades, el paciente con IBD es un paciente con colitis ulcerativa (UC).

[00163] Como se utilizan en la presente, "Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn" o "CDAI" se refiere a una medida o índice utilizado para evaluar el progreso de pacientes que sufren de CD como se describe por Best et al., Gastroenterology, 70:439-44 (1976). Las puntuaciones de CDAI de 150 o por debajo generalmente se asocian con enfermedad inactiva y son indicativos de mejor pronóstico que puntuaciones más altas. Los valores por encima de 150 generalmente se asocian con enfermedad activa y valores por encima de 450 se asocian con enfermedad extremadamente severa. Las puntuaciones de CDAI pueden utilizarse para determinar que tan bien responde un paciente a la terapia y puede utilizarse para identificar pacientes en remisión. En ciertas modalidades, una respuesta clínica de referencia

significa que el sujeto muestra una disminución de puntuación de CDAI de al menos 100 puntos. En un estudio clínico, una puntuación de CDAI de 150 o por debajo generalmente se asocia con remisión.

[00164] Como se utilizan en la presente, "Índice de Actividad de la Enfermedad Colitis Ulcerativa" o "UCDAI" se refiere a un medida o índice utilizado para evaluar el progreso de pacientes que sufren de UC como se describe por Sutherly et al., Gastroenterology, 92:1894-98 (1987). El UCDAI es una serie de calificadores sobre de los síntomas de UC incluyendo frecuencia de heces, sangrado rectal, la aparición del revestimiento del colon, y un clasificación del médico de la actividad de la enfermedad. A cada uno de estos calificadores se le proporciona un número de 0 a 3, siendo 3 la actividad de la enfermedad más alta. En un estudio clínico, la remisión se define frecuentemente como una puntuación de CDAI de 1 o menos, y la mejoría es un reducción de 3 o más puntos de la puntuación al inicio del estudio. El UCDAI puede utilizarse en estudios clínicos para determinar que tan bien responde un paciente a la terapia y puede utilizarse para identificar pacientes en remisión. Otros índices utilizados para medir la severidad de la enfermedad en pacientes con UC de manera común, comprenden el Índice de Truelove y Witts, el Índice de St. Mark, Índice de Actividad de Colitis Clínico Simple (SCCAI), el Índice de Lichtiger, la

Puntuación de Síntomas de Colitis Ulcerativa (UCSS), y el Puntuación de la Clínica Mayo.

[00165] Como se utiliza en la presente, "SMAD7" (también conocida como CRCS3, FLJ16482, MADH7, MADH8, homólogo 7 de MAD (madres en contra de la decapentaplejia, Drosophila), homólogo 8 de MAD, SMAD, homólogo 7 de madres en contra de DPP, homólogo 8 de madres en contra de DPP) significa la proteína humana o cualquiera de los transcritos de ARNm codificados por el Entrez Gene ID No. 4092 y variantes alélicas de los mismos.

[00166] Como se utiliza en la presente, "CRP" (también conocida como proteína C reactiva, relacionada con pentraxeno; Pentraxeno; y PTX1) significa la proteína humana o cualquiera de los transcritos de ARNm codificados por el Entrez Gene ID No. 1401 y variantes alélicas de los mismos.

[00167] Como se utiliza en la presente, "CD4" (también conocida como Cúmulo de Diferenciación 4), significa la proteína humana o cualquiera de los transcritos de ARNm codificados por el Entrez Gene ID No. 920 y variantes alélicas de los mismos.

[00168] Como se utilizan en la presente, "CD8" (también conocida como Cúmulo de Diferenciación 8), significa la proteína humana o cualquiera de los transcritos de ARNm codificados por el Entrez Gene ID No. 920A o 920B y variantes alélicas de los mismos.

[00169] Como se utilizan en la presente, "IL6" (también conocida como Interleucina-6; Factor Estimulante de Células B 2 (BSF2), Factor de Crecimiento de Hibridoma (HGF), Factor Estimulante de Hepatocitos (HSF), Interferón Beta-2 (IFNB2)) significa la proteína humana o cualquiera de los transcritos de ARNm codificados por el Entrez Gene ID No. 3569 y variantes alélicas de los mismos.

[00170] Como se utiliza en la presente, "IL8" (también conocida como Interleucina-8 (IL-8); Gen Inducido por Factor de Necrosis Tumoral 1; NAF; Proteína Quimiotáctica de Granulocitos 1 (GCP1); LECT; LUCT; Proteína 3-10C; Proteína similar a Beta-Tromboglobulina; Péptido de Activación de Neutrófilos 1; Proteína de Activación de Neutrófilos 1 (NAP1; NAP-1); Emoctacina; GCP-1; LYNAP; Péptido de Activación de Neutrófilos Derivado de Linfocito; Proteína Quimiotáctica Derivada de Carcinoma de Células Gigantes de Pulmón; Subfamilia B de Citocinas Inducibles Pequeñas, Miembro 8; Péptido de Activación de Neutrófilos Derivado de Células Endoteliales Beta; Factor Quimiotáctico de Neutrófilo Derivado de Monocitos(MDNCF); Péptido de Activación de Neutrófilos Derivado de Monocitos (MONAP); Factor Quimiotáctico de Macrófagos Alveolares I; Quimiocina 8 de Motivo C-X-C; y Quimiocina (Motivo C-X-C) Ligando 8 (CXCL8)) significa la proteína humana o cualquiera de los transcritos de ARNm codificados por el Entrez Gene ID No. 3576 y

variantes alélicas de los mismos.

[00171] Como se utilizan en la presente, "IL12" (también conocida como Interleucina-12 (IL-12); Factor Estimulante de Células Exterminadoras Naturales (NKSF1), o Factor de Maduración de Linfocito Citotóxico 1 (p35, Subunidad 35 kDA), significa la proteína humana o cualquiera de los transcritos de ARNm codificados por el Entrez Gene ID No. 3592 y variantes alélicas de los mismos.

[00172] Como se utilizan en la presente, "IL17" (también conocida como Interleucina-17A (IL-17A); Esterasa 8 de Serina Asociada con Linfocito T Citotóxico o Antígeno 8 Asociado con Linfocito T Citotóxico (CTLA8)), significa la proteína humana o cualquiera de los transcritos de ARNm codificados por el Entrez Gene ID No. 3605 (IL17A).

[00173] Como se utilizan en la presente, "IFNγ" (también conocida como Interferón gamma) significa la proteína humana o cualquier de los transcritos de ARNm codificados por el gen de IFNγ identificado por el Entrez No de ID de Gen 3458 y variantes alélicas de los mismos.

[00174] Como se utilizan en la presente "HLA-DR" (también conocida como Antígeno de Leucocito Humano DR, un receptor de superficie de célula de clase II MHC), significa un proteína humana o cualquiera de los transcritos de ARNm codificados por cualquier miembro de la familia del gen HLA-DR, incluyendo HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, y HLA-DRB5,

los cuales se identifican por Entrez No. de ID de Gen 3122, 3123, 3125, 3126, y 3127 y variantes alélicas de los mismos.

[00175] Como se utilizan en la presente, "TNFα" (también conocido como Factor de Necrosis Tumoral, DIF, Miembro de la Superfamilia de Ligando de Factor de Necrosis Tumoral 2 (TNFSF2), Proteína APC1, cachectina, Factor de Necrosis Tumoral A (TNFA), Factor de Necrosis Tumoral-A (TNF-a), y Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-alfa)) significa la proteína humana o cualquiera de los transcritos de ARNm codificados por el gen identificado por el Entrez Gene ID No. 7124 y variantes alélicas de los mismos.

[00176] Como se utilizan en la presente, "FCP" (también conocida como Calprotectina Fecal o Proteína de Unión a Calcio S100 A9 (S100A9)) significa la proteína humana o cualquiera de los transcritos de ARNm codificados por el Entrez No. de ID de Gen 6280 y variantes alélicas de los mismos.

7.1 Régimen de Tratamiento

[00177] Los métodos proporcionados en la presente se basan, en parte, en el reconocimiento de que la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), tal como enfermedad de Crohn (CD) o colitis ulcerativa (UC), pueden tratarse o manejarse en un paciente que tiene IBD por administración de una terapia anti-SMAD7, *por ejemplo,* un oligonucleótido

antisentido para SMAD7 (AON), al paciente que utiliza un régimen de administración que comprende administrar la terapia anti-SMAD7 en una primera dosis durante un primer periodo de tratamiento y administrar la terapia anti-SMAD7 en una segunda dosis durante un segundo periodo de tratamiento. Véase, *por ejemplo,* la Sección 7.1.1. En algunas modalidades, la dosis de la terapia anti-SMAD7 administrada durante el primer periodo de tratamiento es más alta que la dosis administrada durante el segundo periodo de tratamiento.

[00178] Los oligonucleótidos antisentido pueden ser secuencias cortas de oligonucleótidos sintéticos complementarias al ARN mensajero (ARNm), que codifica la proteína objetivo (*por ejemplo,* SMAD7). Sin unirse por teoría, se cree que las secuencias de oligonucleótido antisentido hibridan con el ARNm lo que resulta en un híbrido de doble cadena que puede conducir a la activación de enzimas catalíticas ubiquitarias, tal como ARNasa H, que degrada las cadenas híbridas ADN/ARN, de esta manera previene la traducción de la proteína. Sin unirse por teoría, un oligonucleótido antisentido descrito en esta sección y útil en los métodos proporcionados en la presente, puede hibridar a su secuencia objetivo como ARN o ADN. De esta manera, incluso si se proporciona una secuencia de ADN como objetivo, se incluye la secuencia ARN correspondiente (que incluye uracilo en lugar de timina) se incluye. El oligonucleótido

antisentido puede ser ya sea ARN o ADN. El oligonucleótido antisentido ejemplar que puede utilizarse en conexión con los métodos descritos en la presente se describe, *por ejemplo,* en la Sección 7.10.

[00179] En algunas modalidades de los métodos proporcionados en la presente, el paciente con IBD es un paciente con CD. En algunas modalidades, el paciente con IBD es un paciente con UC.

[00180] En algunas modalidades, el Régimen de Tratamiento además comprende administrar la terapia anti-SMAD7 en una tercera dosis durante un tercer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, la dosis de la terapia anti-SMAD7 administrada durante el primer y/o segundo periodo de tratamiento es más alta que la dosis administrada durante el tercer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, la dosis de la terapia anti-SMAD7 administrada durante el primer y/o segundo periodo de tratamiento es más baja que la dosis administrada durante el tercer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, la dosis de la terapia anti-SMAD7 administrada durante el primer y/o segundo periodo de tratamiento es la misma como la dosis administrada durante el tercer periodo de tratamiento.

[00181] En algunas modalidades, el segundo y/o tercer periodo de tratamientos son opcionales. En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es opcional.

En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento es opcional. En algunas modalidades, el segundo y tercer periodo de tratamientos are opcional.

[00182] En los regímenes de administración proporcionados en la presente, la terapia anti-SMAD7 puede administrarse al paciente utilizando diferentes programas de administración (*por ejemplo,* un programa de administración continua o un programa de administración alternado). Véase, *por ejemplo, la* Sección 7.1.2. En algunas modalidades, la terapia anti-SMAD7 se administra siguiendo un programa de administración continua durante el primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* una vez al día) y siguiendo un programa de tratamiento alternado durante el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* 4 semanas de tratamiento alternado con 4 semanas sin tratamiento o tratamiento placebo).

[00183] En algunas modalidades, la terapia anti-SMAD7 se administra siguiendo un programa de administración continua durante el primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* una vez al día) y siguiendo un programa de administración continua durante el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* una vez al día).

[00184] En algunas modalidades, la terapia anti-SMAD7 se administra siguiendo un programa de administración continua durante el primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* una vez al día), siguiendo un programa de tratamiento alternado

durante el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* 4 semanas de tratamiento alternado con 4 semanas sin tratamiento o tratamiento placebo), y siguiendo un programa de tratamiento alternado durante el tercer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* 4 semanas de tratamiento alternado con 4 semanas de sin tratamiento o tratamiento placebo). En algunas modalidades, la terapia anti-SMAD7 se administra siguiendo un programa de administración continua durante el primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* una vez al día), siguiendo un programa de administración continua durante el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* una vez al día), y siguiendo un programa de tratamiento alternado durante el tercer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* 4 semanas de tratamiento alternado con 4 semanas de sin tratamiento o tratamiento placebo). En algunas modalidades, la terapia anti-SMAD7 se administra siguiendo un programa de administración continua durante el primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* una vez al día), siguiendo un programa de tratamiento alternado durante el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* 4 semanas de tratamiento alternado con 4 semanas de sin tratamiento o tratamiento placebo), y siguiendo un programa de administración continua durante el tercer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* una vez al día).

[00185] Puede monitorearse una respuesta del paciente a las

terapias de anti-SMAD7, *por ejemplo,* durante el primer y/o segundo y/o tercer periodo de tratamiento y los regímenes de administración proporcionados en la presente pueden ajustarse, dependiendo de la respuesta clínica del paciente con IBD. Véase, *por ejemplo,* la Sección 7.2., la Sección 7.1.1.3 y la Sección 7.1.1.6. Por ejemplo, si se encuentra que un paciente con IBD responde a la terapia anti-SMAD7 durante el primer y/o segundo periodo de tratamiento el primer y/o segundo periodo de tratamiento pueden acortarse o terminarse, y el paciente con IBD puede ingresar al segundo y/o tercer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, la dosis de la terapia anti-SMAD7 puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica del paciente con IBD durante el primer, segundo y/o tercer periodo de tratamiento. Puede analizarse la respuesta a la terapia anti-SMAD7 de un paciente con IBD utilizando un número de parámetros clínicos, tal como resultados endoscópicos (*por ejemplo,* Puntuación Endoscópica Simple por enfermedad de Crohn; SES-CD), resultados reportados por el paciente (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn, CDAI; Resultado Reportado por Paciente de dos Artículos; puntuación de PRO-2), o niveles de biomarcadores (*por ejemplo,* proteína C reactiva, CRP; calprotectina fecal, FCP). Véase, *por ejemplo,* la Sección 7.2.

[00186] En algunas modalidades, si se encuentra que un

paciente con IBD responde a la terapia anti-SMAD7 durante el primer periodo de tratamiento y el paciente con IBD pierde algo o toda la respuesta durante un periodo de observación sin tratamiento, el paciente puede entrar al segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, si un paciente con IBD que respondió a la terapia anti-SMAD7 durante el primer periodo de tratamiento, pierde algo o toda respuesta a la terapia anti-SMAD7 durante el segundo periodo de tratamiento, el segundo periodo de tratamiento puede acortarse o terminarse, y el paciente con IBD puede ingresar al tercer periodo de tratamiento.

[00187] En algunas modalidades, si se encuentra que un paciente con IBD no responde a la terapia anti-SMAD7 durante el primer y/o segundo periodo de tratamiento, puede aumentarse la dosificación de la terapia anti-SMAD7 (*por ejemplo,* en 50%, 2-veces, 4-veces, 6-veces, 8-veces o más) y/o puede repetirse el primer y/o segundo periodo de tratamiento.

7.1.1 Régimen de Administración

[00188] En una aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar al paciente un oligonucleótido antisentido para SMAD7 (AON para SMAD7)

durante un primer periodo de tratamiento en una primera dosis; y (b) administrar al paciente el AON para SMAD7 durante un segundo periodo de tratamiento en una segunda dosis.

[00189] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) administrar al paciente un oligonucleótido antisentido para SMAD7 (AON para SMAD7) durante un primer periodo de tratamiento en una primera dosis; (b) administrar al paciente el AON para SMAD7 durante un segundo periodo de tratamiento en una segunda dosis; y (c) administrar al paciente el AON para SMAD7 durante un tercer periodo de tratamiento en una tercera dosis.

[00190] El primer y/o segundo y/o tercer periodo de tratamientos cada uno puede tener una duración de semanas, meses, o años. La duración del primer y/o segundo y/o tercer periodo de tratamiento puede ajustarse dependiendo de, *por ejemplo,* si un paciente con IBD responde a la terapia anti-SMAD7, qué tan vigorosamente responde el paciente (*por ejemplo,* el grado de la respuesta clínica o la aparición de remisión), o de sí un paciente, que ha respondido previamente a la terapia anti-SMAD7, recae.

[00191] En una aspecto, se proporciona en la presente un método para prevenir la enfermedad intestinal inflamatoria

(IBD) en un paciente con riesgo de desarrollar IBD, en donde el método comprende (a) administrar al paciente un AON para SMAD7 durante un primer periodo de tratamiento en una primera dosis; y (b) administrar al paciente el AON para SMAD7 durante un segundo periodo de tratamiento en una segunda dosis.

[00192] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para prevenir la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) en un paciente en riesgo de desarrollar IBD, en donde el método comprende (a) administrar al paciente un AON para SMAD7 durante un primer periodo de tratamiento en una primera dosis; (b) administrar al paciente el AON para SMAD7 durante un segundo periodo de tratamiento en una segunda dosis; y (c) administrar al paciente el AON para SMAD7 durante un tercer periodo de tratamiento en una tercera dosis.

7.1.1.1 Primer Periodo de Tratamiento

[00193] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento es entre alrededor de 1 semana y alrededor de 20 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 18 semanas, entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 16 semanas, entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 14 semanas, o entre alrededor de 8 semanas y alrededor de 12 semanas.

[00194] En algunas modalidades, el primer periodo de

tratamiento es alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 16 semanas, alrededor de 18 semanas, o alrededor de 20 semanas.

[00195] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento es alrededor de 4 semanas, alrededor de 8 semanas, o alrededor de 12 semanas.

[00196] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento es al menos alrededor de 1 semana, al menos alrededor de 2 semanas, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 52 semanas, al menos alrededor de 56 semanas, al menos alrededor de 60 semanas, al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 12 meses, al menos alrededor de 18 meses, al menos alrededor de 24 meses.

[00197] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento es alrededor de 12 semanas.

[00198] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento es alrededor de 8 semanas.

[00199] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento es entre alrededor de 1 semana y alrededor de 100 semanas, entre alrededor de 10 semanas y alrededor de 90

semanas, entre alrededor de 20 semanas y alrededor de 80 semanas, entre alrededor de 30 semanas y alrededor de 70 semanas y entre alrededor de 40 semanas y alrededor de 60 semanas.

[00200] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento es entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas.

[00201] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento es entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas.

[00202] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento tiene una duración hasta que el paciente con IBD muestra una respuesta a un AON para SMAD7 (*por ejemplo*, disminución de la puntuación de SES-CD del valor de referencia ≥ 25% o ≥ 50%; disminución de la puntuación de CDAI del valor de referencia ≥ 100 puntos; disminución de puntuación de PRO-2 del valor de referencia ≥ 8 puntos, disminución de puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio ≤1 y/o disminución de la puntuación de dolor abdominal ≤1; disminución de la puntuación TMS del valor de referencia ≥ 30% y ≥ 3 puntos; disminución del ES del valor de referencia ≥ 1; disminuir de puntuación PMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos; disminución de la puntuación MMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos) o hasta que el paciente con IBD experimente

remisión IBD (*por ejemplo*, puntuación de SES-CD ≤2; puntuación de CDAI <150; puntuación ≤ 8; puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio ≤1.5 y/o puntuación de dolor abdominal ≤1; puntuación TMS ≤ 2 puntos; ES = 0; puntuación PMS ≤ 2 o puntuación MMS ≤ 2).

[00203] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento tiene una duración hasta que el paciente con IBD muestra una respuesta a un AON para SMAD7 (*por ejemplo*, disminución de la puntuación TMS del valor de referencia ≥ 30% y ≥ 3 puntos, junto con disminución de la puntuación RBS ≥ 1 o RBS absoluto ≤ 1; disminución de la subpuntuación endoscópica del valor de referencia ≥ 1; disminución de la puntuación PMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos, junto con disminución de la puntuación RBS ≥ 1 o un RBS absoluto ≤ 1; disminución de la puntuación MMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos, junto con una reducción en la puntuación RBS de ≥ 1 o un RBS absoluto ≤ 1) o hasta que el paciente con IBD experimente remisión (*por ejemplo*, puntuación TMS ≤ 2 puntos con subpuntuación > 1 no individual; subpuntuación endoscópica = 0; puntuación PMS ≤ 2 puntos con subpuntuación no individual > 1; puntuación MMS ≤ 2 puntos con subpuntuación no individual > 1).

[00204] En algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento tiene una duración hasta que el paciente muestre toxicidad que limita la dosis o experimente un evento

adverso.

7.1.1.2 *Dosis Durante el Primer Periodo Tratamiento*

[00205] En los métodos proporcionados en la presente, durante el primer periodo de tratamiento, un primera dosis de una terapia anti-SMAD7 (*por ejemplo,* un AON para SMAD7) se administra al paciente con IBD.

[00206] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg y alrededor de 310 mg, entre alrededor de 50 mg y alrededor de 290 mg, entre alrededor de 70 mg y alrededor de 270 mg, entre alrededor de 70 mg y alrededor de 250 mg, entre alrededor de 90 mg y alrededor de 230 mg, entre alrededor de 110 mg y alrededor de 210 mg, o entre 130 mg y alrededor de 190 mg, o entre 150 mg y alrededor de 170 mg.

[00207] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg y alrededor de 620 mg, entre alrededor de 60 mg y alrededor de 580 mg, entre alrededor de 100 mg y alrededor de 540 mg, entre alrededor de 140 mg y alrededor de 500 mg, entre alrededor de 180 mg y alrededor de 460 mg, entre alrededor de 220 mg y alrededor de 420 mg, entre alrededor de 260 mg y alrededor de 380 mg, o entre alrededor de 300 mg y alrededor de 340 mg.

[00208] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 5 mg y alrededor de 90 mg,

entre alrededor de 10 mg y alrededor de 70 mg, o entre alrededor de 30 mg y alrededor de 50 mg.

[00209] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 20 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 220 mg, alrededor de 240 mg, alrededor de 260 mg, alrededor de 280 mg, alrededor de 300 mg, o alrededor de 320 mg/día.

[00210] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 40 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 240 mg, alrededor de 280 mg, alrededor de 320 mg, alrededor de 360 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 440 mg, alrededor de 480 mg, alrededor de 520 mg, alrededor de 560 mg, alrededor de 600 mg, o alrededor de 640 mg.

[00211] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 40 mg.

[00212] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 160 mg.

[00213] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 320 mg.

[00214] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg/día y alrededor de 310

mg/día, entre alrededor de 50 mg/día y alrededor de 290 mg/día, entre alrededor de 70 mg/día y alrededor de 270 mg/día, entre alrededor de 90 mg/día y alrededor de 250 mg/día, entre alrededor de 110 mg/día y alrededor de 230 mg/día, entre alrededor de 130 mg/día y alrededor de 190 mg/día, o entre alrededor de 150 mg/día y alrededor de 170 mg/día.

[00215] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg/día y alrededor de 620 mg/día, entre alrededor de 60 mg/día y alrededor de 580 mg/día, entre alrededor de 100 mg/día y alrededor de 540 mg/día, entre alrededor de 140 mg/día y alrededor de 500 mg/día, entre alrededor de 180 mg/día y alrededor de 460 mg/día, entre alrededor de 220 mg/día y alrededor de 420 mg/día, entre alrededor de 260 mg/día y alrededor de 380 mg/día, o entre alrededor de 300 mg/día y alrededor de 340 mg/día.

[00216] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 5 mg/día y alrededor de 90 mg/día, entre alrededor de 10 mg/día y alrededor de 70 mg/día, o entre alrededor de 30 mg/día y alrededor de 50 mg/día.

[00217] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 20 mg/día, alrededor de 40 mg/día, alrededor de 60 mg/día, alrededor de 80 mg/día, alrededor de

100 mg/día, alrededor de 120 mg/día, alrededor de 140 mg/día, alrededor de 160 mg/día, alrededor de 180 mg/día, alrededor de 200 mg/día, alrededor de 220 mg/día, alrededor de 240 mg/día, alrededor de 260 mg/día, alrededor de 280 mg/día, alrededor de 300 mg/día, o alrededor de 320 mg/día.

[00218] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 40 mg/día, alrededor de 80 mg/día, alrededor de 120 mg/día, alrededor de 160 mg/día, alrededor de 200 mg/día, alrededor de 240 mg/día, alrededor de 280 mg/día, alrededor de 320 mg/día, alrededor de 360 mg/día, alrededor de 400 mg/día, alrededor de 440 mg/día, alrededor de 480 mg/día, alrededor de 520 mg/día, alrededor de 560 mg/día, alrededor de 600 mg/día, o alrededor de 640 mg/día.

[00219] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 40 mg/día.

[00220] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 160 mg/día.

[00221] En algunas modalidades, la primera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 320 mg/día.

7.1.1.3 Transición del Primer a Segundo Periodo de Tratamiento

[00222] En los métodos para tratar IBD proporcionados en la presente, un paciente con IBD puede hacer transición de un primer periodo de tratamiento a un segundo periodo de

tratamiento.

[00223] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición directamente del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento, *es decir*, sin un periodo intermedio, tal como un periodo de observación. En algunas modalidades, con IBD hace transición del primer al segundo periodo de tratamiento a través de un periodo intermedio, tal como un periodo de observación.

[00224] En algunas modalidades, la transición puede presentarse basada en un horario dependiente del tiempo, *por ejemplo,* sin considerar la respuesta del paciente con IBD a la terapia anti-SMAD7. Por ejemplo, en algunas modalidades, el primer periodo de tratamiento tiene una duración predeterminada (*por ejemplo,* 4 semanas, 8 semanas, o 12 semanas) y al final del primer periodo de tratamiento el paciente con IBD hace transición del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento, independientemente de cualquier resultado de monitorear la actividad de la terapia anti-SMAD7 durante el primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* independientemente de la observación de cualquier respuesta a la terapia anti-SMAD7 en el paciente con IBD).

[00225] En algunas modalidades, un paciente con IBD hace transición del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento si el paciente con IBD, muestra una

respuesta clínica a la terapia anti-SMAD7 (*por ejemplo,* un AON para SMAD7) en uno o más puntos de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o al final del primer periodo de tratamiento, o si el paciente con IBD entra en remisión. Véase, *por ejemplo,* la Sección 7.2.1, la Sección 7.2.2, la Sección 7.6 y la Sección 7.7. La respuesta clínica o remisión del paciente con IBD puede analizarse, *por ejemplo,* basado en un resultado endoscópico, un parámetro de actividad clínica, un parámetro de seguridad o tolerabilidad, un biomarcador de inflamación o daño de tejido, una puntuación histológica, la expresión de un biomarcador en una biopsia de mucosa intestinal. Véase, *por ejemplo,* la Sección 7.2.

[00226] El Régimen de Tratamiento, *por ejemplo,* durante el primer y/o segundo periodo de tratamiento puede ajustarse dependiendo de la fuerza de la respuesta clínica en el paciente con IBD (*por ejemplo,* dependiendo de la disminución de CDAI del valor de referencia), o dependiendo del punto de tiempo en el cual el paciente muestra una respuesta clínica. Por ejemplo, si la respuesta clínica de un paciente con IBD es más fuerte al final del primer periodo de tratamiento, puede reducirse más la dosis de la terapia anti-SMAD7 durante el segundo periodo de tratamiento. Si el paciente con IBD muestra una respuesta más temprana durante el primer periodo de tratamiento, el paciente puede hacer en transición en el segundo periodo de tratamiento más temprano. Véase, *por*

ejemplo, la Sección 7.7.

[00227] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento, si el paciente muestra una disminución de la puntuación de SES-CD del valor de referencia ≥ 25% o ≥ 50%, una disminución de la puntuación de CDAI del valor de referencia ≥ 100 puntos, una disminución de la puntuación PRO2 del valor de referencia ≥ 8 puntos, una disminución de puntuación de la frecuencia de heces líquidas o blandas diarias promedio ≥1 y/o una disminución de una puntuación de dolor abdominal ≥1; TMS ≤2, PMS ≤2, MMS ≤2, o ES = 1 ó 0.

[00228] En algunas modalidades, el valor de referencia es la puntuación de SES-CD en un puntos de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el valor de referencia es la puntuación de SES-CD en un punto de tiempo inmediatamente antes de la primera administración de la terapia anti-SMAD7.

[00229] En algunas modalidades, el valor de referencia es la puntuación de CDAI en un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el valor de referencia es la puntuación de CDAI en un punto de tiempo inmediatamente antes de la primera administración de la terapia anti-SMAD7.

[00230] En algunas modalidades, el valor de referencia es

la puntuación en un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el valor de referencia es la puntuación en un punto de tiempo inmediatamente antes a la primera administración de la terapia anti-SMAD7.

[00231] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento, si el paciente muestra una puntuación de SES-CD ≤2, una puntuación de CDAI <150, una puntuación ≤ 8, una puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias promedio ≤3 o ≤1.5 y/o una puntuación de dolor abdominal ≤1; un TMS ≤2, un PMS ≤2, un MMS ≤2, o un ES = 1 ó 0.

[00232] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento, si el paciente muestra una disminución de puntuación TMS del valor de referencia ≥ 30% y ≥ 3 puntos, junto con una disminución de puntuación RBS ≥ 1 o RBS absoluto ≤ 1; una disminución de subpuntuación endoscópica del valor de referencia ≥ 1; una disminución de puntuación PMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos, junto con una disminución de puntuación RBS ≥ 1 o un RBS absoluto ≤ 1; una disminución de puntuación MMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos, junto con una reducción en la puntuación RBS de ≥ 1 o un RBS absoluto ≤ 1.

[00233] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento, si el paciente muestra una puntuación TMS ≤ 2 puntos sin subpuntuación individual > 1; una subpuntuación endoscópica (ES) = 0; una puntuación PMS ≤ 2 puntos sin subpuntuación individual> 1 no individual; una puntuación MMS ≤ 2 puntos sin subpuntuación individual> 1.

[00234] En algunas modalidades, el valor de referencia es la puntuación TMS en un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el valor de referencia es la puntuación TMS en un punto de tiempo inmediatamente antes de la primera administración de la terapia anti-SMAD7.

[00235] En algunas modalidades, el valor de referencia es la subpuntuación endoscópica en un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el valor de referencia es la subpuntuación endoscópica en un punto de tiempo inmediatamente antes de la primera administración de la terapia anti-SMAD7.

[00236] En algunas modalidades, valor de referencia es la puntuación PMS en un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el valor de referencia es la puntuación PMS en un punto de tiempo inmediatamente antes del primer administración de la terapia anti-SMAD7.

[00237] En algunas modalidades, el valor de referencia es la puntuación MMS en un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el valor de referencia es la puntuación MMS en un punto de tiempo inmediatamente antes del primera administración de la terapia anti-SMAD7.

[00238] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento si el nivel de un biomarcador, tal como, *por ejemplo,* SMAD7 (*por ejemplo,* proteína SMAD7 o ARNm de SMAD7), fosforilación de SMAD3, HLA-DR, IL6, IL8, IL12, IL17A, CD4, CD8, IFN-γ CRP, FCP, TNFα, o similares, en una muestra del paciente que tiene IBD es al menos 20%, se disminuye en al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90% del valor de referencia (*por ejemplo,* nivel de biomarcador respectivo al punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento).

[00239] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento si el nivel de un biomarcador, tal como, *por ejemplo,* SMAD7, fosforilación de SMAD3, HLA-DR, IL6, IL8, IL12, IL17A, IFN-γ CD4, CD8, CRP, FCP, TNFα, o similares, en una muestra del paciente que tiene IBD se encuentra dentro de un margen de desviación estándar (SD) de

2σ, 3σ, 5σ, 6σ, o 10σ del promedio, mediana, o nivel medio del biomarcador en un grupo control sano.

[00240] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento si el paciente muestra sanación de la mucosa, como se indica, *por ejemplo,* por la ausencia de una ulceración de la mucosa intestinal.

[00241] En algunas modalidades, si al final del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* durante la semana 4, la semana 8, o la semana 12) el paciente con IBD no muestra una respuesta a la terapia anti-SMAD7 el paciente con IBD no hace transición del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD que no responde, repite el primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD que no responde, repite el primer periodo de tratamiento y se administra con una primera dosis aumentada de la terapia anti-SMAD7. En algunas modalidades, el tratamiento del paciente con IBD se termina (*por ejemplo,* si el paciente con IBD ya se trató con la dosis máxima tolerada de la terapia anti-SMAD7, o si el paciente con IBD experimenta un efecto adverso). En algunas modalidades, la primera dosis aumentada es de alrededor de 1.5-veces, alrededor de 2-veces, alrededor de 4-veces, alrededor de 8-veces, alrededor de 16-veces de la primera dosis inicial.

[00242] En algunas modalidades, si el paciente con IBD muestra una respuesta al tratamiento anti-SMAD7 o si la IBD se encuentra en remisión al final del primer periodo de tratamiento, el tratamiento anti-SMAD7 se termina y el paciente con IBD no hace transición al segundo periodo de tratamiento.

[00243] En algunas modalidades, si un paciente con IBD muestra una respuesta al tratamiento anti-SMAD7 o si el paciente con IBD se encuentra en remisión al final del primer periodo de tratamiento, y si, durante un periodo de observación posterior sin tratamiento, el paciente experimenta pérdida de la remisión o pérdida de alguna o toda la respuesta observada al final del primer periodo de tratamiento, el paciente hace transición al segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, si un paciente con IBD muestra una respuesta al tratamiento anti-SMAD7 o si el paciente con IBD se encuentra en remisión al final del primer periodo de tratamiento, y si, durante un periodo de observación posterior sin tratamiento, el paciente experimenta pérdida de la respuesta parcial (*por ejemplo,* a las 2 visitas consecutivas el paciente tiene una puntuación CADI > 150 y un incremento de la puntuación de CDAI >50 puntos de la puntuación de CDAI a cuando el paciente respondió primero durante el primer periodo de tratamiento), el paciente hace transición al segundo periodo de

tratamiento. En algunas modalidades, si un paciente con IBD recibe un tratamiento de corticosteroides antes de o durante el primer periodo de tratamiento y el paciente no puede aminorar los corticosteroides durante el periodo de observación posterior, el paciente hace transición al segundo periodo de tratamiento.

7.1.1.4 Segundo Periodo de tratamiento

[00244] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es entre alrededor de 1 semana y alrededor de 50 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 48 semanas, entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 46 semanas, entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 44 semanas, entre alrededor de 8 semanas y alrededor de 42 semanas, entre alrededor de 10 semanas y alrededor de 40 semanas, entre alrededor de 12 semanas y alrededor de 38 semanas, entre alrededor de 14 semanas y alrededor de 36 semanas, entre alrededor de 16 semanas y alrededor de 34 semanas, entre alrededor de 18 semanas y alrededor de 32 semanas, entre alrededor de 20 semanas y alrededor de 30 semanas, entre alrededor de 22 semana y alrededor de 28 semanas, entre alrededor de 22 semanas y alrededor de 26 semanas, o entre alrededor de 24 semanas y alrededor de 26 semanas.

[00245] En algunas modalidades, el segundo periodo de

tratamiento es alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 16 semanas, alrededor de 18 semanas, alrededor de 20 semanas, alrededor de 22 semanas, alrededor de 24 semanas, alrededor de 26 semanas, alrededor de 28 semanas, alrededor de 30 semanas, alrededor de 32 semanas, alrededor de 34 semanas, alrededor de 36 semanas, alrededor de 38 semanas, alrededor de 40 semanas, alrededor de 42 semanas, alrededor de 44 semanas, alrededor de 46 semanas, alrededor de 48 semanas, o alrededor de 50 semanas.

[00246] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es alrededor de 24 semanas.

[00247] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es entre alrededor de 1 semana y alrededor de 100 semanas, entre alrededor de 5 semanas y alrededor de 95 semanas, entre alrededor de 10 semanas y alrededor de 90 semanas, entre alrededor de 15 semanas y alrededor de 85 semanas, entre alrededor de 20 semanas y alrededor de 80 semanas, entre alrededor de 25 semanas y alrededor de 75 semanas, entre alrededor de 30 semanas y alrededor de 70 semanas, entre alrededor de 35 semanas y alrededor de 65 semanas, entre alrededor de 40 semanas y alrededor de 60 semanas, entre alrededor de 40 semanas y alrededor de 55

semanas, entre alrededor de 45 semanas y alrededor de 55 semanas, o entre alrededor de 50 semanas y alrededor de 55 semanas.

[00248] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es alrededor de 1 semana, alrededor de 5 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 15 semanas, alrededor de 20 semanas, alrededor de 25 semanas, alrededor de 30 semanas, alrededor de 35 semanas, alrededor de 40 semanas, alrededor de 45 semanas, alrededor de 50 semanas, alrededor de 55 semanas, alrededor de 60 semanas, alrededor de 65 semanas, alrededor de 70 semanas, alrededor de 75 semanas, alrededor de 80 semanas, alrededor de 85 semanas, alrededor de 90 semanas, alrededor de 95 semanas, o alrededor de 100 semanas.

[00249] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es alrededor de 52 semanas.

[00250] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es alrededor de 40 semanas.

[00251] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es alrededor de 44 semanas.

[00252] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es de al menos alrededor de 1 semana, al menos alrededor de 2 semanas, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor

de 3 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 12 meses, al menos alrededor de 18 meses, al menos alrededor de 24 meses, al menos alrededor de 30 meses, al menos alrededor de 3 años, al menos alrededor de 4 años, al menos alrededor de 5 años, al menos alrededor de 6 años, al menos alrededor de 7 años, al menos alrededor de 8 años, al menos alrededor de 9 años, o al menos alrededor de 10 años.

[00253] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento tiene una duración hasta que el paciente muestre toxicidad que limita la dosis o experimenta un evento adverso.

[00254] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento tiene una duración por la duración de una esperanza de vida restante del paciente.

[00255] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento tiene una duración de un periodo de tiempo indefinido, es decir, un periodo de tiempo que no se predetermina. En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento tiene una duración hasta que el paciente muestra una cierta respuesta al tratamiento o cumple con una meta clínica predeterminada específica, *por ejemplo,* como se determina por los resultados de colonoscopía o pruebas de ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores u otras pruebas, tal como los resultados reportados del paciente, o las

medidas de calidad de vida (*por ejemplo,* el logro o mantenimiento durante un tiempo específico de las puntuaciones CDAI < 150, SES-CD ≤ 2, PRO-2 < 8, o niveles de CRP < 1.0 mg/L, puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio ≤3 o ≤1.5 y/o una puntuación de dolor abdominal ≤1; TMS ≤2, PMS ≤2, MMS ≤2, ES = 1 ó 0, y similares).

[00256] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es entre alrededor de 1 semana y alrededor de 400 semanas, entre alrededor de 40 semanas y alrededor de 340 semanas, entre alrededor de 80 semanas y alrededor de 320 semanas, entre alrededor de 120 semanas y alrededor de 280 semanas, entre alrededor de 160 semanas y alrededor de 240 semanas, o entre alrededor de 180 semanas y alrededor de 200 semanas.

[00257] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento es alrededor de 196 semanas.

[00258] En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento tiene una duración hasta que el paciente que tiene IBD muestre una pérdida de respuesta al AON para SMAD7 (*por ejemplo,* aumento de la puntuación de SES-CD ≥ 50%, comparada a la puntuación de SES-CD al tiempo de la primera respuesta; aumento de la puntuación de CDAI ≥ 50 puntos comparada a la puntuación de CDAI al tiempo de la primera respuesta; aumento de la puntuación de PRO-2 ≥ 8 puntos

comparada a la puntuación al tiempo de la primera respuesta; aumento de la puntuación de la frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de ≥1 punto y/o una puntuación de dolor abdominal ≥1 punto comparada con la frecuencia de heces líquidas o blandas y/o la puntuación de dolor abdominal al tiempo de la primera respuesta).

7.1.1.5 Dosificación Durante el Segundo Periodo de Tratamiento

[00259] En los métodos proporcionados en la presente, durante el segundo periodo de tratamiento, el paciente con IBD se administra con una segunda dosis de una terapia anti-SMAD7 (*por ejemplo,* un AON para SMAD7).

[00260] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg y alrededor de 310 mg, entre alrededor de 50 mg y alrededor de 290 mg, entre alrededor de 70 mg y alrededor de 270 mg, entre alrededor de 70 mg y alrededor de 250 mg, entre alrededor de 90 mg y alrededor de 230 mg, entre alrededor de 110 mg y alrededor de 210 mg, o entre 130 mg y alrededor de 190 mg, o entre 150 mg y alrededor de 170 mg.

[00261] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg y alrededor de 620 mg, entre alrededor de 60 mg y alrededor de 580 mg, entre alrededor de 100 mg y alrededor de 540 mg, entre alrededor de

140 mg y alrededor de 500 mg, entre alrededor de 180 mg y alrededor de 460 mg, entre alrededor de 220 mg y alrededor de 420 mg, entre alrededor de 260 mg y alrededor de 380 mg, entre alrededor de 300 mg y alrededor de 340 mg.

[00262] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 5 mg y alrededor de 90 mg, entre alrededor de 10 mg y alrededor de 70 mg, o entre alrededor de 30 mg y alrededor de 50 mg.

[00263] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 20 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 220 mg, alrededor de 240 mg, alrededor de 260 mg, alrededor de 280 mg, o alrededor de 300 mg.

[00264] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 40 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 240 mg, alrededor de 280 mg, alrededor de 320 mg, alrededor de 360 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 440 mg, alrededor de 480 mg, alrededor de 520 mg, alrededor de 560 mg, alrededor de 600 mg o alrededor de 640 mg.

[00265] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 40 mg.

[00266] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 160 mg.

[00267] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 320 mg.

[00268] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg/día y alrededor de 310 mg/día, entre alrededor de 50 mg/día y alrededor de 290 mg/día, entre alrededor de 70 mg/día y alrededor de 270 mg/día, entre alrededor de 90 mg/día y alrededor de 250 mg/día, entre alrededor de 110 mg/día y alrededor de 230 mg/día, entre alrededor de 130 mg/día y alrededor de 190 mg/día, o entre alrededor de 150 mg/día y alrededor de 170 mg/día.

[00269] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg/día y alrededor de 620 mg/día, entre alrededor de 60 mg/día y alrededor de 580 mg/día, entre alrededor de 100 mg/día y alrededor de 540 mg/día, entre alrededor de 140 mg/día y alrededor de 500 mg/día, entre alrededor de 180 mg/día y alrededor de 480 mg/día, entre alrededor de 220 mg/día y alrededor de 420 mg/día, entre alrededor de 260 mg/día y alrededor de 380 mg/día o entre alrededor de 300 mg/día y alrededor de 340 mg/día.

[00270] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 5 mg/día y alrededor de 90

mg/día, entre alrededor de 10 mg/día y alrededor de 70 mg/día, o entre alrededor de 30 mg/día y alrededor de 50 mg/día.

[00271] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 20 mg/día, alrededor de 40 mg/día, alrededor de 60 mg/día, alrededor de 80 mg/día, alrededor de 100 mg/día, alrededor de 120 mg/día, alrededor de 140 mg/día, alrededor de 160 mg/día, alrededor de 180 mg/día, alrededor de 200 mg/día, alrededor de 220 mg/día, alrededor de 240 mg/día, alrededor de 260 mg/día, alrededor de 280 mg/día, alrededor de 300 mg/día, o alrededor de 320 mg/día.

[00272] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 40 mg/día, alrededor de 80 mg/día, alrededor de 120 mg/día, alrededor de 160 mg/día, alrededor de 200 mg/día, alrededor de 240 mg/día, alrededor de 280 mg/día, alrededor de 320 mg/día, alrededor de 360 mg/día, alrededor de 400 mg/día, alrededor de 440 mg/día, alrededor de 480 mg/día, alrededor de 520 mg/día, alrededor de 560 mg/día, alrededor de 600 mg/día, o alrededor de 640 mg/día.

[00273] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 40 mg/día.

[00274] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 160 mg/día.

[00275] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 320 mg/día.

[00276] En algunas modalidades, la primer y segunda dosis del AON para SMAD7 son la misma dosis. En algunas modalidades, la primer y segunda dosis del AON para SMAD7 son dosis diferentes.

[00277] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es más baja que la primera dosis del AON para SMAD7. En algunas modalidades, la segunda dosis es al menos alrededor de 20 mg, al menos alrededor de 40 mg, al menos alrededor de 60 mg, al menos alrededor de 80 mg, al menos alrededor de 100 mg, al menos alrededor de 120 mg, al menos alrededor de 140 mg, al menos alrededor de 160 mg, al menos alrededor de 180 mg, al menos alrededor de 200 mg, al menos alrededor de 220 mg, al menos alrededor de 240 mg, al menos alrededor de 260 mg, al menos alrededor de 280 mg, o al menos alrededor de 300 mg más baja que la primera dosis.

[00278] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es más baja que la primera dosis del AON para SMAD7. En algunas modalidades, la segunda dosis es al menos alrededor de 20 mg/día, al menos alrededor de 40 mg/día, al menos alrededor de 60 mg/día, al menos alrededor de 80 mg/día, al menos alrededor de 100 mg/día, al menos alrededor de 120 mg/día, al menos alrededor de 140 mg/día, al menos alrededor de 160 mg/día, al menos alrededor de 180 mg/día, al menos alrededor de 200 mg/día, al menos alrededor de 220 mg/día, al menos alrededor de 240 mg/día, al menos alrededor

de 260 mg/día, al menos alrededor de 280 mg/día, o al menos alrededor de 300 mg/día más baja que la primera dosis.

[00279] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es más alta que la primera dosis del AON para SMAD7. En algunas modalidades, la segunda dosis es al menos alrededor de 20 mg, al menos alrededor de 40 mg, al menos alrededor de 60 mg, al menos alrededor de 80 mg, al menos alrededor de 100 mg, al menos alrededor de 120 mg, al menos alrededor de 140 mg, al menos alrededor de 160 mg, al menos alrededor de 180 mg, al menos alrededor de 200 mg, al menos alrededor de 220 mg, al menos alrededor de 240 mg, al menos alrededor de 260 mg, al menos alrededor de 280 mg, o al menos alrededor de 300 mg más alta que la primera dosis.

[00280] En algunas modalidades, la segunda dosis del AON para SMAD7 es más alta que la primera dosis del AON para SMAD7. En algunas modalidades, la segunda dosis es al menos alrededor de 20 mg/día, al menos alrededor de 40 mg/día, al menos alrededor de 60 mg/día, al menos alrededor de 80 mg/día, al menos alrededor de 100 mg/día, al menos alrededor de 120 mg/día, al menos alrededor de 140 mg/día, al menos alrededor de 160 mg/día, al menos alrededor de 180 mg/día, al menos alrededor de 200 mg/día, al menos alrededor de 220 mg/día, al menos alrededor de 240 mg/día, al menos alrededor de 260 mg/día, al menos alrededor de 280 mg/día, o al menos alrededor de 300 mg/día más alta que la primera dosis.

[00281] En algunas modalidades, la primer y segunda dosis del AON para SMAD7 son la misma. En algunas modalidades, la primera y segunda dosis son de al menos alrededor de 20 mg, al menos alrededor de 40 mg, al menos alrededor de 60 mg, al menos alrededor de 80 mg, al menos alrededor de 100 mg, al menos alrededor de 120 mg, al menos alrededor de 140 mg, al menos alrededor de 160 mg, al menos alrededor de 180 mg, al menos alrededor de 200 mg, al menos alrededor de 220 mg, al menos alrededor de 240 mg, al menos alrededor de 260 mg, al menos alrededor de 280 mg, al menos alrededor de 300 mg, o al menos alrededor de 320 mg.

[00282] En algunas modalidades, la primera y segunda dosis del AON para SMAD7 son la misma. En algunas modalidades, la primera y segunda dosis son de al menos alrededor de 20 mg/día, al menos alrededor de 40 mg/día, al menos alrededor de 60 mg/día, al menos alrededor de 80 mg/día, al menos alrededor de 100 mg/día, al menos alrededor de 120 mg/día, al menos alrededor de 140 mg/día, al menos alrededor de 160 mg/día, al menos alrededor de 180 mg/día, al menos alrededor de 200 mg/día, al menos alrededor de 220 mg/día, al menos alrededor de 240 mg/día, al menos alrededor de 260 mg/día, al menos alrededor de 280 mg/día, al menos alrededor de 300 mg/día, o al menos alrededor de 320 mg/día.

7.1.1.6 Final del Segundo Período de Tratamiento

[00283] El segundo periodo de tratamiento puede terminar en un programa dependiente del tiempo, o en un programa que depende de la respuesta clínica de un paciente con IBD a una terapia anti-SMAD7. Por ejemplo, puede predeterminarse la duración del segundo periodo de tratamiento. Un segundo periodo de tratamiento de duración predeterminada puede terminar en el tiempo predeterminado, independientemente de si el paciente con IBD, responde a la terapia anti-SMAD7 o si el paciente con IBD muestra una pérdida parcial o completa de la respuesta en ese punto de tiempo predeterminado o en cualquier punto de tiempo durante el segundo periodo de tratamiento.

[00284] En algunas modalidades, si el paciente con IBD muestra una pérdida parcial o total de la respuesta a la terapia anti-SMAD7 (*por ejemplo,* AON para SMAD7) durante el segundo periodo de tratamiento, el paciente sale del segundo periodo de tratamiento y entra nuevamente el primer periodo de tratamiento. Véase, *por ejemplo,* la Sección 7.2.3. Un paciente que entra nuevamente el primer periodo de tratamiento puede administrarse con un primera dosis utilizada previamente de la terapia anti-SMAD7, o con una dosis aumentada de la terapia anti-SMAD7.

[00285] En algunas modalidades, el paciente con IBD sale del segundo periodo de tratamiento si el paciente muestra un aumento de SES-CD ≥ 50% ó ≥ 75%, comparado con el SES-CD del

paciente con IBD al tiempo de la primera respuesta; si el paciente muestra un aumento de la puntuación de CDAI ≥ 50 puntos comparada con la puntuación de CDAI al tiempo de la primera respuesta, si el paciente muestra un aumento de la puntuación de PRO-2 de ≥ 8 puntos comparada con la puntuación al tiempo de la primera respuesta, si el paciente muestra un aumento de puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de ≥1 punto y/o de una puntuación de dolor abdominal de ≥1 punto comparada con la frecuencia de heces líquidas o blandas y/o la puntuación de dolor abdominal al tiempo de la primera respuesta; si el paciente muestra aumento de ≥30% o ≥ 3 puntos de TMS del valor de referencia; si el paciente muestra un aumento de ≥25% o ≥ 2 puntos de PMS del valor de referencia; si el paciente muestra aumento de ≥25% o ≥ 2 puntos de MMS del valor de referencia, o si el paciente muestra un aumento de ≥ 1 punto de ES del valor de referencia.

[00286] En algunas modalidades, se termina el tratamiento anti-SMAD7 si el paciente con IBD muestra una respuesta al tratamiento anti-SMAD7 o si la IBD se encuentra en remisión al final del segundo periodo de tratamiento.

7.1.1.7 Transición al Tercer Periodo del Tratamiento

[00287] En los métodos para tratar la IBD proporcionados en

la presente, un paciente con IBD puede hacer transición opcionalmente a un tercer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición al tercer periodo de tratamiento al final de un primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición al tercer periodo de tratamiento al final de un segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición al tercer periodo de tratamiento en un punto de tiempo durante un primer y/o un segundo tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición al tercer periodo de tratamiento al final de o un punto de tiempo durante un periodo de observación. En algunas modalidades, el periodo de observación se presenta entre un primer y un segundo periodo de tiempo. En algunas modalidades, al periodo de observación sigue un segundo periodo de tiempo. En algunas modalidades, el paciente con IBD no hace transición a un tercer periodo de tratamiento.

[00288] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición directamente de un primer o segundo periodo de tratamiento al tercer periodo de tratamiento, es decir, sin un periodo intermedio, tal como un periodo de observación. En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición del primer o segundo periodo de tratamiento al tercer periodo de tratamiento a través de un periodo intermedio, tal como un periodo de observación.

[00289] En algunas modalidades, la transición al tercer periodo de tiempo se puede presentar basada en un programa dependiente del tiempo, *por ejemplo,* sin considerar la respuesta del paciente con IBD a la terapia anti-SMAD7. Por ejemplo, en algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento puede tener una duración predeterminada (*por ejemplo,* de 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, o 52 semanas) y al final del segundo periodo de tratamiento el paciente con IBD hace transición del segundo periodo de tratamiento al tercer periodo de tratamiento, independientemente de cualquier resultado del monitoreo de la actividad de la terapia anti-SMAD7 durante el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* independientemente de la observación de cualquier respuesta del paciente con IBD a la terapia anti-SMAD7).

[00290] En algunas modalidades, un paciente con IBD hace transición del segundo periodo de tratamiento al tercer periodo de tratamiento si el paciente con IBD muestra una respuesta clínica a la terapia anti-SMAD7 (*por ejemplo,* un AON para SMAD7), o si el paciente con IBD entra en remisión, en uno o más puntos de tiempo durante el segundo periodo de tratamiento o al final del segundo periodo de tratamiento. Véase, *por ejemplo, la* Sección 7.2.1, la Sección 7.2.2, la Sección 7.6 y la Sección 7.7. La remisión o respuesta clínica del paciente con IBD puede analizarse, *por ejemplo,* basado en

un resultado endoscópico, un parámetro de actividad clínica, un parámetro de seguridad o tolerabilidad, un biomarcador de inflamación intestinal o daño de tejido, una puntuación histológica, la expresión de un biomarcador en una biopsia de mucosa intestinal. Véase, *por ejemplo,* la Sección 7.2.

[00291] El Régimen de Tratamiento, *por ejemplo,* durante el primer, segundo y/o tercer periodo de tratamiento puede ajustarse dependiendo de la fuerza de la respuesta clínica en el paciente con IBD (*por ejemplo,* dependiendo de la disminución de CDAI del valor de referencia del paciente con IBD), o dependiendo del punto de tiempo en el cual el paciente muestra una respuesta clínica. Por ejemplo, si la respuesta clínica de un paciente con IBD es más fuerte al final del periodo de tratamiento anterior (*por ejemplo,* el primero o segundo), mayor es la dosis de la terapia anti-SMAD7 que puede reducirse durante el tercer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, si el paciente con IBD muestra una respuesta a la terapia anti-SMAD7 antes del final del periodo de tratamiento anterior (primero o segundo), el paciente puede hacer transición al tercer tratamiento tan pronto como el paciente con IBD muestre la respuesta. Véase, *por ejemplo,* la Sección 7.7.

[00292] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición al tercer periodo de tratamiento, si el paciente muestra una disminución de la puntuación de SES-CD del valor

de referencia ≥ 25% o ≥ 50%, una disminución de puntuación de CDAI del valor de referencia ≥ 100 puntos, una disminución de la puntuación de PRO-2 del valor de referencia ≥ 8 puntos, una disminución de puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de ≥1 punto y/o de una puntuación de dolor abdominal de ≥1 punto comparada con la frecuencia de heces líquidas o blandas y/o la puntuación de dolor abdominal con el valor de referencia, un aumento ≥ 3 puntos o ≥30% en TMS del valor de referencia, un aumento ≥ 2 puntos o ≥25% en PMS del valor de referencia, un aumento ≥ 2 o ≥25% puntos en MMS del valor de referencia, o un aumento ≥ 1 punto en ES del valor de referencia.

[00293] En algunas modalidades, SES-CD, CDAI, PRO-2, la puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias, la puntuación de dolor abdominal, MMS, PMS, TMS o el valor de referencia ES son las correspondientes SES-CD, CDAI puntuaciones de, puntuación de PRO-2, puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias, puntuación de dolor abdominal, MMS, PMS, TMS o el valor de referencia ES en un punto de tiempo durante semana 0 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, SES-CD, CDAI, PRO-2, puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias, puntuación de dolor abdominal, MMS, PMS, TMS o el valor de referencia ES son las correspondientes SES-CD, CDAI, PRO-2, puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias,

puntuación de dolor abdominal, MMS, PMS, TMS o puntuación ES en un punto de tiempo inmediatamente antes de la primera administración de la terapia anti-SMAD7.

[00294] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición al tercer periodo de tratamiento, si el paciente muestra una puntuación de SES-CD ≤2, una puntuación de CDAI <150, una puntuación de PRO-2 ≤ 8, una frecuencia de heces líquidas o blandas diaria ≤ 3 o ≤ 1.5 y/o una puntuación de dolor abdominal ≤ 1; TMS ≤2, PMS ≤2, MMS ≤2, o ES = 1 ó 0.

[00295] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento, si el paciente muestra una disminución de puntuación TMS del valor de referencia ≥ 30% y ≥ 3 puntos, junto con una disminución de puntuación RBS ≥ 1 o RBS absoluto ≤ 1; una disminución de subpuntuación endoscópica del valor de referencia ≥ 1; una disminución de puntuación PMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos, junto con una disminución de puntuación RBS ≥ 1 o un RBS absoluto ≤ 1; una disminución de puntuación MMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos, junto con una reducción en puntuación RBS de ≥ 1 o un RBS absoluto ≤ 1.

[00296] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición del primer periodo de tratamiento al segundo periodo de tratamiento, si el paciente muestra una puntuación TMS ≤ 2 puntos con subpuntuación no individual > 1; un

subpuntuación endoscópica = 0; una puntuación PMS ≤ 2 puntos con subpuntuación no individual > 1; una puntuación MMS ≤ 2 puntos con subpuntuación no individual > 1.

[00297] En algunas modalidades, la puntuación TMS, puntuación PMS, puntuación MMS, puntuación RBS, o el valor de referencia de puntuación endoscópica es la correspondiente puntuación TMS, puntuación PMS, puntuación MMS, puntuación RBS, o puntuación endoscópica en un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, la puntuación TMS, puntuación PMS, puntuación MMS, puntuación RBS, o el valor de referencia de puntuación endoscópica es la correspondiente puntuación TMS, puntuación PMS, puntuación MMS, puntuación RBS, o puntuación endoscópica en un punto de tiempo inmediatamente antes del primer administración de la terapia anti-SMAD7.

[00298] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición al tercer periodo de tratamiento si el nivel de un biomarcador, tal como, *por ejemplo,* SMAD7, fosforilación de SMAD3, HLA-DR, CD4, CD8, CRP, FCP, TNFα, IFN-γ, IL8, IL-12, IL17A o IL6 o similares, en una muestra del paciente que tiene IBD disminuye al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90% del valor de referencia (*por ejemplo,* niveles de biomarcador respectivos al puntos de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento).

[00299] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición al tercer periodo de tratamiento si el nivel de un biomarcador, tal como, *por ejemplo,* SMAD7, fosforilación de SMAD3, HLA-DR, CD4, CD8, CRP, FCP, TNFα, IFN-γ IL8, IL-12, IL17A o nivel de IL6, o similares, en una muestra del paciente que tiene IBD se encuentra dentro de un margen de desviación estándar (SD) de 2σ, 3σ, 5σ, 6σ, o 10σ del promedio, mediana, o nivel medio del biomarcador en un grupo control sano.

[00300] En algunas modalidades, el paciente con IBD hace transición al tercer periodo de tratamiento si el paciente muestra sanación de la mucosa, como se indica, *por ejemplo,* por la ausencia de una ulceración de la mucosa intestinal.

[00301] En algunas modalidades, si el paciente con IBD al final del segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* durante la semana 12, semana 24, semana 36, semana 48, o semana 52) no muestra una respuesta a la terapia anti-SMAD7, el paciente con IBD no hace transición del segundo periodo de tratamiento al tercer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD que no responde repite el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD que no responde repite el segundo periodo de tratamiento y se administra con una segunda dosis aumentada de la terapia anti-SMAD7. En algunas modalidades, el tratamiento del paciente con IBD se termina (*por ejemplo,* si

el paciente con IBD ya se ha tratado con la dosis máxima tolerada de la terapia anti-SMAD7, o si el paciente con IBD experimenta un efecto adverso).

[00302] En algunas modalidades, si el paciente con IBD muestra una respuesta al tratamiento anti-SMAD7 o si la IBD se encuentra en remisión al final del primer o segundo periodo de tratamiento, se termina el tratamiento anti-SMAD7 y el paciente con IBD no hace transición al tercer periodo de tratamiento.

[00303] En algunas modalidades, si un paciente con IBD no muestra una mejoría clínica (*por ejemplo,* el paciente no tiene una CDAI < 180 y una reducción de ≥ 70 puntos en la puntuación de CDAI al compararla con el valor de referencia) en cualquier punto de tiempo durante el segundo periodo de tratamiento, el paciente con IBD hace transición del segundo periodo de tratamiento al tercer periodo de tratamiento.

7.1.1.8 Tercer Periodo de Tratamiento

[00304] En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento es entre alrededor de 1 semana y alrededor de 8 años, entre alrededor de 12 semanas y alrededor de 7 años, entre alrededor de 24 semanas y alrededor de 6 años, entre alrededor de 36 semanas y alrededor de 5 años, o entre alrededor de 52 semanas y alrededor de 4 años (es decir, alrededor de 208 semanas).

[00305] En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento es alrededor de 1 semana, alrededor de 12 semanas, alrededor de 24 semanas, alrededor de 36 semanas, alrededor de 52 semanas, alrededor de 1.5 años, alrededor de 2 años, alrededor de 2.5 años, alrededor de 3 años, alrededor de 3.5 años, alrededor de 4 años (es decir, alrededor de 208 semanas), alrededor de 5 años, alrededor de 6 años, alrededor de 7 año semanas, o alrededor de 8 años.

[00306] En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento es de alrededor de 26 semanas, alrededor de 52 semanas, alrededor de 78 semanas, alrededor de 104 semanas, alrededor de 130 semanas, alrededor de 156 semanas, alrededor de 182 semanas, alrededor de 196 semanas, alrededor de 208 semanas, o alrededor de 312 semanas.

[00307] En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento es al menos alrededor de 1 semana, al menos alrededor de 2 semanas, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 52 semanas, al menos alrededor de 56 semanas, al menos alrededor de 60 semanas, al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 12 meses, al menos alrededor de 18 meses, al menos alrededor de 24 meses, al menos alrededor de 36 meses, al menos 48 meses, al menos 60 meses, o al menos 72

meses.

[00308] En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento es alrededor de 208 semanas.

[00309] En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento es alrededor de 196 semanas.

[00309] En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento es entre alrededor de 1 semana y alrededor de 460 semana, entre alrededor de 40 semanas y alrededor de 420 semanas, entre alrededor de 80 semanas y alrededor de 380 semanas, entre alrededor de 120 semanas y alrededor de 340 semanas, entre alrededor de 160 semanas y alrededor de 300 semanas, y entre alrededor de 180 semanas y alrededor de 260 semanas.

[00311] En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento tiene una duración hasta que el paciente con IBD muestra una respuesta a un AON para SMAD7 (*por ejemplo,* disminución de la puntuación de SES-CD del valor de referencia ≥ 25% o ≥ 50%; disminución de la puntuación de CDAI del valor de referencia ≥ 100 puntos; disminución de la puntuación del valor de referencia ≥ 8 puntos; disminución de la puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias promedio del valor de referencia de ≥1 punto y/o disminución de la puntuación de dolor abdominal ≥ 1 punto) o hasta que el paciente que tiene IBD experimente remisión (*por ejemplo,* puntuación de SES-CD ≤2; puntuación de CDAI <150;

puntuación de PRO-2 ≤ 8; puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias de promedio ≤ 1.5 y/o puntuación de dolor abdominal ≤ 1. puntuación TMS ≤ 2; ES = 0; PMS ≤ 2 puntos; MMS ≤ 2).

[00312] En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento tiene una duración hasta que el paciente muestra toxicidad que limita la dosis o experimenta un evento adverso.

[00313] En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento tiene una duración hasta el final de la esperanza de vida restante del paciente.

[00314] En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento tiene una duración de un periodo indefinido de tiempo, es decir, un periodo de tiempo que no se predetermina. En algunas modalidades, el tercer periodo de tratamiento tiene una duración hasta que el paciente muestra una ciertas respuesta al tratamiento o cumple con una meta clínica predeterminada específica, *por ejemplo,* como se determina por los resultados de colonoscopía o pruebas de ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores u otras pruebas, tal como los resultados reportados del paciente, o las medidas de calidad de vida (*por ejemplo,* el logro o mantenimiento durante un tiempo específico de las puntuaciones CDAI < 150, SES-CD ≤ 2, PRO-2 < 8, o niveles de CRP < 1.0 mg/L, frecuencia de heces líquidas o blandas

diarias de promedio ≤3 o ≤1.5 y/o una puntuación de dolor abdominal ≤1; TMS ≤2, PMS ≤2, MMS ≤2, ES = 1 ó 0, y similares).

7.1.1.9 Dosis Durante el Tercer Periodo de Tratamiento

[00315] En los métodos proporcionados en la presente, durante el tercer periodo de tratamiento, se administra al paciente con IBD una tercera dosis de una terapia anti-SMAD7 (*por ejemplo,* un AON para SMAD7).

[00316] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg y alrededor de 310 mg, entre alrededor de 50 mg y alrededor de 290 mg, entre alrededor de 70 mg y alrededor de 270 mg, entre alrededor de 70 mg y alrededor de 250 mg, entre alrededor de 90 mg y alrededor de 230 mg, entre alrededor de 110 mg y alrededor de 210 mg, o entre 130 mg y alrededor de 190 mg, o entre 150 mg y alrededor de 170 mg.

[00317] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg y alrededor de 620 mg, entre alrededor de 60 mg y alrededor de 580 mg, entre alrededor de 100 mg y alrededor de 540 mg, entre alrededor de 140 mg y alrededor de 500 mg, entre alrededor de 180 mg y alrededor de 460 mg, entre alrededor de 220 mg y alrededor de 420 mg, o entre 260 mg y alrededor de 380 mg, o entre 300 mg

y alrededor de 340 mg.

[00318] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 5 mg y alrededor de 90 mg, entre alrededor de 10 mg y alrededor de 70 mg, o entre alrededor de 30 mg y alrededor de 50 mg.

[00319] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 20 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 220 mg, alrededor de 240 mg, alrededor de 260 mg, alrededor de 280 mg, o alrededor de 300 mg.

[00320] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 40 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 240 mg, alrededor de 280 mg, alrededor de 320 mg, alrededor de 360 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 440 mg, alrededor de 480 mg, alrededor de 520 mg, alrededor de 560 mg, alrededor de 600 mg o alrededor de 640 mg.

[00321] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 40 mg.

[00322] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 80 mg.

[00323] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON

para SMAD7 es alrededor de 160 mg.

[00324] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 320 mg.

[00325] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg/día y alrededor de 310 mg/día, entre alrededor de 50 mg/día y alrededor de 290 mg/día, entre alrededor de 70 mg/día y alrededor de 270 mg/día, entre alrededor de 90 mg/día y alrededor de 250 mg/día, entre alrededor de 110 mg/día y alrededor de 230 mg/día, entre alrededor de 130 mg/día y alrededor de 190 mg/día, o entre alrededor de 150 mg/día y alrededor de 170 mg/día.

[00326] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 30 mg/día y alrededor de 620 mg/día, entre alrededor de 60 mg/día y alrededor de 580 mg/día, entre alrededor de 100 mg/día y alrededor de 540 mg/día, entre alrededor de 140 mg/día y alrededor de 500 mg/día, entre alrededor de 180 mg/día y alrededor de 460 mg/día, entre alrededor de 220 mg/día y alrededor de 420 mg/día o entre alrededor de 260 mg/día y alrededor de 380 mg/día, o entre alrededor de 300 mg/día y alrededor de 340 mg/día.

[00327] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es entre alrededor de 5 mg/día y alrededor de 90 mg/día, entre alrededor de 10 mg/día y alrededor de 70

mg/día, o entre alrededor de 30 mg/día y alrededor de 50 mg/día.

[00328] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 20 mg/día, alrededor de 40 mg/día, alrededor de 60 mg/día, alrededor de 80 mg/día, alrededor de 100 mg/día, alrededor de 120 mg/día, alrededor de 140 mg/día, alrededor de 160 mg/día, alrededor de 180 mg/día, alrededor de 200 mg/día, alrededor de 220 mg/día, alrededor de 240 mg/día, alrededor de 260 mg/día, alrededor de 280 mg/día, alrededor de 300 mg/día, o alrededor de 320 mg/día.

[00329] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 40 mg/día, alrededor de 80 mg/día, alrededor de 120 mg/día, alrededor de 160 mg/día, alrededor de 200 mg/día, alrededor de 240 mg/día, alrededor de 280 mg/día, alrededor de 320 mg/día, alrededor de 360 mg/día, alrededor de 400 mg/día, alrededor de 440 mg/día, alrededor de 480 mg/día, alrededor de 520 mg/día, alrededor de 560 mg/día, alrededor de 600 mg/día, o alrededor de 640 mg/día.

[00330] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 40 mg/día.

[00331] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 80 mg/día.

[00332] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON para SMAD7 es alrededor de 160 mg/día.

[00333] En algunas modalidades, la tercera dosis del AON

para SMAD7 es alrededor de 320 mg/día.

[00334] En algunas modalidades, la primera, segunda y tercera (opcional) dosis son las mismas dosis (por ejemplo, la primera dosis es la misma como la segunda dosis.). En algunas modalidades, una de la primera, segunda y tercera dosis es diferente de al menos una de las otras dos dosis (por ejemplo, la primera dosis es diferente de la segunda dosis). En algunas modalidades, cada una de la primera, segunda y tercera dosis es diferente de cada una de las otras dos dosis.

7.1.1.10 Periodos de Tiempo Adicionales

[00335] En algunas modalidades, los métodos proporcionado en la presente además comprenden un periodo de selección inicial antes del primer periodo de tratamiento, *por ejemplo,* para evaluar o monitorear la severidad de la enfermedad de IBD o para disminuir o descontinuar un tratamiento adicional para IBD antes de la primera administración de la terapia anti-SMAD7 (por ejemplo, un AON para SMAD7)

[00336] En algunas modalidades, no AON para SMAD7 se administra durante el periodo de selección.

[00337] En algunas modalidades, el periodo de selección es entre alrededor de 1 semana y alrededor de 10 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 9 semanas, entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 8 semanas, entre

alrededor de 4 semanas y alrededor de 7 semanas, o entre semanas y alrededor de 6 semanas. En algunas modalidades, el periodo de selección es alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas o alrededor de 10 semanas. En algunas modalidades, el periodo de selección es alrededor de 5 semanas.

[00338] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente además comprenden un periodo de observación entre el primer y el segundo periodo de tratamiento, *por ejemplo,* para monitorear la respuesta del paciente con IBD a la terapia anti-SMAD7 (por ejemplo, AON para SMAD7) después del primer periodo de tratamiento.

[00339] En algunas modalidades, los métodos proporcionado en la presente además comprenden un periodo de observación entre el segundo y el tercer periodo de tratamiento, *por ejemplo,* para monitorear la respuesta del paciente con IBD a la terapia anti-SMAD7 (por ejemplo, AON para SMAD7) después del segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, no se administra AON para SMAD7 al paciente que tiene IBD durante el periodo de observación.

[00340] En algunas modalidades, el periodo de observación es entre alrededor de 1 semana y alrededor de 100 semanas, entre alrededor de 10 semanas y alrededor de 90 semanas,

entre alrededor de 20 semanas y alrededor de 80 semanas, entre alrededor de 30 semanas y alrededor de 70 semanas, entre alrededor de 40 semanas y alrededor de 60 semanas. En algunas modalidades, el periodo de observación es hasta alrededor de 10 semanas, hasta alrededor de 20 semanas, hasta alrededor de 30 semanas, hasta alrededor de 40 semanas, hasta alrededor de 50 semanas, hasta alrededor de 60 semanas, hasta alrededor de 70 semanas, hasta alrededor de 80 semanas, hasta alrededor de 90 semanas o hasta alrededor de 100 semanas. En algunas modalidades, el periodo de observación es hasta alrededor de 52 semanas.

[00341] En alguna modalidad, la disminución de un tratamiento adicional para IBD (es decir, un tratamiento para IBD que ya está en práctica antes del inicio del primer y/o segundo periodo de tratamiento) se presenta durante al menos la primera semana, al menos la segunda semana, al menos la tercera semana, al menos la cuarta semana, al menos la cuarta semana, al menos la quinta semana, al menos la sexta semana, al menos la séptima semana, al menos la octava semana, al menos la novena semana, o al menos la décima semana del periodo de observación.

[00342] En algunas modalidades, los métodos proporcionado en la presente además comprenden un periodo de seguimiento después del segundo periodo de tratamiento, *por ejemplo,* para monitorear la respuesta del paciente con IBD a la terapia

anti-SMAD7 (por ejemplo, AON para SMAD7) después del final del segundo periodo de tratamiento.

[00343] En algunas modalidades, los métodos proporcionado en la presente además comprenden un periodo de seguimiento después del tercer periodo de tratamiento, *por ejemplo*, para monitorear la respuesta del paciente con IBD a la terapia anti-SMAD7 (por ejemplo, AON para SMAD7) después del final del tercer periodo de tratamiento.

[00344] En algunas modalidades, no se administra AON para SMAD7 al paciente que tiene IBD durante el periodo de seguimiento.

[00345] En algunas modalidades, el periodo de seguimiento es entre alrededor de 1 semana y alrededor de 10 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 9 semanas, entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 8 semanas, o entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 7 semanas. En algunas modalidades, el periodo de selección es hasta alrededor de 1 semana, hasta alrededor de 2 semanas, hasta alrededor de 3 semanas, hasta alrededor de 4 semanas, hasta alrededor de 5 semanas, hasta alrededor de 6 semanas, hasta alrededor de 7 semanas, hasta alrededor de 8 semanas, hasta alrededor de 9 semanas, hasta alrededor de 10 semanas, hasta alrededor de 3 meses, hasta alrededor de 6 meses, hasta alrededor de 9 meses, hasta alrededor de 12 meses, hasta alrededor de 18 meses, hasta alrededor de 24 meses, hasta alrededor de 30

meses, hasta alrededor de 36 meses, hasta alrededor de 42 meses, hasta alrededor de 48 meses, hasta alrededor de 54 meses, o hasta alrededor de 60 meses. En algunas modalidades, el periodo de seguimiento es hasta alrededor de 4 semanas.

[00346] En algunas modalidades, los métodos proporcionado en la presente no comprenden un periodo de tiempo adicional. En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente se componen de un primer, segundo y, opcionalmente, un tercer periodo de tratamiento.

7.1.2 Programas de dosificación alternados

[00347] El AON para SMAD7 puede administrarse continuamente (por ejemplo, una vez al día durante 12 semanas) o en un programa de dosificación alternada (por ejemplo, una vez al día durante las semanas 0-4, ningún tratamiento durante las semanas 5-8, una vez al día durante las semanas 9-12) durante el primer, segundo y/o tercer periodo de tratamiento. Las administraciones continuas pueden ser en la misma dosis o en diferentes dosis (por ejemplo, aumentando o disminuyendo la dosis con el tiempo). En programas de dosificación alternados, los periodos de tratamiento de fármacos pueden alternarse con periodo de tratamientos sin fármacos o tratamiento con placebo (periodos de descanso de fármaco), o pueden alterarse periodos de tratamientos con dos o más dosis diferentes.

[00348] En el programa de dosificación alternada descrito en la presente, dos o más periodos pueden alternarse. En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada puede tener un primer periodo alternado y un segundo periodo alternado. En algunas modalidades, el primer periodo alternado es un periodo de tratamiento de fármaco (por ejemplo, AON para SMAD7) y el segundo periodo alternado es un periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo. En algunas modalidades, el primer periodo alternado es un periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo y el segundo periodo alternado es un periodo de tratamiento con fármaco (por ejemplo, AON para SMAD7). Los dos o más periodos alternados en un programa de dosificación alternada puede tener la misma duración, o los periodos alternados cada uno puede diferir individualmente en duración. Por ejemplo, un primer periodo alternado puede ser más largo o más corto que un segundo periodo alternado.

[00349] Los periodos alternados puede tener una duración que varía de días, a semanas, a meses, a años. En algunas modalidades, los periodos alternados cada uno puede tener individualmente entre 1 semana y 7 semanas, entre 2 semanas y 6 semanas, o entre 3 semanas y 5 semanas. En algunas modalidades, los periodos alternados cada uno puede tener individualmente entre 1 semana y 15 semanas, entre 2 semanas y 14 semanas, entre 3 semanas y 13 semanas, entre 4 semanas y

12 semanas, entre 5 semanas y 11 semanas, entre 6 semanas y 10 semanas, o entre 7 semanas y 9 semanas. En algunas modalidades, un periodo alternado puede tener 4 semanas. En algunas modalidades, un periodo alternado puede tener 8 semanas. En algunas modalidades, un periodo alternado puede tener al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, o al menos 12 meses.

[00350] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comienza con un periodo de tratamiento de fármaco que es seguido después por un periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo. En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada, *por ejemplo,* durante un segundo o tercer periodo de tratamiento, comienza con un periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo que es seguido después por un periodo de tratamiento de fármaco.

[00351] En algunas modalidades, en un programa de dosificación alternada, el periodo de tratamiento de AON para SMAD7 se presenta en primer lugar (por ejemplo, durante un primer periodo alternado) y el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo se presenta en segundo lugar (por ejemplo, durante un segundo periodo alternado). En algunas modalidades, en el programa de dosificación alternada, el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo se

presenta en primer lugar (por ejemplo, durante un primer periodo alternado) y el periodo de tratamiento de AON para SMAD7 se presenta en segundo lugar (por ejemplo, durante un segundo periodo alternado).

[00352] En algunas modalidades, el periodo de tratamiento con fármaco y los periodos sin tratamiento o de tratamiento con placebo son de la misma duración (por ejemplo, 4 semanas cada uno). En algunas modalidades, el periodo de tratamiento con fármaco y el periodo sin tratamiento son de diferentes duraciones (por ejemplo, periodo de tratamiento con fármaco de 2 semanas, seguido por un periodo sin tratamiento de 4 semanas). En algunas modalidades, el periodo de tratamiento con fármaco es más largo que el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo. En algunas modalidades, el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo es más largo que el periodo de tratamiento con fármaco.

[00353] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra continuamente durante el primer periodo de tratamiento y durante el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra continuamente durante el primer periodo de tratamiento y se administra en un programa de dosificación alternada durante el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra en un programa de dosificación alternada durante el primer periodo de tratamiento y se

administra continuamente durante el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra en un programa de dosificación alternada durante el primer periodo de tratamiento y durante el segundo periodo de tratamiento.

[00354] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra continuamente durante el primer, segundo y tercer (opcional) periodos de tratamiento. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra continuamente durante el primer y tercer (opcional) periodo de tratamiento y se administra en un programa de dosificación alternada durante el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra continuamente durante el primer y segundo periodo de tratamientos y se administra en un programa de dosificación alternada durante el tercer (opcional) periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra continuamente durante el segundo y tercer (opcional) periodos de tratamiento y se administra en un programa de dosificación alternada durante el primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra continuamente durante el primer periodo de tratamiento y se administra en un programa de dosificación alternada durante el segundo y tercer (opcional) periodos de tratamiento. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra continuamente durante el segundo periodo de

tratamiento y se administra en un programa de dosificación alternada durante el primer y tercer (opcional) periodos de tratamiento. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra continuamente durante el tercer (opcional) periodo de tratamiento y se administra en un programa de dosificación alternada durante el primer y segundo periodos de tratamiento. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra en un programa de dosificación alternada durante el primer, segundo y tercer (opcional) periodos de tratamiento.

[00355] En algunas modalidades, administrar continuamente el AON para SMAD7 comprende administrar el AON para SMAD7 diariamente (por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, y similares), semanalmente, cada dos semanas o mensualmente, *por ejemplo,* durante el primer, segundo y/o tercer periodo de tratamiento.

[00356] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende a) administrar el AON para SMAD7 durante un periodo de administración de fármaco; b) administrar sin AON para SMAD7 o administrar un placebo durante un periodo de descanso del fármaco; y repetir a) y, opcionalmente, b) una o más veces.

[00357] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada, *por ejemplo,* durante un segundo o tercer periodo de tratamiento, comprende a) administrar sin AON para SMAD7 o

administrar un placebo durante un periodo de descanso del fármaco; b) administrar el AON para SMAD7 durante un periodo de administración de fármaco; y repetir a) y, opcionalmente, b) una o más veces.

[00358] En algunas modalidades, un periodo de administración de fármaco para su uso con el régimen de tratamiento proporcionado en la presente puede estar entre alrededor de 1 semana y alrededor de 7 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas, o entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 5 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tratamiento con fármaco para su uso con el régimen de tratamiento proporcionado en la presente puede ser entre alrededor de 1 semana y alrededor de 15 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 14 semanas, entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 13 semanas, entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas, entre alrededor de 5 semanas y alrededor de 11 semanas, entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 10 semanas, o entre alrededor de 7 semanas y alrededor de 9 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tratamiento con fármaco para su uso con el régimen de tratamiento proporcionado en la presente puede ser alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de

9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, o alrededor de 15 semanas.

[00359] En algunas modalidades, el periodo de administración de fármaco es hasta 1 mes, hasta 2 meses, hasta 3 meses, hasta 4 meses, hasta 5 meses, hasta 6 meses, hasta 7 meses, hasta 8 meses, hasta 9 meses, hasta 10 meses, hasta 11 meses, o hasta 12 meses.

[00360] En algunas modalidades, el periodo de administración de fármaco es alrededor de 1 mes, alrededor de 2 meses, alrededor de 3 meses, alrededor de 4 meses, alrededor de 5 meses, alrededor de 6 meses, alrededor de 7 meses, alrededor de 8 meses, alrededor de 9 meses, alrededor de 10 meses, alrededor de 11 meses, o alrededor de 12 meses.

[00361] En algunas modalidades, el periodo de descanso del fármaco para su uso con el régimen de tratamiento proporcionado en la presente puede ser entre alrededor de 1 semana y alrededor de 7 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas, o entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 5 semanas. En algunas modalidades, el periodo de descanso del fármaco para su uso con el régimen de tratamiento proporcionado en la presente puede ser entre alrededor de 1 semana y alrededor de 15 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 14 semanas, entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 13 semanas, entre

alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas, entre alrededor de 5 semanas y alrededor de 11 semanas, entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 10 semanas, o entre alrededor de 7 semanas y alrededor de 9 semanas. En algunas modalidades, el periodo de descanso del fármaco para su uso con el régimen de tratamiento proporcionado en la presente puede ser alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, o alrededor de 15 semanas.

[00362] En algunas modalidades, un periodo de administración de fármaco para su uso con el régimen de tratamiento proporcionado en la presente es alrededor de 4 semanas. En algunas modalidades, un periodo de descanso del fármaco para su uso con el régimen de tratamiento proporcionado en la presente es alrededor de 4 semanas.

[00363] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende periodos de descanso de fármaco de entre alrededor de 1 semana y alrededor de 15 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 14 semanas, entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 13 semanas, entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas, entre

alrededor de 5 semanas y alrededor de 11 semanas, entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 10 semanas, o entre alrededor de 7 semanas y alrededor de 9 semanas, los cuales se alternan con periodos de administración de fármaco de entre alrededor de 1 semana y alrededor de 15 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 14 semanas, entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 13 semanas, entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas, entre alrededor de 5 semanas y alrededor de 11 semanas, entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 10 semanas, o entre alrededor de 7 semanas y alrededor de 9 semanas.

[00364] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende periodos de descanso de fármaco de entre alrededor de 1 semana y alrededor de 7 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas, o entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 5 semanas, los cuales se alternan con periodos de administración de fármaco de entre alrededor de 1 semana y alrededor de 7 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas, o entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 5 semanas.

[00365] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende periodos de descanso de fármaco de hasta 1 mes, hasta 2 meses, hasta 3 meses, hasta 4 meses, hasta 5 meses, hasta 6 meses, hasta 7 meses, hasta 8 meses, hasta 9 meses, hasta 10 meses, hasta 11 meses, o hasta 12 meses, los

cuales se alternan con periodos de administración de fármaco de hasta 1 mes, hasta 2 meses, hasta 3 meses, hasta 4 meses, hasta 5 meses, hasta 6 meses, hasta 7 meses, hasta 8 meses, hasta 9 meses, hasta 10 meses, hasta 11 meses, o hasta 12 meses.

[00366] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende periodos de descanso de fármaco de alrededor de 1 mes, alrededor de 2 meses, alrededor de 3 meses, alrededor de 4 meses, alrededor de 5 meses, alrededor de 6 meses, alrededor de 7 meses, alrededor de 8 meses, alrededor de 9 meses, alrededor de 10 meses, alrededor de 11 meses, o alrededor de 12 meses, los cuales se alternan con periodos de administración de fármaco de alrededor de 1 mes, alrededor de 2 meses, alrededor de 3 meses, alrededor de 4 meses, alrededor de 5 meses, alrededor de 6 meses, alrededor de 7 meses, alrededor de 8 meses, alrededor de 9 meses, alrededor de 10 meses, alrededor de 11 meses, o alrededor de 12 meses.

[00367] En algunas modalidades, un programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, y/o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, y/o tercera dosis por entre alrededor de 1 semana y alrededor de 7 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas, o entre alrededor de 3 semanas y

alrededor de 5 semanas; b) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 por entre alrededor de 1 semana y alrededor de 7 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas, o entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 5 semanas; y repetir a) y, opcionalmente, b) una o más veces.

[00368] En algunas modalidades, un programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 por entre alrededor de 1 semana y alrededor de 7 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas, o entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 5 semanas; b) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, y/o tercera dosis por entre alrededor de 1 semana y alrededor de 7 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas, o entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 5 semanas; y repetir a) y, opcionalmente, b) una o más veces.

[00369] Como se discute en la Sección 7.1.1.4., la duración total del segundo y/o tercer periodos de tratamiento puede ser al menos alrededor de 1 semana, al menos alrededor de 2 semanas, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 3 meses, al

menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 12 meses, al menos alrededor de 18 meses, al menos alrededor de 24 meses, al menos alrededor de 30 meses, al menos alrededor de 3 años, al menos alrededor de 4 años, al menos alrededor de 5 años, al menos alrededor de 6 años, al menos alrededor de 7 años, al menos alrededor de 8 años, al menos alrededor de 9 años, o al menos alrededor de 10 años.

[00370] En algunas modalidades, la duración total del segundo y/o tercer periodo de tratamiento puede ser la duración de la extensión de vida que resta del paciente.

[00371] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, o tercera dosis por entre alrededor de 1 semana y alrededor de 15 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 14 semanas, entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 13 semanas, entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas, entre alrededor de 5 semanas y alrededor de 11 semanas, entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 10 semanas, o entre alrededor de 7 semanas y alrededor de 9 semanas; b) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 por entre alrededor de 1 semana y alrededor de 15 semanas, entre alrededor de 2

semanas y alrededor de 14 semanas, entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 13 semanas, entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas, entre alrededor de 5 semanas y alrededor de 11 semanas, entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 10 semanas, o entre alrededor de 7 semanas y alrededor de 9 semanas; y repetir a) y opcionalmente b) una o más veces.

[00372] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, y/o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 por entre alrededor de 1 semana y alrededor de 15 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 14 semanas, entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 13 semanas, entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas, entre alrededor de 5 semanas y alrededor de 11 semanas, entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 10 semanas, o entre alrededor de 7 semanas y alrededor de 9 semanas; b) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, y/o tercera dosis por entre alrededor de 1 semana y alrededor de 15 semanas, entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 14 semanas, entre alrededor de 3 semanas y alrededor de 13 semanas, entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas, entre alrededor de 5 semanas y alrededor de 11 semanas, entre alrededor de 6

semanas y alrededor de 10 semanas, o entre alrededor de 7 semanas y alrededor de 9 semanas; y repetir a) y opcionalmente b) una o más veces.

[00373] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, y/o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, y/o tercera dosis durante alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, o alrededor de 16 semanas; b) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, o alrededor de 16 semanas; y repetir a) y, opcionalmente, b) una o más veces.

[00374] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, y/o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar un placebo

o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, o alrededor de 16 semanas; b) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, y/o tercera dosis durante alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, o alrededor de 16 semanas; y repetir a) y, opcionalmente, b) una o más veces.

[00375] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, y/o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor

de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, o alrededor de 16 semanas; b) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, y/o tercera dosis durante alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, o alrededor de 16 semanas; y repetir a) y, opcionalmente, b) una o más veces.

[00376] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, y/o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, y/o tercera dosis por al menos alrededor del mes, al menos alrededor de 2 meses, al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 4 meses, al menos alrededor de 5 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 7 meses, al menos alrededor de 8 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 10 meses, al menos alrededor de 11 meses, o al menos alrededor de 12 meses; b) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 por al menos alrededor del mes, al menos alrededor de 2 meses, al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 4 meses, al menos alrededor de 5 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos

alrededor de 7 meses, al menos alrededor de 8 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 10 meses, al menos alrededor de 11 meses, o al menos alrededor de 12 meses; y repetir a) y, opcionalmente, b) una o más veces.

[00377] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, o tercera dosis durante alrededor de 2 semanas; b) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 2 semanas; y repetir a) y, opcionalmente, b) 5 veces más.

[00378] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, o tercera dosis durante alrededor de 4 semanas; b) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir a) y, opcionalmente, b) 2 veces más.

[00379] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, o tercera dosis durante alrededor de 4 semanas; b)

administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir a) y, opcionalmente, b) 6 veces más.

[00380] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, y/o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; b) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, y/o tercera dosis durante alrededor de 4 semanas; y repetir a) y, opcionalmente b) 2 veces más.

[00381] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, y/o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; b) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, y/o tercera dosis durante alrededor de 4 semanas; y repetir a) y, opcionalmente, b) 6 veces más.

[00382] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, o tercera dosis durante alrededor de 4 semanas; b) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para

SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; y repetir a) y, opcionalmente, b) 4 veces más.

[00383] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el primer, segundo, o tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; b) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la primera, segunda, o tercera dosis durante alrededor de 4 semanas; y repetir a) y, opcionalmente b) 4 veces más.

[00384] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la segunda dosis durante alrededor de 4 semanas; b) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir a) y opcionalmente b) 25 veces más.

[00385] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada se aplica durante el tercer periodo de tratamiento y comprende a) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; b) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la segunda dosis durante alrededor de 4 semanas; y repetir a) y, opcionalmente b) 25 veces más.

[00386] En algunas modalidades, a) y, opcionalmente, b) se

repiten al menos 1 vez, al menos 2 veces, al menos 4 veces, al menos 6 veces, al menos 8 veces, al menos 10 veces, al menos 12 veces, al menos 14 veces, al menos 16 veces, al menos 18 veces, al menos 20 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 150 veces, al menos 200 veces, o al menos 250 veces.

[00387] En algunas modalidades, a) y, opcionalmente, b) se repiten al menos 1 vez, al menos 2 veces más, al menos 3 veces más, al menos 4 veces más, al menos 5 veces más, al menos 6 veces más, al menos 7 veces más, al menos 8 veces más, al menos 9 veces más, al menos 10 veces más, al menos 11 veces más, al menos 12 veces más, al menos 13 veces más, al menos 14 veces más, al menos 15 veces más, al menos 16 veces más, al menos 17 veces más, al menos 18 veces más, al menos 19 veces más, al menos 20 veces más, al menos 21 veces más, al menos 22 veces más, al menos 23 veces más, al menos 24 veces más, al menos 25 veces más, al menos 26 veces más, al menos 27 veces más, al menos 28 veces más, al menos 29 veces más, al menos 30 veces más, al menos 31 veces más, al menos 32 veces más, al menos 33 veces más, al menos 34 veces más, al menos 35, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90, o al menos 100 veces más.

[00388] En algunas modalidades, a) y, opcionalmente, b) se repiten hasta 5 veces más, hasta 10 veces más, hasta 15 veces más, hasta 20 veces más, hasta 25 veces más, hasta 30 veces

más, hasta 35 veces más, hasta 40 veces más, hasta 45 veces más, hasta 50, hasta 60, hasta 70, hasta 80, hasta 90, o hasta 100 veces más.

[00389] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la segunda dosis durante alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, o alrededor de 16 semanas; b) administrar un placebo o sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, o alrededor de 16 semanas; y repetir a) y opcionalmente b) una o más veces.

[00390] En algunas modalidades, a) y opcionalmente b) se repiten al menos 2 veces, al menos 4 veces, al menos 6 veces, al menos 8 veces, al menos 10 veces, al menos 12 veces, al menos 14 veces, al menos 16 veces, al menos 18 veces, al

menos 20 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 150 veces, al menos 200 veces, o al menos 250 veces.

[00391] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la segunda dosis durante alrededor de 4 semanas; b) administrar sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir a) y b) dos veces.

[00392] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la segunda dosis durante alrededor de 4 semanas; b) administrar sin oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; y repetir a) y b) dos veces.

7.1.3 Regímenes de Tratamiento Ilustrativo

[00393] En algunas modalidades, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar continuamente a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo de tratamiento en una primera dosis una vez al día; (b) administrar continuamente al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo de tratamiento en una segunda dosis de una vez al día; y, opcionalmente, (c) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un tercer periodo de

tratamiento en una tercera dosis. Véanse, *por ejemplo,* la FIGURA 3 y la FIGURA 4; Ejemplo 2.

[00394] En algunas modalidades, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar continuamente a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo de tratamiento en una primera dosis una vez al día; (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo de tratamiento en una segunda dosis de una vez al día utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un primer periodo alternado; d) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una segunda dosis una vez al día durante un segundo periodo alternado, y (e) repetir (c) y (d) una o más veces, y, opcionalmente, f) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un tercer periodo de tratamiento en una tercera dosis (por ejemplo, continuamente, o utilizando un programa de dosificación alternada). Véanse, *por ejemplo,* la FIGURA 1 y las FIGURAS 3-6; Ejemplos 1-5. En algunas modalidades, en el programa de dosificación alternada, el periodo de tratamiento AON para SMAD7 se presenta en primer lugar (durante el primer periodo alternado) y el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo se presenta en segundo lugar (durante el segundo

periodo alternado). En algunas modalidades, en el programa de dosificación alternada, el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo se presenta en primer lugar (durante el primer periodo alternado) y el periodo de tratamiento de AON para SMAD7 se presenta en segundo lugar (durante el segundo periodo alternado).

[00395] En algunas modalidades, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un primer periodo de tratamiento en una primera dosis una vez al día utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en la primera dosis una vez al día durante un primer periodo alternado, (c) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un segundo periodo alternado, y (d) repetir (b) y (c) una o más veces; (e) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo de tratamiento en una segunda dosis una vez al día utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende (f) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una segunda dosis una vez al día durante un tercer periodo alternado; (g) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un cuarto periodo alternado, y (h)

repetir (f) y (g) una o más veces, y, opcionalmente, (i) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un tercer periodo de tratamiento en una tercera dosis (por ejemplo, continuamente, o utilizando un programa de dosificación alternada). Véase, *por ejemplo,* la FIGURA 4; Ejemplo 3. En algunas modalidades, independientemente en cada programa individual de dosificación alternado, el periodo de tratamiento de AON para SMAD7 se presenta en primer lugar (por ejemplo, durante el primer periodo alternado) y el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo se presenta en segundo lugar (por ejemplo, durante el segundo periodo alternado). En algunas modalidades, independientemente en cada programa de dosificación alternada, el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo se presenta en primer lugar (por ejemplo, durante el primer periodo alternado) y el periodo de tratamiento de AON para SMAD7 se presenta en segundo lugar (por ejemplo, durante el segundo periodo alternado).

[00396] En algunas modalidades, administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un tercer periodo de tratamiento en una tercera dosis comprende administrar continuamente al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una tercera dosis una vez al día.

[00397] En algunas modalidades, administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un tercer periodo de

tratamiento en una tercera dosis comprende utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende (a) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un primer periodo alternado; (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en la tercera dosis una vez al día durante un segundo periodo alternado, y (c) repetir (a) y (b) una o más veces. En algunas modalidades, en el programa de dosificación alternada, el periodo de tratamiento de AON para SMAD7 se presenta en primer lugar (durante el primer periodo alternado) y el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo se presenta en segundo lugar (durante el segundo periodo alternado). En algunas modalidades, en el programa de dosificación alternada, el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo se presenta en primer lugar (durante el primer periodo alternado) y el periodo de tratamiento de AON para SMAD7 se presenta en segundo lugar (durante el segundo periodo alternado).

[00398] En algunas modalidades, el paciente realiza la transición directamente desde el primer hasta el segundo periodo de tratamiento, desde el segundo hasta el tercer periodo de tratamiento, y/o desde el primer hasta el opcional tercer periodo de tratamiento.

[00399] En algunas modalidades, el paciente realiza la transición a través de un periodo intermedio, tal como un

periodo de observación desde el primer hasta el segundo periodo de tratamiento, desde el segundo hasta el tercer periodo de tratamiento, y/o desde el primer hasta el opcional tercer periodo de tratamiento.

[00400] En algunas modalidades, las duraciones del primer, segundo y/o tercer periodos de tratamiento no se predeterminaron, aunque dependen de la respuesta del paciente al tratamiento, *por ejemplo,* como se determina por los resultados de la colonoscopía, ileonoscopía, niveles de biomarcadores u otros (por ejemplo, logro o mantenimiento durante un tiempo específico de CDAI < 150, SES-CD ≤ 2, puntuación de PRO-2 < 8, niveles de CRP < 1.0 mg/L, frecuencia de heces blandas o líquidas diarias promedio ≤ 3.0 o ≤ 1.5 puntos y/o disminución de la puntuación de dolor abdominal ≤ 1 punto; puntuación de TMS ≤ 2; ES = 0 ó 1; PMS ≤ 2 puntos; MMS ≤ 2). En algunas modalidades, la transición de un paciente desde uno hasta el otro periodo de tratamiento, *por ejemplo,* la transición del paciente desde el primer hasta el segundo periodo de tratamiento, se activa por la respuesta del paciente al tratamiento.

[00401] En algunas modalidades, en un programa de dosificación alternativo, el periodo de tratamiento de AON para SMAD7 es de la misma duración como el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebos alternados. En algunas modalidades, el periodo de tratamiento de AON para

SMAD7 y el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebos son de diferentes duraciones. En algunas modalidades, el periodo de tratamiento de AON para SMAD7 es más largo que el periodo sin tratamiento o el periodo de tratamiento con placebo. En algunas modalidades, el periodo sin tratamiento o de tratamiento con placebo es más largo que el periodo de tratamiento de AON para SMAD7.

[00402] Como se describe en la Sección 7.1.2, los periodos alternados descritos en los periodos en la presente pueden tener una duración que varía desde días, a semanas, a meses, a años. En algunas modalidades, los periodos alternados cada uno puede ser individualmente entre 1 semana y 7 semanas, entre 2 semanas y 6 semanas, o entre 3 semanas y 5 semanas. En algunas modalidades, los periodos alternados cada uno puede ser individualmente entre 1 semana y 15 semanas, entre 2 semanas y 14 semanas, entre 3 semanas y 13 semanas, entre 4 semanas y 12 semanas, entre 5 semanas y 11 semanas, entre 6 semanas y 10 semanas, o entre 7 semanas y 9 semanas. En algunas modalidades, un periodo alternado puede ser de 4 semanas. En algunas modalidades, un periodo alternado puede ser de 8 semanas. En algunas modalidades, un periodo alternado puede ser al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, o al menos 12 meses.

[00403] En una modalidad, un método para su uso con los regímenes de tratamientos proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 4 semanas, alrededor de 8 semanas, o alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 24 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg utilizando un programa de dosificación alternada. Véase, *por ejemplo,* la FIGURA 1. En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende tres periodo de tratamiento con fármacos de 4 semanas cada una (semanas 0-3, semanas 8-11, y semanas 16-19) que son alternadas con tres periodos de descanso de fármaco de 4 semanas cada una (semanas 4-7, semanas 12-15, y semanas 20-23). Véase, *por ejemplo,* el Ejemplo 1, Tabla 3.

[00404] En una modalidad, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante alrededor de 40 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg o 160 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para

SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; d) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg o alrededor de 160 mg; y repetir c) y d) durante un periodo de tiempo. Véanse, *por ejemplo,* la FIGURA 3 y la FIGURA 5. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es hasta alrededor de 40 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es más prolongado que alrededor de 40 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo no se predeterminó, pero se basó en una respuesta clínica del paciente al tratamiento, como, *por ejemplo,* determinado por colonoscopía, o pruebas de ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores, resultados reportados por el paciente, u otras pruebas descritas en la presente. En algunas modalidades, la IBD es CD.

[00405] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende cinco AON para SMAD7 periodos de tratamiento de 4 semanas cada una (semanas 16-19, semanas 24-27, semanas 32-35, semanas 40-43, y semanas 48-51) que son alternadas con cinco periodos sin tratamiento o tratamiento con placebo de 4 semanas cada una (semanas 12-15, semanas 20-23, semanas 28-31, semanas 36-39, y semanas 44-47). Véase, *por ejemplo,* el Ejemplo 2, Tabla 4.

[00406] En una modalidad, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para

SMAD7 durante un periodo de alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un periodo de tiempo en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg. Véanse, *por ejemplo,* la FIGURA 3 y el Ejemplo 2, Tabla 4. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es hasta alrededor de 40 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es más prolongado que alrededor de 40 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo no se predeterminó, pero se basó en una respuesta clínica del paciente al tratamiento, como, *por ejemplo,* determinado por colonoscopía, o pruebas de ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores, resultados reportados por el paciente, u otras pruebas descritas en la presente. En algunas modalidades, la IBD es CD.

[00407] En una modalidad, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 por hasta alrededor de 196 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; d) administrar al paciente con IBD el

AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un periodo de tiempo. Véase, *por ejemplo,* la FIGURA 4. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es hasta alrededor de 196 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es más prolongado que alrededor de 196 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo no se predeterminó, pero se basó en una respuesta clínica del paciente al tratamiento, como, *por ejemplo,* determinado por colonoscopía, o pruebas de ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores, resultados reportados por el paciente, u otras pruebas descritas en la presente. En algunas modalidades, la IBD es CD.

[00408] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende hasta veinticuatro periodos de tratamiento de AON para SMAD7 de 4 semanas cada una (semanas 16-19, semanas 24-27, semanas 32-35, semanas 40-43, semanas 48-51, semanas 56-59, semanas 64-67, semanas 72-75, semanas 80-83, semanas 88-91, semanas 96-99, semanas 104-107, semanas 112-115, semanas 120-123, semanas 128-131, semanas 136-139, semanas 144-147, semanas 152-155, semanas 160-163, semanas 168-171, semanas, 176-179, semanas 184-187, semanas 192-195, y semanas 200-203) que son alternadas con hasta veinticinco periodos sin tratamiento o de tratamiento placebo de 4 semanas cada una (semanas 12-15, semanas 20-23, semanas 28-31, semanas 36-39, semanas 44-47, semanas 52-55, semanas 60-

63, semanas 68-71, semanas 76-79, semanas 84-87, semanas 92-95, semanas 100-103, semanas 108-111, semanas 116-119, semanas 124-127, semanas 132-135, semanas 140-143, semanas 148-151, semanas 156-159, semanas 164-167, semanas 172-175, semanas 180-183, semanas 188-191, semanas 196-199, y semanas 204-207). Véase, *por ejemplo,* el Ejemplo 3, Tablas 7-10.

[00409] En una modalidad, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante alrededor de 4 semanas; c) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 4 semanas; y repetir b) una vez; d) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 por hasta alrededor de 196 semanas en una sola dosis diaria de hasta alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende e) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; f) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante alrededor de

4 semanas; y repetir e) y f) durante un periodo de tiempo. Véase, *por ejemplo,* la FIGURA 4. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es hasta alrededor de 196 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es más prolongado que alrededor de 196 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo no se predeterminó, pero se basó en una respuesta clínica del paciente al tratamiento, como, *por ejemplo,* determinado por colonoscopía, o pruebas de ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores, resultados reportados por el paciente, u otras pruebas descritas en la presente. En algunas modalidades, la IBD es CD.

[00410] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende hasta veintiséis periodos de tratamiento de AON para SMAD7 de 4 semanas cada una (semanas 0-3, semanas 8-11, semanas 16-19, semanas 24-27, semanas 32-35, semanas 40-43, semanas 48-51, semanas 56-59, semanas 64-67, semanas 72-75, semanas 80-83, semanas 88-91, semanas 96-99, semanas 104-107, semanas 112-115, semanas 120-123, semanas 128-131, semanas 136-139, semanas 144-147, semanas 152-155, semanas 160-163, semanas 168-171, semanas, 176-179, semanas 184-187, semanas 192-195, y semanas 200-203) que son alternadas con hasta veintiséis periodos sin tratamiento o de tratamiento con placebos de 4 semanas cada una (semanas, 4-7, semanas 12-15, semanas 20-23, semanas 28-31, semanas 36-39, semanas 44-47, semanas 52-55, semanas 60-63, semanas 68-71, semanas 76-

79, semanas 84-87, semanas 92-95, semanas 100-103, semanas 108-111, semanas 116-119, semanas 124-127, semanas 132-135, semanas 140-143, semanas 148-151, semanas 156-159, semanas 164-167, semanas 172-175, semanas 180-183, semanas 188-191, semanas 196-199, y semanas 204-207). Véase, *por ejemplo,* el Ejemplo 3, Tablas 7-10, FIGURA 4.

[00411] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende hasta veintiséis periodos sin tratamiento con SMAD7 o de tratamiento con placebos de 4 semanas cada una (semanas 0-3, semanas 8-11, semanas 16-19, semanas 24-27, semanas 32-35, semanas 40-43, semanas 48-51, semanas 56-59, semanas 64-67, semanas 72-75, semanas 80-83, semanas 88-91, semanas 96-99, semanas 104-107, semanas 112-115, semanas 120-123, semanas 128-131, semanas 136-139, semanas 144-147, semanas 152-155, semanas 160-163, semanas 168-171, semanas, 176-179, semanas 184-187, semanas 192-195, y semanas 200-203) que son alternadas con hasta veintiséis periodo de tratamientos con AON para SMAD7 de 4 semanas cada una (semanas, 4-7, semanas 12-15, semanas 20-23, semanas 28-31, semanas 36-39, semanas 44-47, semanas 52-55, semanas 60-63, semanas 68-71, semanas 76-79, semanas 84-87, semanas 92-95, semanas 100-103, semanas 108-111, semanas 116-119, semanas 124-127, semanas 132-135, semanas 140-143, semanas 148-151, semanas 156-159, semanas 164-167, semanas 172-175, semanas 180-183, semanas 188-191, semanas 196-199, y semanas 204-

207). Véase, *por ejemplo,* el Ejemplo 3, Tablas 7-10, FIGURA 4.

[00412] En una modalidad, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un periodo de tiempo en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg. Véase, *por ejemplo,* la FIGURA 4 y Ejemplo 3, Tablas 7-10. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es hasta alrededor de 196 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es más prolongado que alrededor de 196 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo no se predeterminó, pero se basó en una respuesta clínica del paciente al tratamiento, como, *por ejemplo,* determinado por colonoscopía, o pruebas de ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores, resultados reportados por el paciente, u otras pruebas descritas en la presente. En algunas modalidades, la IBD es CD.

[00413] En una modalidad, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de

dosificación alternada comprende b) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 4 semanas; c) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; y repetir b) una vez; d) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 por hasta alrededor de 196 semanas en una sola dosis diaria de hasta alrededor de 40 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende e) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; f) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir e) y f) durante un total de hasta alrededor de 196 semanas. Véase, *por ejemplo,* la FIGURA 4. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es hasta alrededor de 196 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es más prolongado que alrededor de 196 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo no se predeterminó, pero se basó en una respuesta clínica del paciente al tratamiento, como, *por ejemplo,* determinado por colonoscopía, o pruebas de ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores, resultados reportados por el paciente, u otras pruebas descritas en la presente. En algunas modalidades, la IBD es CD.

[00414] En algunas modalidades, el programa de dosificación

alternada comprende hasta veintiséis periodo de tratamiento con fármacos de 4 semanas cada una (semanas 4-7, semanas 12-15, semanas 20-23, semanas 28-31, semanas 36-39, semanas 44-47, semanas 52-55, semanas 60-63, semanas 68-71, semanas 76-79, semanas 84-87, semanas 92-95, semanas 100-103, semanas 108-111, semanas 116-119, semanas 124-127, semanas 132-135, semanas 140-143, semanas 148-151, semanas 156-159, semanas 164-167, semanas 172-175, semanas 180-183, semanas 188-191, semanas 196-199, y semanas 204-207) que son alternadas con hasta veintiséis periodos de descanso de fármaco de 4 semanas cada una (semanas 0-3, semanas 8-11, semanas 16-19, semanas 24-27, semanas 32-35, semanas 40-43, semanas 48-51, semanas 56-59, semanas 64-67, semanas 72-75, semanas 80-83, semanas 88-91, semanas 96-99, semanas 104-107, semanas 112-115, semanas 120-123, semanas 128-131, semanas 136-139, semanas 144-147, semanas 152-155, semanas 160-163, semanas 168-171, semanas, 176-179, semanas 184-187, semanas 192-195, y semanas 200-203). Véase, *por ejemplo,* el Ejemplo 3, Tablas 7-10.

[00415] En una modalidad, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 8 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 por hasta alrededor de 44 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg

utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un periodo de tiempo. Véase, *por ejemplo,* la FIGURA 6. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es hasta alrededor de 44 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es más prolongado que alrededor de 44 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo no se predeterminó, pero se basó en una respuesta clínica del paciente al tratamiento, como, *por ejemplo,* determinado por colonoscopía, o pruebas de ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores, resultados reportados por el paciente, u otras pruebas descritas en la presente. En algunas modalidades, la IBD es UC.

[00416] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende hasta cinco AON para SMAD7 periodo de tratamientos de 4 semanas cada una (semanas 12-15, semanas 20-23, semanas 28-31, semanas 36-39, y semanas 44-47) que son alternadas con hasta seis periodos sin tratamiento o de tratamiento con placebo de 4 semanas cada una (semanas 8-11, semanas 16-19, semanas 24-27, semanas 32-35, semanas 40-43, y semanas 48-51). Véase, *por ejemplo,* la FIGURA 4.

[00417] En una modalidad, un método para su uso con los

regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 8 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 320 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 por hasta alrededor de 44 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 320 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 320 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un periodo de tiempo. Véase, *por ejemplo,* la FIGURA 6. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es hasta alrededor de 44 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo es más prolongado que alrededor de 44 semanas. En algunas modalidades, el periodo de tiempo no se predeterminó, pero se basó en una respuesta clínica del paciente al tratamiento, como, *por ejemplo,* determinado por colonoscopía, o pruebas de ileocolonoscopía, niveles de biomarcadores, resultados reportados por el paciente, u otras pruebas descritas en la presente. En algunas modalidades, la IBD es UC.

[00418] En algunas modalidades, el programa de dosificación alternada comprende hasta cinco AON para SMAD7 periodo de

tratamientos de 4 semanas cada una (semanas 12-15, semanas 20-23, semanas 28-31, semanas 36-39, y semanas 44-47) que son alternadas con hasta seis placebo o periodo sin tratamientos de 4 semanas cada una (semanas 8-11, semanas 16-19, semanas 24-27, semanas 32-35, semanas 40-43, y semanas 48-51). Véase, *por ejemplo,* la FIGURA 6.

[00419] En cualesquier modalidades que comprende un programa de dosificación alternada, el programa de dosificación alternada puede iniciar con ya sea una administración de fármaco (por ejemplo, una administración de AON para SMAD7) o con la administración de un placebo o sin tratamiento.

[00420] En algunas modalidades, en uno o más programa de dosificación alternadas, el AON para SMAD7 se administra en primer lugar y el placebo o sin tratamiento se administra en segundo lugar.

[00421] En algunas modalidades, en uno o más programa de dosificación alternadas el placebo o sin tratamiento se administra en primer lugar y el AON para SMAD7 se administra en segundo lugar.

[00422] Cualquier programa de administración descrito en la presente puede precederse por la misma o por cualquier otro programa de administración descrito en la presente.

[00423] En algunas modalidades, el paciente con IBD es un paciente con CD. En algunas modalidades, el paciente con IBD

es un paciente con UC

[00424] Como se discutió en las Secciones 7.1.1.4. y 7.1.1.8, en algunas modalidades, la duración total del segundo y/o tercer periodo de tratamiento puede ser al menos alrededor de 1 semana, al menos alrededor de 2 semanas, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 12 meses, al menos alrededor de 18 meses, al menos alrededor de 24 meses, al menos alrededor de 30 meses, al menos alrededor de 3 años, al menos alrededor de 4 años, al menos alrededor de 5 años, al menos alrededor de 6 años, al menos alrededor de 7 años, al menos alrededor de 8 años, al menos alrededor de 9 años, o al menos alrededor de 10 años.

[00425] En algunas modalidades, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al Paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 24 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el

oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) 2 veces más. Véase *por ejemplo,* el Ejemplo 1, Tabla 3.

[00426] En algunas modalidades, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionado en la presente comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas (por ejemplo, durante alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, o alrededor de 8 semanas) en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg; y (b) administrar al Paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00427] En algunas modalidades, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para

SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas (por ejemplo, durante alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, o alrededor de 8 semanas) en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00428] En algunas modalidades, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas (por ejemplo, durante alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, o alrededor de 8 semanas) en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de

dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00429] En algunas modalidades, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas (por ejemplo, durante alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, o alrededor de 8 semanas) en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al Paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00430] En algunas modalidades, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en el presente

método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas (por ejemplo, durante alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, o alrededor de 12 semanas) en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00431] En algunas modalidades, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas (por ejemplo, durante alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, o alrededor de 12 semanas) en una sola dosis diaria de

alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg.

[00432] En algunas modalidades, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas (por ejemplo, durante alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, o alrededor de 12 semanas) en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00433] En algunas modalidades, un método para su uso con los regímenes de tratamiento proporcionados en la presente comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y

alrededor de 12 semanas (por ejemplo, durante alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, o alrededor de 12 semanas) en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas. s.

[00434] El AON para SMAD7 puede administrarse en cualquier momento durante el día, incluyendo en la noche. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra en la mañana (por ejemplo, entre alrededor de 5 am y alrededor de 11 am, *por ejemplo,* en alrededor de 5 am, alrededor de 6 am, alrededor de 7 am, alrededor de 8 am, alrededor de 9 am, alrededor de 10 am, o alrededor de 11 am). En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra alrededor del mediodía (por ejemplo, entre alrededor de las 11 am y alrededor de la 1 pm, *por ejemplo,* en alrededor de las 12 am o alrededor de la 1 pm). En algunas modalidades, el AON para

SMAD7 se administra en la tarde (por ejemplo, entre alrededor de la 1 pm y alrededor de las 5 pm, *por ejemplo,* en alrededor de las 2 pm, alrededor de las 3 pm, alrededor de las 4 pm, o alrededor de las 5 pm). En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra al atardecer (por ejemplo, entre alrededor de las 5 pm y alrededor de las 10 pm, *por ejemplo,* en alrededor de las 6 pm, alrededor de las 7 pm, alrededor de las 8 pm, alrededor de las 9 pm o alrededor de las 10 pm). En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra en la noche (por ejemplo, entre alrededor de las 10 pm y alrededor de las 4 am, *por ejemplo,* en alrededor de las 11 pm, alrededor de las 12 pm, alrededor de la 1 am, alrededor de las 2 am, alrededor de las 3 am, o alrededor de las 4 am).

[00435] En algunas modalidades, el método para tratar o manejar IBD en un paciente que tiene IBD comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 4 semanas, alrededor de 8 semanas, o alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 24 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON

para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 24 semanas.

[00436] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 24 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 24 semanas.

[00437] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante

alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00438] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) opcionalmente administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00439] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas;

d) opcionalmente administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00440] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 8 semanas (por ejemplo, durante alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, o alrededor de 8 semanas) en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) opcionalmente administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00441] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de

40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) opcionalmente administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00442] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg.

[00443] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante alrededor de 4 semanas; d) opcionalmente administrar un placebo o sin AON para SMAD7

durante alrededor de 4 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00444] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con CD un AON para SMAD7 durante un periodo de entre alrededor de 4 semanas y alrededor de 12 semanas en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con CD el AON para SMAD7 durante alrededor de 52 semanas una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg en un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante alrededor de 4 semanas; d) opcionalmente administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante alrededor de 8 semanas; y repetir c) y d) durante un total de 52 semanas.

[00445] En algunas modalidades, en un programa de dosificación alternada el AON para SMAD7 se administra en primer lugar y el placebo o sin AON para SMAD7 se administra en segundo lugar.

[00446] En algunas modalidades, en un programa de dosificación alternada se administra el placebo o sin AON para SMAD7 en primer lugar y se administra el AON para SMAD7 en segundo lugar.

[00447] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante

un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg o 160 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un primer periodo alternado; d) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg o alrededor de 160 mg durante un segundo periodo alternado; y repetir c) y d) hasta el final del segundo periodo.

[00448] En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 12 semanas, el segundo periodo es hasta alrededor de 40 semanas, el primer periodo alternado es alrededor de 4 semanas y el segundo periodo alternado es alrededor de 4 semanas.

[00449] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg.

[00450] En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 12 semanas y el segundo periodo es hasta alrededor de 40 semanas.

[00451] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un primer periodo alternado; d) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante un segundo periodo alternado; y repetir c) y d) hasta el final del segundo periodo.

[00452] En algunas modalidades, el segundo periodo es hasta alrededor de 196 semanas, el primer periodo alternado es alrededor de 4 semanas y el segundo periodo alternado es alrededor de 4 semanas.

[00453] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante un primer periodo alternado; c) administrar al paciente con IBD un placebo o

sin AON para SMAD7 durante un segundo periodo alternado; y repetir b) hasta el final del primer periodo; d) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de hasta alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende e) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un tercer periodo alternado; f) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante un cuarto periodo alternado; y repetir e) y f) hasta el final del segundo periodo.

[00454] En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 12 semanas, el segundo periodo es hasta alrededor de 196 semanas, y el primer, segundo y tercer periodos alternados cada uno tiene alrededor de 4 semanas.

[00455] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg.

[00456] En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 12 semanas y el segundo periodo es hasta alrededor de 196 semanas.

[00457] En algunas modalidades, el método comprende (a)

administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende b) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un primer periodo alternado; c) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante un segundo periodo alternado; y repetir b) hasta el final del primer periodo; d) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de hasta alrededor de 40 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende e) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 40 mg durante un tercer periodo alternado; f) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un cuarto periodo alternado; y repetir e) y f) hasta el final del segundo periodo.

[00458] En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 12 semanas, el segundo periodo es hasta alrededor de 196 semanas, y el primer, segundo y tercer periodos alternados cada uno tiene alrededor de 4 semanas.

[00459] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de alrededor de

160 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante un primer periodo alternado; d) administrar un placebo o sin AON para SMAD7 durante un segundo periodo alternado; y repetir c) y d) hasta el final del segundo periodo.

[00460] En algunas modalidades, el primer periodo es alrededor de 8 semanas, el segundo periodo es hasta alrededor de 44 semanas, y el primer, segundo y tercer periodos alternados cada uno tiene alrededor de 4 semanas.

[00461] En algunas modalidades, el método comprende (a) administrar a un paciente con IBD un AON para SMAD7 durante un primer periodo en una sola dosis diaria de hasta 320 mg; y (b) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 durante un segundo periodo en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg utilizando un programa de dosificación alternada, en donde el programa de dosificación alternada comprende c) administrar al paciente con IBD el AON para SMAD7 en una sola dosis diaria de alrededor de 160 mg durante un primer periodo alternado; d) administrar al paciente con IBD un placebo o sin AON para SMAD7 durante un segundo periodo alternado; y repetir c) y d) hasta el final del segundo periodo.

[00462] El método de la reivindicación 105, en donde el primer periodo es alrededor de 8 semanas, en donde el segundo periodo es hasta alrededor de 44 semanas, y en donde el primer, segundo y tercer periodos alternados cada uno tiene alrededor de 4 semanas.

[00463] En algunas modalidades, en uno o más programa de dosificación alternadas, el AON para SMAD7 se administra en primer lugar y el placebo o sin AON para SMAD7 se administra en segundo lugar.

[00464] En algunas modalidades, en uno o más programa de dosificación alternadas se administra el placebo o sin AON para SMAD7 en primer lugar y se administra el AON para SMAD7 en segundo lugar.

7.1.4 Tasas y Manera de Administración

[00465] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra de manera oral. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra con alimentos y bebidas. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra sin alimentos o bebidas. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra con una comida, tal como desayuno, almuerzo, o cena. El AON para SMAD7 puede administrarse, *por ejemplo,* inmediatamente antes, inmediatamente después, o al mismo tiempo que se toma la comida. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra en la mañana inmediatamente antes

del desayuno. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra al menos alrededor de 5 minutos, al menos alrededor de 10 minutos, al menos alrededor de 20 minutos, al menos alrededor de 30 minutos, al menos alrededor de 45 minutos, al menos alrededor de 60 minutos, al menos alrededor de 75 minutos, al menos alrededor de 90 minutos, o al menos alrededor de 120 minutos antes de una comida. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra dentro de alrededor de 5 minutos, dentro de alrededor de 10 minutos, dentro de alrededor de 20 minutos, dentro de alrededor de 30 minutos, dentro de alrededor de 45 minutos, dentro de alrededor de 60 minutos, dentro de alrededor de 75 minutos, dentro de alrededor de 90 minutos, o dentro de alrededor de 120 minutos después de una comida.

[00466] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra en la mañana poco antes del desayuno con agua (por ejemplo, un vaso con agua). En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra en la mañana dentro de alrededor de 30 minutos antes del desayuno.

[00467] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra una vez al día. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se administra una vez cada 2 días, una vez cada 3 días, una vez cada 4 días, una vez cada 5 días, una vez cada 6 días, una

vez cada semana, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada mes, una vez cada 6 semanas, o una vez cada dos meses.

7.1.5 Tratamientos Adicionales

[00468] En los métodos proporcionados en la presente, el AON para SMAD7 puede administrarse solo, o en combinación con uno o más tratamiento adicionales para IBD (por ejemplo, tratamientos anti-SMAD7 que no son AON para SMAD7, o tratamiento para IBD que no son tratamientos anti-SMAD7).

[00469] Un tratamiento adicional para IBD (por ejemplo, una tableta de fármaco) puede administrarse simultáneamente con el AON para SMAD7 o el fármaco adicional puede administrarse antes o después del AON para SMAD7.

[00470] El tratamiento adicional para IBD puede administrarse vía la misma ruta como el AON para SMAD7 (por ejemplo, por administración oral) o vía una ruta diferente (por ejemplo, por vía intravenosa).

[00471] Los tratamientos adicionales para IBD que pueden administrarse en los métodos proporcionados en la presente en combinación con el AON para SMAD7 incluyen, sin limitación, uno o más de los siguientes aminosalicilatos, antibióticos, esteroides, inmunomoduladores, o antagonista de citocina inflamatorios, o combinaciones de los mismos:

Aminosalicilatos

[00472] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un aminosalicilato.

[00473] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalamina), sulfasalazina, balsalazida, u olsalazina.

[00474] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende ácido 2-hidroxi-4-(4-(5-(2-metil-3-fenilprop-2-enilideno)-4-oxo-2-sulfaniliden-1,3-tiazolidin-3-il)butanoilamino)benzoico, 2-metoxi-5-amino-N-hidroxibenzamida, 3-metoxisalicilamina, ácido 4-(N-(4-ciclohexilbencil)-2-(N,2,4,6-tetrametilfenilsulfonamido)acetamido)-2-hidroxibenzoico, ácido 5-(7-hidroxi-3-O-fosfonocolil)aminosalicílico, ácido 5-aminometilsalicílico, 5-aminosalicil-gliceno, 5-aminosaliciltaureno, ácido acetil 4-aminosalicílico, ácido acetil-4-dimetilaminosalicílico, ácido acetil-5-aminosalicílico, ácido aminosalicílico, dersalazina, ácido dextran-5-aminosalicílico, Dolo-Menthoneurin, ipsalazida, 3-fenilpropiléster del ácido 2-hidroxi-5-(N-((2,5-dihidroxifenil)metil)amino)benzoico, 5-aminosalicilato de metilo, ácido N-acetil-5-aminosalicílico, ácido N-glucopiranosil-5-aminosalicílico, ácido N-metacriloil-5-aminosalicílico, N,N'-bis(5-aminosalicil)cisteína, NO-mesalamina, NSC 74859, olsalazina-O-sulfato, paseniazida, 4-

aminosalicilato de fenilo, salicilato de dietilamina, o UR 12746.

[00475] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un compuesto relacionado con sulfasalazina, tal como homosulfasalazina, metilsulfasalazina, salazodimetoxina, salazodin, salicilazoiminopiridina, susalimod, o TL-118.

Antibióticos

[00476] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un antibiótico. En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende una penicilina, una cefalosporina, una polimixina, un rifampicina, una lipiarmicina (fidaxomicina), una quinolona, una sulfonamida, un macrólido, una lincosamida, un tetraciclina, un amenoglicósido, un lipopéptido cíclico, un glicilciclina, o un oxaindol.

[00477] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende una penicilina, tal como bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, benzatina bencilpenicilina, benzatina fenoximetilpenicilina, penicilina G, penicilina G procaina, penicilina V, carfecilina, ampicilina, pivampicilina, carbenicilina, amoxicilina, carindacilina, bacampicilina, pivmecilinam, azlocilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina, talampicilina, sulbenicilina, hetacilina,

propicilina, feneticilina, dicloxacilina, cloxacilina, meticilina, oxacilina, flucloxacilina, biapenem, apalcilina, aspoxicilina, ciclacilina, clemizol penicilina, imipenem, lenampicilina, nafcilina, o panipenem.

[00478] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende una cefalosporina, tal como cefatrizina, cefamandol, cefuzoname, cefpimizol, cefapirina, cefaloridina, cefsulodina, cefotiam, ceforanida, ceftexzol, cefoxitina, latamoxef, flomoxef, cefmetazol, cefotetan, cefpiramida, cefaloglicina, cefalexina, cefadroxil, cefroxadina, ceferadina, cefacloror, o cefoperazona.

[00479] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un polimixina, tal como polisporina, neosporina, polimixina B, polimixina E, polimixina S, o polimixina T.

[00480] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende una rifampicina, tal como 18,19-dihidrorifampicina, 21-(O-fosforil)rifampicina, 23-(O-(beta-glucopiranosil))rifampicina, 23-(O-ribofuranosil)rifampicina, 25-desacetilrifampicina, 25-desacetilrifapentina, 3-formil-21-(O-fosforil)rifamicina SV, 3-formil-23-(O-(beta-glucopiranosil))riflamicina SV, 3-formil-23-(O-ribofuranosil)rifamicina SV, CGP 43371, CGS 24565, cotrifazid, dehidrorifampicina, DMB-rifampicina, Myrin P, rifamazid, N-óxido de rifampicina, rifapentina, Rifaprim,

riviciclina, o Sinerdol EH.

[00481] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende unas quinolonas, tal como cinoxacina, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, ácido piromídico, ácido pipemídico, rosoxacina, ciprofloxacina, enoxacina, fleroxacina, lomefloxacina, nadifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, rufloxacina, balofloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, pazufloxacina, sparfloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, clinafloxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, moxifloxacina, sitafloxacina, trovafloxacina, prulifloxacina, delafloxacen JNJ-Q2, o nemonoxacina.

[00482] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende una sulfonamida antibacterial, tal como sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadimidina, sulfafurazol, sulfisomidina (sulfaisodimidina), sulfadoxina, sulfametoxazol, sulfamoxol, sulfadimetoxina, sulfametoxipiridazina, sulfametoxidiazina, sulfadoxina, o sulfametopirazina.

[00483] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un macrólido, tal como azitromicina, claritromicina, eritromicina, telitromicina, carbomicina A, josamicina, kitasamicina, midecamicina/acetato de midecamicina, oleandomicina, solitromicina, espiramicina, troleandomicina, o tilosina/tilocina.

[00484] En algunas modalidades, el tratamiento adicional

para IBD comprende una lincosamida, tal como 7-azido-7-desoxilincomicina, 7-desoxilincomicina, antibiótico Bu 2545, cloramlincomicina, Clindamicina, Linco-HAP, sulfona de lincomicina, sulfóxido de lincomicina, lincospectina, sparsolincomicina, Stomapin, d1-N-etilclindamicina, mirincamicina, pirlimicina, o pirlimina adenilada.

[00485] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un antibiótico de tetraciclina, tal como tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, semi-sintético, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, o rolitetraciclina.

[00486] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un antibiótico aminoglicósido, tal como gentamicina, kanamicina A, amikacina, tobramicina, dibekacina, gentamicina, sisomicina, netilmicina, neomicinas B y C, neomicina E (paromomicina), o estreptomicina.

[00487] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un antibiótico de lipopéptido cíclico tal como daptomicina y batacina.

[00488] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende una glicilciclina tal como tigeciclina.

[00489] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un oxazolidinona, tal como linezolid, posizolid, torezolid, tedizolid, radezolid, o cicloserina.

[00490] En algunas modalidades, el tratamiento adicional

para IBD comprende un peróxido de benzoilo, rifaximina, clofazimina, isoniazid, tinidazol, vancomicina, o metronidazol.

Esteroides

[00491] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un esteroide, *por ejemplo,* un corticoesteroide.

[00492] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un corticoesteroide, tal como budesonida, dexametasona (por ejemplo, 21-acetato), betametasona (por ejemplo, 17-valerato), pivalato de tixocortol, triamcenolona, triamcinolona (por ejemplo, acetonido, 21-palmitato de acetonido, diacetato, o hexacetonido), mometasona, amcetonido, desonido, fluocetonido, halcetonido, fluocortolona, hidrocortisona, propionato de fluticasona, furotato de mometasona, prednisona, prednisolona, beclometasona (por ejemplo, dipropionato (por ejemplo, monohidrato)), flunisolida, o metilprednisolona (por ejemplo, acetato o succinato de sodio).

[00493] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un corticoesteroide, tal como 6-hidroxidexametasona, 9-fluorocortisona, un clobetasol (por ejemplo, propionato), una clobetasona, una clocortolona (por ejemplo, pivalato), un cortisona (por ejemplo, acetato), una

diclorisona, una diflorasona (por ejemplo, diacetato), diflucortolona, doxibetasol, flucmolona, una flumetasona (por ejemplo, pivalato), una fluocinolona (por ejemplo, acetonido), fluorohidroxiandroestendiona, una fluorometolona (por ejemplo, acetato), fluoximesterona, flupredideno, fluprednisolona, halometasona, halopredona, hidrocortisona, una isoflupredona (por ejemplo, acetato), meclorisona, o una parametasona (por ejemplo, acetato).

Inmunomoduladores

[00494] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un inmunomodulador, *por ejemplo,* un inmunosupresor. En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un inmunomodulador, tal como análogo de purina (por ejemplo, azatiopreno (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP)), unos análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato (MTX)), unos análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo), o un antibiótico citotóxico (por ejemplo, dactinomicina, mitomicina C, bleomicina, mitramicina, antraciclina, y menociclina). En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un inmunomodulador, tal como tacrolimus, mitoxantrona, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, o rapamicina.

Antagonistas de citocina inflamatorio

[00495] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un antagonista de citocina inflamatorio, *por ejemplo,* un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF) o un antagonista de IL-10. En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD comprende un antagonista de citocina inflamatorio, tal como infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, vedolizumab, golimumab, etanercept, pentoxifilina, o bupropion.

[00496] En algunas modalidades de los métodos proporcionado en la presente, el tratamiento adicional para IBD se ha administrado al paciente antes del primer administración del AON para SMAD7. En algunas modalidades, el paciente ha descontinuado el tratamiento adicional para IBD antes de la primera administración del AON para SMAD7, *por ejemplo,* más de 1 semana, más de 2 semanas, más de 4 semanas, más de 6 semanas, más de 8 semanas, más de 3 meses, más de 6 meses, más de 9 meses, más de 1 año, más de 1.5 años, más de 2 años, más de 3 años, más de 4 años, o más de 5 años antes. En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD se administra al paciente durante el primer y/o segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD se disminuye durante el primer y/o segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD se disminuye completamente al final del primer periodo de tratamiento. En algunas

modalidades, el tratamiento adicional para IBD es un corticoesteroide, el corticoesteroide se administró al paciente antes del AON para SMAD7 y los corticoesteroides se disminuyeron completamente al final del primer periodo de tratamiento.

[00497] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD es un corticoesteroide, el corticoesteroide se administró al paciente antes del AON para SMAD7 y los corticoesteroides se disminuyeron completamente al final del periodo de observación después del primer y/o segundo periodo de tratamiento.

7.1.6 Disminución

[00498] En algunas modalidades, al paciente que tiene IBD se aminora uno o más tratamientos adicionales para IBD (distintos de la terapia anti-SMAD7; *por ejemplo,* un corticoesteroide) durante el primer periodo de tratamiento y/o el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD recibe un corticoesteroide al inicio del primer periodo de tratamiento y se aminora parcial o completamente los corticoesteroides durante el primer periodo de tratamiento y/o el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente muestra remisión clínica libre de corticoesteroides al final del primer o el segundo periodo de tratamiento.

[00499] En algunas modalidades, los pacientes que tiene IBD recibe un corticoesteroide al inicio del primer periodo de tratamiento y se aminoran parcial o completamente los corticoesteroides durante el periodo de observación después del primer y/o segundo periodo de tratamiento.

[00500] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD se administra con uno o más tratamientos adicionales para IBD durante parte o todo el primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD se aminora de uno o más tratamientos adicionales para IBD durante el primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD se aminora de un corticoesteroide durante el primer periodo de tratamiento (por ejemplo, prednisona). En algunas modalidades, el paciente con IBD se aminora de un tratamiento adicional para IBD que comprende un corticoesteroide, un aminosalicilato, una budesonida, o un inmunosupresor. En algunas modalidades, el paciente con IBD se aminora de un corticoesteroide. En algunas modalidades, el paciente con IBD se aminora del tratamiento adicional para IBD durante la última 1 semana, las últimas 2 semanas, las últimas 3 semanas, las últimas 4 semanas, las últimas 5 semanas, las últimas 6 semanas, las últimas 7 semanas, las últimas 8 semanas, las últimas 9 semanas, o las últimas 10 semanas del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD se aminora de uno o más tratamientos

adicionales para IBD completamente durante el primer periodo de tratamiento (uno o más tratamientos adicionales para IBD ya no se administran al paciente con IBD al final del primer periodo de tratamiento). En algunas modalidades, el paciente con IBD se aminora de uno o más tratamientos adicionales para IBD parcialmente durante el primer periodo de tratamiento (el paciente con IBD se administra con uno o más tratamientos adicionales para IBD en una dosis más baja al final del primer periodo de tratamiento que al inicio del primer periodo de tratamiento).

[00501] En algunas modalidades, el paciente con IBD se aminora de uno o más tratamientos adicionales durante parte o todo el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD se aminora de uno o más tratamientos adicionales al menos durante la primera semana, segundo semana, tercer semana, cuarta semana, quinta semana, sexta semana, séptima semana, octava semana, novena semana, o décima semana del segundo periodo de tratamiento.

[00502] En algunas modalidades, aminorar comprende reducir la dosis (por ejemplo, una dosis diaria, semanal, mensual) de un tratamiento adicional para IBD cada 1 día, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días, cada 1 semana, cada 10 días, cada 2 semanas, o cada 4 semanas.

[00503] En algunas modalidades, aminorar comprende reducir la dosis (por ejemplo, una dosis diaria, semanal, mensual) de

un tratamiento adicional para IBD en incrementos de al menos alrededor de 1%, al menos alrededor de 3%, al menos alrededor de 5%, al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 15%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, o al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 40%, o al menos alrededor de 50%.

[00504] En algunas modalidades, aminorar comprende reducir la dosis (por ejemplo, una dosis diaria, semanal, mensual) de un tratamiento adicional para IBD en incrementos de al menos 1 mg, al menos 2 mg, al menos 3 mg, al menos 4 mg, al menos 5 mg, al menos 6 mg, al menos 7 mg, al menos 8 mg, al menos 9 mg, o al menos 10 mg.

[00505] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD es un corticoesteroide (por ejemplo, prednisona) administrado al paciente que tiene IBD en una dosis diaria de > 10 mg y aminorar comprende reducir la dosis diaria una vez a la semana por alrededor de 5 mg hasta que se alcance una dosis de 10 mg/día y después de reducir adicionalmente la dosis diaria una vez a la semana por alrededor de 2.5 mg hasta descontinuar.

[00506] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD es un corticoesteroide (por ejemplo, prednisona) administrada al paciente que tiene IBD en una dosis diaria de < 10 mg y aminorar comprende reducir la dosis diaria una vez a la semana por alrededor de 2.5 mg hasta descontinuar.

[00507] En algunas modalidades, el tratamiento adicional para IBD es un corticoesteroide (por ejemplo, budesonida) administrada al paciente que tiene IBD y aminorar comprende reducir la dosis diaria una vez cada 3 semanas por alrededor de 3 mg hasta descontinuar.

[00508] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD, quien se administró con uno o más tratamientos adicionales antes del primer periodo de tratamiento, logró remisión sin uno o más tratamientos adicionales para IBD. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD logró la remisión sin corticoesteroides. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD logra la remisión sin corticoesteroides en la semana 24 del segundo periodo de tratamiento.

7.2 Actividades de Monitoreo

[00509] En algunas modalidades, los métodos proporcionado en la presente además comprenden monitorear la actividad del AON para SMAD7 en el paciente que tiene IBD en uno o más criterios de valoración. El uno o más criterios de valoración pueden ser, *por ejemplo,* durante el periodo de selección inicial, el primer periodo de tratamiento, el periodo de observación, el segundo periodo de tratamiento, el periodo de seguimiento, el tercer periodo de tratamiento, o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, los métodos comprenden monitorear la actividad del AON para SMAD7

en uno o más criterios de valoración durante el primer, segundo y/o tercer periodos de tratamiento.

[00509] El uno o más criterios de valoración para monitorear puede ser durante cualquier semana de cualquier de una o más del periodo de selección inicial, el primer periodo de tratamiento, el periodo de observación, el segundo periodo de tratamiento, el periodo de seguimiento, y el tercer periodo de tratamiento. Cada uno del uno o más criterios de valoración puede estar en un tiempo fijo antes o después de una administración de AON para SMAD7 dada o puede coincidir con el tiempo de una administración de AON para SMAD7.

[00511] En algunas modalidades, un criterio de valoración del uno o más criterios de valoración se encuentra en o alrededor del comienzo del primer periodo de tratamiento (por ejemplo, durante el primer periodo de tratamiento - semana 0). En algunas modalidades, un criterio de valoración de dos o más criterios de valoración se encuentra en o alrededor del final del primer periodo de tratamiento (por ejemplo, durante el primer periodo de tratamiento - semana 4, semana 8, o semana 12). En algunas modalidades, un punto de tiempo de dos o más criterios de valoración es durante la semana 12 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, un criterio de valoración de dos o más criterios de valoración se encuentra en o alrededor del comienzo del segundo periodo de tratamiento (por ejemplo, durante el segundo periodo de

tratamiento – semana 0). En algunas modalidades, un criterio de valoración se encuentra en o alrededor del final del segundo periodo de tratamiento (por ejemplo, durante el segundo periodo de tratamiento – semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20, semana 24, semana 28, semana 32, semana 36, semana 40, semana 44, semana 48, o semana 52).

[00512] En algunas modalidades, un criterio de valoración de los dos o más criterios de valoración es durante la semana 24 del segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, un criterio de valoración de los dos o más criterios de valoración es durante la semana 52 del segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, un criterio de valoración del uno o más criterios de valoración se encuentra en o alrededor del comienzo del tercer periodo de tratamiento (por ejemplo, durante el tercer periodo de tratamiento - semana 0). En algunas modalidades, un criterio de valoración de los dos o más criterios de valoración se encuentra en o alrededor del final del tercer periodo de tratamiento (por ejemplo, durante el tercer periodo de tratamiento - semana 4, semana 8, semana 12, semana 24, semana 52, semana 104, o semana 208). En algunas modalidades, un criterio de valoración de los dos o más criterios de valoración es durante la semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00513] En algunas modalidades, monitorear la actividad del

AON para SMAD7 en el paciente que tiene IBD comprende analizar un valor de referencia (por ejemplo, una puntuación, nivel o valor del valor de referencia). En algunas modalidades, el valor de referencia se analiza en un punto de tiempo durante la primera semana (por ejemplo, semana 0) del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el valor de referencia se analiza antes de la primera administración de la terapia anti-SMAD7 (por ejemplo, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6 semanas, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 1 año, al menos 3 años, o al menos 5 años antes). En algunas modalidades, el valor de referencia se analiza durante una fase crónica de IBD (brote), *por ejemplo,* antes de la primera administración de una terapia anti-SMAD7. En algunas modalidades, el valor de referencia se analiza cuando el paciente se encuentra en remisión (por ejemplo, mientras que recibe un tratamiento para IBD previo, el cual puede ser un tratamiento para IBD distinto de un terapia anti-SMAD7). En algunas modalidades, el valor de referencia es una puntuación promedio desde los diversos puntos de tiempo antes del tratamiento.

[00514] En algunas modalidades, monitorear la actividad del AON para SMAD7 en el paciente que tiene IBD comprende determinar un punto de tiempo, *por ejemplo,* durante el primer, segundo y/o tercer periodos de tratamiento cuando el

paciente que tiene IBD muestra una respuesta al AON para SMAD7 (por ejemplo, disminución de la puntuación de SES-CD del valor de referencia ≥ 25% o ≥ 50%; disminución de la puntuación de CDAI del valor de referencia ≥ 100 puntos; disminución de la puntuación de PRO-2 del valor de referencia ≥ 8 puntos; disminución de la puntuación de frecuencia de heces blandas o líquidas diarias promedio del valor de referencia de ≥ 1 punto, y/o disminución de la puntuación de dolor abdominal del valor de referencia ≥ 1 punto, disminución de la puntuación de TMS del valor de referencia ≥ 30% y ≥ 3 puntos; disminución de la subpuntuación de ES del valor de referencia ≥ 1; disminución de la puntuación de PMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos; o disminución de la puntuación de MMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos).

[00515] En algunas modalidades, monitorear la actividad del AON para SMAD7 en el paciente que tiene IBD comprende determinar un punto de tiempo, *por ejemplo,* durante el primer, segundo y/o tercer periodos de tratamiento cuando el paciente que tiene IBD experimenta remisión (por ejemplo, puntuación de SES-CD ≤2; puntuación de CDAI <150; puntuación de PRO-2 ≤ 8; puntuación de dolor abdominal ≤ 1 y/o frecuencia de heces blandas o líquidas diarias promedio diariamente ≤ 1.5; puntuación de TMS ≤ 2 puntos; ES subpuntuación = 0; PMS puntuación ≤ 2 o MMS puntuación ≤ 2).

[00516] En algunas modalidades, monitorear la actividad del AON para SMAD7 en el paciente que tiene IBD comprende analizar un resultado endoscópico, un parámetro de actividad clínica, un parámetro de seguridad o tolerabilidad, un biomarcador de inflamación intestinal o daño del tejido, una puntuación histológica, expresión de un biomarcador en un biopsia de mucosa intestinal, o la exposición sistémica del AON para SMAD7 en el paciente que tiene IBD.

[00517] En algunas modalidades, monitorear la actividad del AON para SMAD7 en el paciente que tiene IBD comprende analizar la Calidad de Vida (QOL) y Evaluaciones de Economía de la Salud (HEA) (por ejemplo, Encuesta de Salud de Formulario Corto de 36 reactivos del Estudio de Resultados Médicos, Versión 2 (SF-36 v2); Cuestionario de IBD; Cuestionario de Deterioro de Actividad y Productividad en el Trabajo para CD (WPAI-CD); Cuestionario Europeo de Calidad de Vida de 5 Dimensiones (ED-5D); Índice de Harvey-Bradshaw (HBI)).

[00518] En algunas modalidades, monitorear la actividad del AON para SMAD7 en el paciente que tiene IBD comprende analizar la endoscopía (por ejemplo, colonoscopía, rectosignoidoscopía flexible) y biopsia mucosal intestinal, Puntuación Mayo Total (TMS), Puntuación Mayo Parcial (PMS), Puntuación Mayo Modificada (MMS).

[00519] En algunas modalidades, analizar el resultado

endoscópico comprende analizar la Puntuación Endoscópica Simple por enfermedad de Crohn (SES-CD). En algunas modalidades, la SES-CD se analiza en un punto de tiempo durante la semana 4 o semana 12 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, analizar la SES-CD comprende analizar la presencia y tamaño de las úlceras, el grado de la superficie ulcerada, el grado de la superficie afectada, o la presencia y tipo de estrechamiento en el íleon, el colon derecho, el colon transversal, el colon izquierdo, el recto, o en una combinación o todas las regiones del colon listadas.

[00520] En algunas modalidades, la SES-CD se analiza en un punto de tiempo durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20, semana 24, semana 28, semana 32, semana 36, semana 40, semana 44, semana 48, o semana 52 del segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, la SES-CD se analiza en un punto de tiempo durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 24, semana 36, semana 52, semana 104, semana 156, semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00521] En algunas modalidades, analizar la SES-CD comprende analizar una SES-CD absoluta. En algunas modalidades, analizar la SES-CD comprende analizar cambios en SES-CD del valor de referencia (por ejemplo, SES-CD incrementa o disminuye).

[00522] En algunas modalidades, las variables SES-CD se

definen de acuerdo con la Tabla 1.

Tabla 1: Definición Ejemplar de Variables de SES-CD

Variable	Valores SES-CD			
	0	1	2	3
Tamaño de las ulceras	Ninguno	Úlceras aftosas (Diámetro: 0.1 a 0.5 cm)	Úlceras grandes (Diámetro: 0.5 a 2.0 cm)	Úlceras muy grandes (Diámetro: > 2.0 cm)
Superficie ulcerada	Ninguna	< 10 %	10 % - 30 %	> 30 %
Superficie afectada	Segmento no afectado	< 50 %	50 % - 75 %	> 70 %
Presencia de estrechamiento	Ninguna	Simple, puede aprobarse	Múltiple, puede aprobarse	No puede aprobarse

[00523] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta al AON para SMAD7 si la SES-CD se reduce ≥ 25% o ≥50% del valor de referencia. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta al AON para SMAD7 si la SES-CD se reduce en 4 puntos en relación con un valor de referencia. En algunas modalidades, el valor de referencia SES-CD es la SES-CD en o alrededor del comienzo del primer periodo de tratamiento, *por ejemplo*, en un punto de tiempo durante la semana 0.

[00524] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD experimenta remisión si la SES-CD ≤ 2.

[00525] En algunas modalidades, analizar un resultado

endoscópico comprende analizar la cicatrización de la mucosa. En algunas modalidades, la cicatrización de la mucosa se analiza en un punto de tiempo durante la semana 12 del primer periodo de tratamiento.

[00526] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD experimenta cicatrización de la mucosa si la ulceración se encuentra ausente en el paciente.

[00527] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD experimenta cicatrización de la mucosa si la SES-CD ≤ 2.

[00528] En algunas modalidades, analizar una puntuación histológica comprende analizar una puntuación histológica absoluta a partir de la mucosa intestinal del paciente que tiene IBD. En algunas modalidades, analizar la puntuación histológica comprende analizar cambios en la puntuación histológica a partir de la mucosa intestinal del paciente que tiene IBD del valor de referencia. En algunas modalidades, analizar la puntuación histológica comprende analizar un cambio en la puntuación histológica a partir de la mucosa intestinal del paciente que tiene IBD del valor de referencia en un punto de tiempo durante la semana 12 del primer periodo de tratamiento.

[00529] En algunas modalidades, analizar la puntuación histológica comprende analizar un cambio en la puntuación histológica de la mucosa intestinal del paciente que tiene IBD del valor de referencia en un punto de tiempo durante la

semana 12 o semana 24 del segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, analizar la puntuación histológica comprende analizar un cambio en la puntuación histológica de la mucosa intestinal del paciente que tiene IBD del valor de referencia en un punto de tiempo durante la semana 12, semana 24, semana 36, semana 52, semana 104, semana 156, semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00530] En algunas modalidades, analizar un resultado endoscópico comprende analizar el índice de severidad endoscópica de la enfermedad de Crohn (CDEIS).

[00531] En algunas modalidades, analizar un parámetro de actividad clínica comprende analizar el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI; margen de 0-600).

[00532] El CDAI es una medición útil en estudios clínicos que evalúan la eficacia de las nuevas terapias en pacientes con CD con enfermedad predominantemente inflamatoria. Este índice se basa, en parte, en un cuestionario de autoevaluación completado por el sujeto. Se conocen en la técnica cuestionarios para autoevaluación. El CDAI puede evaluar cómo afecta la CD la calidad de vida del sujeto y el efecto del tratamiento. La determinación de CDAI puede implicar procesar un cuestionario de autoevaluación con la respuesta del paciente evaluada numéricamente y ponderada. Puntuaciones (margen de 0 a 600) se clasifican entonces de acuerdo con la severidad de la enfermedad. Enfermedad active

leve puede definirse por una puntuación de ≥150 y ≤219, enfermedad active moderada puede definirse por una puntuación ≥220 y ≤450, mientras que la enfermedad severa puede definirse como una puntuación de CDAI > 450. Remisión puede definirse como un puntuación de CDAI < 150. Las determinaciones de CDAI pueden considerarse un número de variables, incluyendo, *por ejemplo,* número de heces blandas o líquidas por día (por ejemplo, cada día durante 7 días), dolor abdominal/cólicos (por ejemplo, cada día durante 7 días), bienestar general (por ejemplo, cada día durante 7 días), número de complicaciones, tal como, *por ejemplo,* artritis o artralgias, iritis o uveítis, eritema nudoso, pioderma gangrenoso, úlceras aftosas, fisuras anales, fístulas, o abscesos, otra fiebre con fístula superior a 37.8°C durante la semana previa, tomado loperamida, difenoxilato, u opiaceo por diarrea, masa abdominal, hematocrito de menos de 0.47 en hombres y menos de 0.42 en mujeres, porcentaje de desviación por arriba y por debajo del peso estándar.

[00533] En algunas modalidades, analizar la puntuación de CDAI comprende analizar una puntuación de CDAI absoluto. En algunas modalidades, analizar la puntuación de CDAI comprende analizar cambios en la puntuación CDAI del valor de referencia (por ejemplo, la puntuación de CDAI incrementa o disminuye).

[00534] En algunas modalidades, el valor de referencia CDAI es el CDAI en o alrededor del comienzo del primer periodo de tratamiento, *por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0.

[00535] En algunas modalidades, la puntuación de CDAI se analiza en uno o más criterios de valoración durante el primer, segundo y/o tercer periodos de tratamiento. En algunas modalidades, el CDAI se analiza al inicio del primer periodo de tratamiento (por ejemplo, en un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento) y al final del primer periodo de tratamiento (por ejemplo, en un punto de tiempo durante la semana 4, semana 8, o semana 12 del primer periodo de tratamiento). En algunas modalidades, el CDAI se analiza al inicio del segundo periodo de tratamiento (por ejemplo, en un punto de tiempo durante la semana 0 del segundo periodo de tratamiento) y al final del segundo periodo de tratamiento (por ejemplo, en un punto de tiempo durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20, semana 24, semana 28, semana 32, semana 36, semana 40, semana 44, semana 48, o semana 52 del segundo periodo de tratamiento).

[00536] En algunas modalidades, el CDAI se analiza al inicio del tercer periodo de tratamiento (por ejemplo, en un punto de tiempo durante la semana 0 del tercer periodo de tratamiento) y al final del tercer periodo de tratamiento

(por ejemplo, en un punto de tiempo durante la semana 24, semana 52, semana 104, semana 156, o semana 208 del tercer periodo de tratamiento).

[00537] En algunas modalidades, analizar el CDAI comprende analizar el tiempo de una pérdida parcial de respuesta.

[00538] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta clínica al AON para SMAD7 si el CDAI se reduce ≥ 100 puntos del valor de referencia. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una mejora clínica si la puntuación de CDAI absoluta es < 180 y la puntuación de CDAI se reduce ≥ 70 puntos del valor de referencia.

[00539] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD experimenta remisión si el CDAI
< 150.

[00540] En algunas modalidades, analizar un parámetro de actividad clínica comprende analizar un Resultado Reportado por el Paciente (PRO). El análisis de PRO implica pacientes que cuantifican sus propios síntomas, que puede ser útil para evaluar la severidad de IBD. Un Resultado Reportado por el Paciente en dos reactivos (PRO-2) por CD se consideran dos variables de CDAI, *por ejemplo,* frecuencia de heces blandas o líquidas y dolor abdominal. Los métodos por determinar puntuaciones PRO-2 son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, una puntuación de PRO-2 total puede calcularse con

base en la información proporcionada en un cuestionario o diario del paciente. Las puntuaciones diarias de frecuencia de heces blandas o líquidas y dolor abdominal, puede ser promediarse durante 7 días y ponderarse, *por ejemplo,* utilizando factores de multiplicación aplicadas también durante las determinaciones de CDAI. En algunas modalidades, los valores de PRO-2 de 8, 14, y 34 puntos puede corresponder a puntuaciones de CDAI de 150, 220, y 450 puntos y los cambios de puntuación de PRO-2 del valor de referencia de 2, 5, y 8 puntos puede corresponder a cambios en puntuaciones de CDAI de 50, 70, y 100 puntos.

[00541] En algunas modalidades, analizar el parámetro de actividad clínica comprende analizar una puntuación de resultado reportado por el paciente en dos reactivos (PRO-2).

[00542] En algunas modalidades, analizar la puntuación de PRO-2 comprende analizar una puntuación de PRO-2 absoluta. En algunas modalidades, analizar la puntuación de PRO-2 comprende analizar cambios en la puntuación de PRO-2 del valor de referencia (por ejemplo, la puntuación de PRO-2 incrementa o disminuye).

[00543] En algunas modalidades, la puntuación PRO-2 del valor de referencia es la puntuación PRO-2 en o alrededor del comienzo del primer periodo de tratamiento, *por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0.

[00544] En algunas modalidades, la puntuación de PRO-2 se

analiza en uno o más criterios de valoración durante el primer, segundo y/o tercer periodos de tratamiento. En algunas modalidades, PRO-2 se analiza en un punto de tiempo durante la semana 2, semana 4, semana 8, o semana 12 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, PRO-2 se analiza en un punto de tiempo durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20, semana 24, semana 28, semana 32, semana 36, semana 40, semana 44, semana 48, o semana 52 del segundo periodo de tratamiento.

[00545] En algunas modalidades, PRO-2 se analiza en un punto de tiempo durante la semana 24, semana 52, semana 104, semana 156, o semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00546] En algunas modalidades, analizar PRO-2 comprende analizar heces líquidas diarias promedio, o heces blandas diarias promedio, o un puntuación de dolor abdominal diario promedio.

[00547] En algunas modalidades, analizar PRO-2 comprende analizar la frecuencia diaria promedio de heces líquidas o blandas en un punto de tiempo durante el primer, segundo y/o tercer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, analizar PRO-2 comprende analizar la frecuencia diaria promedio de heces líquidas o blandas en un punto de tiempo durante la semana 2, semana 4, semana 8, o semana 12 del primer periodo de tratamiento, durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20, o semana 24 del segundo

periodo de tratamiento, o durante la semana 24, semana 52, semana 104, semana 156, o semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00548] En algunas modalidades, analizar PRO-2 comprende analizar la puntuación de dolor abdominal diario promedio en un punto de tiempo durante el primer, segundo y/o tercer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, analizar PRO-2 comprende analizar la puntuación de dolor abdominal diario promedio en un punto de tiempo durante la semana 2, semana 4, semana 8, o semana 12 del primer periodo de tratamiento, durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20, o semana 24 del segundo periodo de tratamiento, o durante la semana 24, semana 52, semana 104, semana 156, o semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00549] En algunas modalidades, los pacientes que tiene IBD logran una frecuencia diaria promedio de heces líquidas o blandas ≤ 6, ≤ 5, ≤ 4, ≤ 3, ≤ 2, o ≤ 1 en un punto de tiempo durante la semana 2, semana 4, semana 8, o semana 12 del primer periodo de tratamiento, durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20, semana 24, semana 28, semana 32, semana 36, semana 40, semana 44, semana 48, o semana 52 del segundo periodo de tratamiento, o durante la semana 24, semana 52, semana 104, semana 156, o semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00550] En algunas modalidades, el pacientes que tiene IBD

logra un puntuación de dolor abdominal diario promedio ≤ 3, ≤ 2, o ≤ 1 en un punto de tiempo durante la semana 2, semana 4, semana 8, o semana 12 del primer periodo de tratamiento, durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20, semana 24, semana 28, semana 32, semana 36, semana 40, semana 44, semana 48, o semana 52 del segundo periodo de tratamiento, o durante la semana 24, semana 52, semana 104, semana 156, o semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00551] En algunas modalidades, los pacientes que tiene IBD logran una frecuencia diaria promedio de heces líquidas o blandas ≤ 4, ≤ 3.5, ≤ 3.0, ≤ 2.5, o ≤ 2.0 y una puntuación de dolor abdominal ≤ 2.0, ≤ 1.5, o ≤ 1.0 en un punto de tiempo durante la semana 2, semana 4, semana 8, o semana 12 del primer periodo de tratamiento, durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20, semana 24, semana 28, semana 32, semana 36, semana 40, semana 44, semana 48, o semana 52 del segundo periodo de tratamiento, o durante la semana 24, semana 52, semana 104, semana 156, o semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00552] En algunas modalidades, los pacientes que tiene IBD logran una frecuencia diaria promedio de heces líquidas o blandas ≤3 y puntuación de dolor abdominal ≤1 en la semana 4, semana 12, o semana 52 del régimen de dosificación.

[00553] En algunas modalidades, el pacientes que tiene IBD logra una frecuencia diaria promedio de heces líquidas o

blandas ≤1.5 y puntuación de dolor abdominal ≤1 en la semana 4, semana 12, o semana 52 del régimen de dosificación.

[00554] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta al AON para SMAD7 si la puntuación de PRO-2 se reduce ≥ 8 puntos del valor de referencia.

[00555] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD experimenta remisión si la puntuación de PRO-2 ≤ 8.

[00556] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD experimenta remisión (por ejemplo, SES-CD ≤ 2, CDAI < 150, PRO-2 ≤8, puntuación de dolor abdominal ≤ 1 y/o puntuación de una frecuencia diaria promedio de heces líquidas o blandas ≤ 1.5; TMS ≤ 2.0, MMS ≤ 2.0, PMS ≤ 2.0, o ES =0) sin tratamiento por corticoesteroides antes o simultáneo.

[00557] Puede ser útil para el análisis de CDAI y puntuaciones PRO-2 tener que el paciente tenga información de registro de IBD en un diario, tal como el número de heces líquidas o blandas por día, dolor abdominal/cólicos, bienestar general, fiebre superior a 37.8°C durante la semana previa, administración de, *por ejemplo,* difenoxilato/atropina, loperamida, u opiáceos por diarrea.

[00558] En algunas modalidades, los cuestionarios de QOL y HEA comprenden la Encuesta de Salud de Formulario Corto de 36 reactivos del Estudio de Resultados Médicos, versión 2 (SF-36 v2). SF-36 v2 es un instrumento de estado de salud general autoadministrado de 36 reactivos a menudo utilizado en

ensayos clínicos e investigación de servicios de salud. SF-36 v2 típicamente incluyen puntuaciones de 8 multi-reactivos que evalúan 8 dominios de salud, tal como 1) limitaciones en actividades físicas debido a problemas de salud; 2) limitaciones en actividades sociales debido a problemas físicos o emocionales; 3) limitaciones en actividades de rol usuales debido a problemas de salud físicos; 4) dolor corporal; 5) salud mental general (trastornos psicológicos y bienestar); 6) limitaciones en actividad de rol usual debido a problemas emocionales; 7) vitalidad (energía y fatiga); y 8) percepciones de salud general. Los conceptos medidos por el SF-36 no son específicos para cualquier edad, enfermedad, o grupo de tratamiento, permitiendo la comparación de carga relativa de diferentes enfermedades y el beneficio relativo de diferentes tratamientos.

[00559] En algunas modalidades, los cuestionarios de QOL y HEA comprenden el Cuestionario de Enfermedad Intestina Inflamatoria (IBDQ). La IBDQ es un instrumento de respuesta para reflejar el cambio rápido en la calidad de vida de los pacientes con CD dentro de periodo de 2 semanas. El IBDQ ha evolucionado en un estándar para medir la calidad de vida específica de la enfermedad en pacientes con CD. El IBDQ es un cuestionario auto-administrado de 32 reactivos con referencia a 4 dimensiones de calidad de vida (Hlavaty, 2006), incluyendo dimensión de la función del intestino (BD),

dimensión de estatus emocional (ED), dimensión de síntomas (SysD), y dimensión de funcionamiento social (SocD). Cada dimensión se califica típicamente con hasta 7 puntos por cada reactivo. La puntuación de IBDQ total varía de 32 a 224 puntos, con puntuaciones mayores que indican una mayor calidad de vida.

[00560] En algunas modalidades, los cuestionarios de QOL y HEA comprenden el Cuestionario de Deterioro de Actividad y Productividad en el Trabajo para Enfermedad de Crohn (WPAI-CD). El WPAI-CD evalúa el impacto de CD en un trabajo y actividad del paciente durante los últimos 7 días. El WPAI-CD comprende 6 preguntas que capturan información, tal como el estado de empleo, horas de trabajo perdidas debido a la CD, horas perdidas debido a otras razones, horas trabajadas realmente, el grado al que CD ha afectado la productividad mientras trabaja de 0 (sin efecto) a 10 (deterioro máximo), el grado al cual CD ha afectado otras actividades regulares (que no son del trabajo) (0-10). Las preguntas de WPAI-CD se usan para crear 4 dimensiones, con puntuaciones expresadas en porcentaje de deterioro; mayores puntuaciones indican mayor deterioro y productividad reducida: ausentismo (tiempo perdido en el trabajo en sujetos empleados), Presenteísmo (productividad reducida durante el trabajo), deterioro general del trabajo (absentismo y presenteísmo), deterioro de la actividad (reducción de la productividad en actividades

diarias). La diferencia mínimamente importante (MID), es decir, el cambio en la puntuación de WPAI-CD se considera clínicamente significativa, es aproximadamente el 7%.

[00561] En algunas modalidades, los cuestionarios de QOL y HEA comprenden el Cuestionario Europeo de Calidad de Vida de 5 Dimensiones (ED-5D). El EQ-5D (The EuroQol Group, 1990) es un instrumento auto-administrado de 6 reactivos, validado, diseñado para medir el estado de salud genérico. El EQ-5D típicamente tiene dos componentes: 1) el sistema descriptivo de EQ-5D (cinco reactivos; Puntuación de Índice de EQ-5D) y 2) La Puntuación Análoga Visual de EQ (EQ-5D VAS). La Puntuación de Índice de EQ-5D incluye cinco dimensiones de salud (mobilidad, autocuidado, actividades usuales, dolor/molestia, y ansiedad/depresión). Cada dimensión puede tener tres niveles que reflejan "sin problemas," "algunos problemas," y "problemas extremos." Un estado de salud EQ-5D único se define al combinar un nivel de cada una de las cinco dimensiones. Los Estados de salud son en una escala de 0.0 (muerte) a 1.0 (salud perfecta). Debido a que el peor estado de salud posible puede ser juzgado por los encuestados como peor que la muerte, son posibles valores negativos. Los valores de preferencia para muchos países han sido establecidos a través de una serie de estudios. El EQ-5D VAS es una escala vertical con criterios de valoración etiquetados "mejor salud imaginable" y "peor salud

imaginable" anclada en 100 y 0, respectivamente. A los encuestados se les pregunta para que indiquen cómo califican su propio "estado de salud hoy" al dibujar una línea desde la caja de anclaje a aquel punto en la EQ-5D VAS que representa mejor su propia salud en ese día. El EQ-5D ha demostrado buena capacidad de reproducción (correlación intraclase [ICC] = 0.77 por la puntuación EQ VAS y ICC = 0.89 por la puntuación de índice de EQ-5D) y evidencia de validez de grupo conocido.

[00562] En algunas modalidades, los cuestionarios de QOL y HEA comprenden el Índice de Harvey-Bradshaw (HBI). El HBI se ideo en 1980 como una versión más simple del CDAI para propósitos de recolección de datos. Consiste sólo de parámetros clínicos, los primeros tres reactivos se califican por el sujeto durante los días previos, y los 2 reactivos restantes por el Investigador o delegado en la visita programada. El HBI es mucho más simple de usar que el CDAI y no requiere pruebas bioquímicas. Las puntuaciones de HBI varían de 0 a > 18, el margen superior puede variar con base en el número de heces líquidas o blandas por día, y se clasifican entonces de acuerdo con la severidad de la enfermedad. Remisión se define por una puntuación de < 5; la enfermedad activa leve se define por una puntuación de > 5 y < 7; enfermedad activa moderada se define por una puntuación de > 8 y < 16; enfermedad severa se define por una puntuación

de > 16. El HBI consiste de 8 variables: clasificación de bienestar general (desde ayer), clasificación de dolor abdominal (desde ayer), número total de heces líquidas o blandas (desde ayer), presencia de masa abdominal (en el día de visita), complicaciones (verificar cualquiera que aplique, en el día de visita, *por ejemplo,* ninguna, artritis, uveítis, eritema nodoso, úlceras aftosas, pioderma gangrenoso, fisuras anales, nueva fístula, o abscesos).

[00563] En algunas modalidades, los cuestionarios de QOL y HEA comprenden evaluación de Utilización de Recursos Sanitarios (HRU). La evaluación de HRU se evaluará en este estudio para evaluar el impacto de CD y resultados relacionados con la salud (hospitalizaciones, consultas clínicas de cuidado urgente o departamento de emergencia y visitas del médico).

[00564] En algunas modalidades, La Evaluación Global del Médico (PGA) se hace como parte de la puntuación de Mayo. Los tres criterios de reconocimiento de: la recolección diaria del sujeto de molestia abdominal sensación general de bienestar, y otras observaciones, tal como hallazgos físicos y el estatus de desempeño del sujeto.

[00565] En algunas modalidades, un colonoscopía se realiza si un sujeto tiene colitis extensiva; o se realiza una rectosigmoidoscopía flexible si un sujeto sólo tiene colitis en el lado izquierdo. Se realiza la colonoscopía y/o

rectosigmoidoscopía flexible en alrededor de la semana 1, alrededor de la semana 2, alrededor de la semana 4, alrededor de la semana 8, alrededor de la semana 12, alrededor de la semana 24, alrededor de la semana 32, alrededor de la semana 40, alrededor de la semana 52, alrededor del año 2, alrededor del año 4.

[00566] En algunas modalidades, se evalúa la puntación Mayo total (TMS). El TMS es un instrumento diseñado para medir la actividad de la enfermedad de UC. El TMS típicamente varía de 0 a 12 puntos. Consiste de 4 subpuntajes, cada una graduada de 0 a 3 con mayores puntajes que indican una enfermedad más severa. El subpuntaje de frecuencia de heces (SFS), - Subpuntaje De Sangrado Rectal (RBS), Subpuntuación de Endoscopia, Evaluación Global del Médico. La respuesta clínica se define como una disminución del valor de referencia en TMS de al menos 3 puntos, y al menos 30% de disminución en el TMS, con una disminución acompañante en la RBS de al menos un punto o RBS absoluto de 0 o 1. La remisión clínica se define generalmente como TMS $\leq$ 2, sin subpuntuación individual > 1. En algunas modalidades, la remisión clínica puede presentarse sin normalización de la frecuencia de heces y comprende una subpuntuación de Frecuencia de Heces de 1. La respuesta endoscópica se define como un punto o mayor disminución del valor de referencia en la subpuntuación de endoscopia. La remisión endoscópica se

define como la subpuntuación de endoscopia de 0. En algunas modalidades, remisión endoscópica comprende una subpuntuación de endoscopia de 0 o 1, donde una subpuntuación de 1 no incluye una friabilidad. En algunas modalidades, cualquier indicación de friabilidad indica una subpuntuación de endoscopia de al menos 2. La evaluación de TMS se realiza en alrededor de la semana 4, alrededor de la semana 8, alrededor de la semana 12, alrededor de la semana 24, alrededor de la semana 32, alrededor de la semana 40, alrededor de la semana 52, alrededor del año 2, alrededor del año 4.

[00567] En algunas modalidades, se evalúa la puntuación Mayo Parcial (PMS). La PMS es la suma de RBS, SFS, y PGA, y varía de 0 a 9 puntos. La respuesta clínica se define como una disminución del valor de referencia en PMS de al menos 2 puntos y al menos 25%, con una disminución acompañante en la RBS de al menos 1 punto o un RBS absoluto de 0 o 1. La remisión clínica se define como TMS $\leq$ 2, sin subpuntuación individual > 1. En algunas modalidades, la remisión clínica comprende un RBS=0. La evaluación de PMS se realiza en alrededor de la semana 4, alrededor de la semana 8, alrededor de la semana 12, alrededor de la semana 24, alrededor de la semana 32, alrededor de la semana 40, alrededor de la semana 52, alrededor del año 2, alrededor del año 4.

[00568] En algunas modalidades, se evalúa la Puntuación Mayo Modificada (MMS). La MMS se basará en la frecuencia de

heces, sangrado rectal y puntuaciones de endoscopia de la puntuación mayo total y se excluirá la subpuntuación de PGA, ya que esta es una medida global que es subjetiva en naturaleza. La Puntuación Mayo Modificada varía de 0 a 9 puntos. La respuesta clínica se define como un disminución del valor de referencia en MMS de al menos 2 puntos y al menos 25%, con una disminución acompañante en la RBS de al menos 1 punto o un RBS absoluto de 0 o 1. Con base en el MMS, la remisión clínica se define como un MMS de ≤ 2, sin subpuntuación individual > 1. La evaluación de MMS se realiza en alrededor de la semana 4, alrededor de la semana 8, alrededor de la semana 12, alrededor de la semana 24, alrededor de la semana 32, alrededor de la semana 40, alrededor de la semana 52, alrededor del año 2, alrededor del año 4.

[00569] La subpuntuación de sangrado rectal (RBS) es una de las cuatro mediciones para el Sistema de Puntuación de Mayo (MSS). La RBS a menudo varía de 0 a 3, con 0 que representa que no se ve sangre 1 que representa rayas de sangre con heces menos de la mitad de las veces, 2 que representa sangre obvia con las heces la mayoría de las veces , y 3 que representa que pasa sólo sangre. La RBS diaria representa el sangrado más severo del día. En algunas modalidades, la remisión clínica comprende una RBS=0.

[00570] En algunas modalidades, el parámetro de seguridad o

tolerabilidad comprende un evento adverso, un examen físico, signos vitales, peso corporal, un electrocardiograma, (EKG), una evaluación de seguridad de laboratorio clínico, un cultivo de heces o una prueba de embarazo.

[00571] En algunas modalidades, analizar un parámetro de seguridad o tolerabilidad comprende evaluar el tipo, frecuencia o seguridad de un evento adverso, una relación del evento adverso a la administración del AON para SMAD7, descontinuación de la administración de AON para SMAD7 debido a un evento adverso, o cambios clínicamente significativos en los signos vitales, ECG, o hallazgos de laboratorio.

[00572] En algunas modalidades, la evaluación de seguridad de laboratorio clínico comprende una prueba de hematología, una prueba de coagulación, una prueba química de suero y/o un análisis urinario. En algunas modalidades, la prueba de hematología comprende un conteo de glóbulos rojos (RBC), un nivel de hemoglobina, un hematocrito, hemoglobina corpuscular promedio (MCH), concentración de hemoglobulina corpuscular promedio (MCHC), volumen corpuscular promedio (MCV), un conteo de glóbulos blancos diferencial (WBC), un conteo WBC absoluto, o un conteo de plaquetas. En algunas modalidades, la prueba de coagulación comprende analizar el tiempo de protombrina (PT) o el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT). En algunas modalidades, la prueba química de suero comprende analizar la proteína total, albúmina, calcio,

fósforo, glucosa, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST)/transaminasa glutámica-oxaloacética de suero (SGOT) alanina aminotransferasa (AST)/transaminasa glutámica-oxaloacética de suero (SGOT), alanina aminotransferasa (ALT)/transaminasa glutámica-pirúvica de suero (SGPT), sodio, potasio, cloruro, dióxido de carbono, nitrógeno-urea en sangre (BUN), creatinina, deshidrogenasa láctica (LDH), magnesio, o activación complementaria (por ejemplo, Bb, C3a y C5a).

[00573] En algunas modalidades, el cultivo de heces comprende una prueba para toxina de *Clostridium difficile* (*C. difficile*).

[00574] En algunas modalidades, el análisis urinario comprende la tira reactiva para análisis urinario o análisis urinario en el microscopio. En algunas modalidades, la tira reactiva para análisis urinario comprende analizar la gravedad específica, pH, glucosa, cetonas, proteína total, bilirrubina, estearasa de leucocitos, nitrito o urobilinogen. En algunas modalidades, el análisis urinario en el microscopia comprende analizar células epiteliales, RBC, o WBC.

[00575] En algunas modalidades, analizar un biomarcador de inflamación intestinal o daño del tejido comprende analizar SMAD7, fosforilación de SMAD3, HLA-DR, CD4, CD8, CRP (por

ejemplo, medido como hsCRP), FCP, TNFα, IL8, IFN-γ, IL-12, IL17A o IL6. El análisis de biomarcador puede comprender el análisis de niveles de biomarcadores absolutos o el análisis de cambios en niveles de biomarcadores (por ejemplo, disminuye o incrementa el valor de referencia, o de otro valor de referencia del historial médico de paciente). Los niveles de biomarcadores en el paciente que tiene IBD puede compararse con los niveles de biomarcadores correspondientes en grupos de control saludables, o cambios en niveles de biomarcadores pueden seguirse en el paciente que tiene IBD con el tiempo. Los biomarcadores pueden analizarse en cualquiera de uno o más puntos de tiempo durante el periodo de selección inicial, el primer periodo de tratamiento, el segundo periodo de tratamiento, el tercer periodo de tratamiento, o el periodo de seguimiento, o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el CRP se analiza en una muestra de sangre obtenida a partir del paciente que tiene IBD. En algunas modalidades, el FCP se analiza en una muestra fecal obtenida a partir del paciente que tiene IBD.

[00576] En algunas modalidades, analizar un biomarcador de inflamación intestinal o daño del tejido comprende analizar FCP, CRP, CD4, CD8, HLA-DR, fosforilación de SMAD3, ARNm de SMAD7 o nivel de proteína, TNF-α, IL-8, IFN-γ, IL-12, IL-17, IL-6, Reg-3α, IL-10, IL-25, CCL20, IL-17A, Foxp3, CCR9, IL-5, IL-13, IL4 y TGF-β1.

[00577] Métodos para analizar biomarcadores en una muestra de paciente se conocen en la técnica y comprenden por ejemplo ELISA, tinción Western, RT-PCR, HPLC, LC-MS, microscopia de fluorescencia, inmunocitoquímica, y similares.

[00578] En algunas modalidades, los niveles de CRP (por ejemplo, medidos como hsCRP), *por ejemplo,* en una muestra de sangre, de suero, o de plasma de un paciente que tiene IBD, indica si el paciente que tiene IBD responde al AON para SMAD7.

[00579] En algunas modalidades, otros biomarcadores (por ejemplo, IL-10, CCL20, TNF-α) se analizarán a partir de muestras de sangre en suero y biopsias mucosales intestinales. En algunas modalidades, el microbioma intestinal y FCP se evaluarán a partir de las muestras fecales. En algunas modalidades, todas las muestras de sangre se recolectarán en los puntos especificados para aislar PBMC para evaluar la expresión de biomarcadores inmunes (por ejemplo, IL-17A).

[00580] En algunas modalidades, analizar un biomarcador de inflamación intestinal o daño del tejido comprende analizar el cambio en CRP a partir del valor de referencia en un punto de tiempo durante la semana 4, semana 8, o semana 12, del primer periodo de tratamiento, durante la semana 0, semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20, o semana 24 del segundo periodo de tratamiento, durante la semana 24, semana

52, semana 104, semana 156, o semana 208 del tercer periodo de tratamiento, o durante la semana 20 o 52 del periodo de observación.

[00581] En algunas modalidades, analizar la expresión de un biomarcador en una biopsia de mucosa intestinal comprende analizar biomarcadores tales como grupo de diferenciación 4 (CD4), grupo de diferenciación 8 (CD8), un complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) clase I o clase II (por ejemplo, HLA-DR), SMAD3 (por ejemplo, fosforilación de SMAD3) o SMAD7 (por ejemplo, niveles de ARNm de SMAD7 o niveles de proteína).

7.2.1 Respuesta Clínica

[00582] Las respuestas clínicas en un paciente con IBD a los métodos de tratamiento y/o regímenes de administración proporcionados en la presente pueden informar los ajustes al método de tratamiento y/o regímenes de administración, por ejemplo, durante la transición desde el primer periodo de tratamiento hasta el segundo periodo de tratamiento, durante la transición desde el segundo periodo de tratamiento hasta el tercer periodo de tratamiento, o tras la salida del segundo o tercer periodo de tratamiento. Véase, *por ejemplo*, la Sección 7.1.1.3, la Sección 7.1.1.6, la Sección 7.6 y la Sección 7.7. Por ejemplo, el régimen de administración de un paciente con IBD que responde a una terapia anti-SMAD7 puede

ajustarse, *por ejemplo*, al acortar la duración del primer y/o segundo periodo de tratamiento, al permitir al paciente con IBD una transición desde el primer hasta el segundo periodo de tratamiento o desde el segundo hasta el tercer periodo de tratamiento, al disminuir la dosis de la terapia anti-SMAD7, o al terminar la terapia de anti-SMAD7. El régimen de administración de un paciente con IBD que no responde a la terapia anti-SMAD7 puede ajustarse, *por ejemplo*, al aumentar la dosis de la terapia anti-SMAD7.

[00583] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta clínica si el paciente que tiene IBD muestra ≥50% de reducción de SES-CD del valor de referencia (por ejemplo, un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento), ≥ 100 puntos disminución del valor de referencia en la puntuación de CDAI, ≥ 8 puntos disminución del valor de referencia de la puntuación de PRO-2, ≥ 3.0 o ≥ 1.5 puntos disminución del valor de referencia en la frecuencia de heces líquidas o blandas diarias promedio y/o ≥ 1 punto disminución del valor de referencia en puntuación de dolor abdominal, disminución de puntuación de TMS del valor de referencia ≥ 30% y ≥ 3 puntos, disminución de ES del valor de referencia ≥ 1; disminución de puntuación de PMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos; disminución de la puntuación de MMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos (por ejemplo, en un punto de tiempo durante

el primer, segundo y/o tercer periodos de tratamiento).

[00584] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una mejora clínica si el paciente que tiene IBD muestra una puntuación de CDAI absoluta < 180 y una reducción de puntuación de CDAI ≥ 70 puntos del valor de referencia (por ejemplo, un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento).

[00585] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta clínica si el paciente que tiene IBD muestra un disminución de puntuación de TMS ≥ 30% y ≥ 3 puntos del valor de referencia (por ejemplo, un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento), junto con un disminución de la puntuación de RBS ≥ 1 o RBS absoluta ≤ 1; una disminución de subpuntuación endoscópica del valor de referencia ≥ 1; una disminución de la puntuación de PMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos, junto con una disminución de la puntuación de RBS ≥ 1 o una RBS absoluta ≤ 1; una disminución de la puntuación de MMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos, junto con una reducción en la puntuación de RBS de ≥ 1 o una RBS absoluta ≤ 1.

[00586] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta clínica si los niveles de uno o más biomarcadores de inflamación intestinal, tal como una citosina inflamatoria (por ejemplo, TNFα, IFN-γ, IL6, IL8, o

IL12, u otro biomarcador, tal como, *por ejemplo,* SMAD7, fosforilación de SMAD3, FCP, CRP, CD4, CD8, o HLA-DR), se disminuyen del valor de referencia al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, o al menos 99% en una muestra obtenida a partir del paciente que tiene IBD en un punto de tiempo antes o durante el primer periodo de tratamiento, durante el segundo periodo de tratamiento, y/o durante el tercer periodo de tratamiento.

[00587] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta clínica si los niveles de uno o más biomarcadores de inflamación intestinal, tal como una citosina antiinflamatoria, *por ejemplo,* IL10, se disminuye del valor de referencia al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 15 veces, al menos 20 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 250 veces, al menos 500 veces o al menos 1,000 veces en una muestra obtenida a partir del paciente que tiene IBD en un punto de tiempo antes o durante el primer periodo de tratamiento, durante el segundo periodo de tratamiento, y/o durante el tercer periodo de tratamiento.

[00588] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta clínica a los niveles de uno o más biomarcadores de inflamación intestinal, (por ejemplo,

fosforilación de SMAD3), se incrementa a partir del valor de referencia al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 15 veces, al menos 20 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 75 veces, o al menos 100 veces en una muestra obtenida a partir del paciente que tiene IBD en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento y/o el segundo periodo de tratamiento.

[00589] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta clínica, si la fosforilación de SMAD3 se incrementa del valor de referencia (por ejemplo, un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento) al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 15 veces, al menos 20 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 250 veces, al menos 500 veces o al menos 1,000 veces en una muestra obtenida a partir del paciente que tiene IBD.

[00590] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta clínica si los niveles de ARNm de SMAD7 y/o los niveles de proteína de SMAD7 se disminuyen al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 15 veces, al menos 20 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 250 veces, al menos 500 veces o al menos 1,000 veces en una muestra

obtenida a partir del paciente al final del primer periodo de tratamiento comparado con una muestra obtenida a partir del paciente al inicio del primer periodo de tratamiento.

[00591] En algunas modalidades, el paciente con IBD muestra una respuesta clínica si los niveles de CRP (por ejemplo, medidos en hsCRP) en una muestra de sangre, suero o plasma del paciente que tiene IBD son <3.0 mg/L, <2.5 mg/L, <2.0 mg/L, <1.5 mg/L, < 1.0 mg/L, o < 0.5 mg/L.

[00592] En algunas modalidades, el paciente con IBD muestra una respuesta clínica si los niveles de TNFα en una muestra de sangre, suero o plasma del paciente que tiene IBD son <30 pg/ml, < 25 pg/ml, <20 pg/ml, o < 15 pg/ml.

[00593] En algunas modalidades, el paciente con IBD muestra una respuesta clínica si los niveles IL6 en una muestra de sangre, suero o plasma del paciente que tiene IBD son <600 pg/ml, < 500 pg/ml, <400 pg/ml, o < 300 pg/ml.

[00594] En algunas modalidades, el paciente con IBD muestra una respuesta clínica si los niveles de IL8 en una muestra de sangre, suero o plasma del paciente que tiene IBD son <30 pg/ml, < 25 pg/ml, <20 pg/ml, o < 15 pg/ml.

[00595] En algunas modalidades, el paciente con IBD muestra una respuesta clínica si los niveles de IL12 en una muestra de sangre, suero o plasma del paciente que tiene IBD son <100 pg/ml, < 75 pg/ml, <50 pg/ml, o < 25 pg/ml.

[00596] En algunas modalidades, el paciente con IBD muestra

una respuesta clínica si los niveles de IL17A en una muestra de sangre, suero o plasma del paciente que tiene IBD son <100 pg/ml, < 75 pg/ml, <50 pg/ml, o < 25 pg/ml.

[00597] En algunas modalidades, el paciente con IBD muestra una respuesta clínica si los niveles de FCP en un muestra fecal del paciente que tiene IBD son ≤25 µg/g heces, ≤50 µg/g heces, ≤75 µg/g heces, ≤100 µg/g heces, ≤150 µg/g heces, o ≤200 µg/g heces.

7.2.2 Remisión Clínica

[00598] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra remisión, si el paciente muestra una puntuación de SES-CD ≤2, una puntuación de CDAI <150, una puntuación de PRO-2 <8, puntuación de dolor abdominal ≤1 y/o puntuación de frecuencia de heces líquidas o blandas diarias promedio ≤1.5; puntuación de TMS ≤ 2; ES = 0; puntuación de PMS ≤ 2; puntuación de MMS ≤ 2 o sanación de la mucosa, como se indica, *por ejemplo,* por la ausencia de una ulceración en la mucosa intestinal, *por ejemplo,* en un punto de tiempo durante el primer, segundo y/o tercer periodo de tratamiento.

[00599] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra remisión, si el paciente muestra una puntuación de TMS ≤ 2 puntos sin subpuntuación individual> 1; un subpuntuación endoscópica = 0; una puntuación de PMS ≤ 2 puntos sin subpuntuación individual> 1; una puntuación de MMS

≤ 2 puntos sin subpuntuación individual> 1, *por ejemplo,* en un punto de tiempo durante el primer, segundo y/o tercer periodo de tratamiento.

[00600] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra remisión, si de uno o más biomarcadores de inflamación intestinal (por ejemplo, TNFα, IFN-γ, IL6, IL8 o IL12, u otro biomarcador, tal como, *por ejemplo,* FCP, CRP, fosforilación de SMAD3, IL-17A, CD4, CD8, o HLA-DR) en una muestra del paciente que tiene IBD se encuentra dentro de un margen de desviación estándar (SD) de 2σ, 3σ, 5σ, 6σ, o 10σ del promedio, mediana, o nivel medio del biomarcador en un grupo control sano (por ejemplo, comparado por historia médica, edad, género, raza, u otros factores).

7.2.3 Pérdida de la respuesta

[00601] En algunas modalidades, el paciente experimenta una pérdida parcial de la respuesta, o una pérdida completa de la respuesta, si el puntaje CDAI se aumenta por ≥50 puntos y si el puntaje CDAI es ≥150 en 2 o más criterios consecutivos de valoración o después de que el paciente mostró una primera respuesta a el AON para SMAD7, *por ejemplo,* durante el primer, segundo o tercer periodo de tratamiento.

7.3 Calprotectina Fecal

[00602] En los métodos proporcionados en la presente, el

biomarcador FCP puede utilizarse para monitorear las actividades de un tratamiento anti-SMAD7, como se describe en la Sección 7.2 (por ejemplo, para analizar si un paciente muestra una respuesta clínica a un AON para SMAD7, o si un paciente experimenta remisión). En algunas modalidades, los niveles de FCP en una muestra de paciente con IBD puede informar de una decisión con respecto a si un paciente con IBD se encuentra en transición desde la primera hasta la segunda fase de tratamiento (por ejemplo, si el paciente muestra una respuesta clínica a un AON para SMAD7 o si el paciente muestra remisión), *por ejemplo,* como se describe en la Sección 7.1.

[00603] En otros métodos proporcionados en la presente, la FCP puede utilizarse como un biomarcador para selección de pacientes.

[00604] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD. En una modalidad, el método comprende la siguientes etapas: (a) de administrar al paciente una dosis inicial de un AON para SMAD7; (b) analizar el nivel de FCP en el paciente; y (c) si el nivel de FCP se encuentra por encima de los niveles normales de FCP, entonces administrar al paciente una dosis posterior que es mayor que o igual a la dosis inicial. Alternativamente, si en la etapa (c), el nivel de FCP se encuentra por debajo de los niveles normales de FCP

como se determina en la etapa (b), entonces la etapa (c) comprende administrar al paciente una dosis posterior que es igual a o más pequeña que la dosis inicial.

[00605] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) establecer un nivel de control de FCP para el paciente; (b) administrar al paciente una dosis inicial de un oligonucleótido antisentido para SMAD7; c) analizar el nivel de FCP en el paciente; y (d) si el nivel de FCP es más bajo que el nivel de control, entonces administrar al paciente una dosis posterior que es la misma que la dosis inicial o más pequeña que la dosis inicial, o, si el nivel de FCP no cambia o aumenta comparado con el nivel de control, entonces administrar al paciente una dosis posterior que es la misma que la dosis inicial o mayor que la dosis inicial o terminar el tratamiento.

[00606] En algunas modalidades, el nivel de control por el paciente con IBD es el nivel de FCP en una muestra obtenida del paciente con IBD antes de la administración del primer tratamiento anti-SMAD7 durante un período de enfermedad crónica, *por ejemplo*, cuando el paciente se encontró en remisión. En algunas modalidades, el nivel de control para el paciente con IBD es el nivel de FCP en una muestra obtenida a partir del paciente con IBD antes de la administración del

primer tratamiento anti-SMAD7 durante un período de enfermedad aguda (por ejemplo, Paciente con CD: CDAI > 150; CDAI ≥ 250 y ≤450; Paciente con UC: MMS ≥ 4 y ≤ 9, y ES ≥ 2). En algunas modalidades, el nivel de control para el paciente con IBD es el nivel de FCP en una muestra obtenida del paciente con IBD durante un periodo cuando el paciente se administra con un tratamiento anti-SMAD7, o al inicio de un periodo de tratamiento (por ejemplo, durante la semana 0, nivel del valor de referencia). En algunas modalidades, el nivel de control del paciente con IBD es el nivel de FCP en una muestra obtenida del paciente con IBD en un punto de tiempo anterior durante un periodo de tratamiento anti-SMAD7.

[00607] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD con respecto a la administración de una dosis inicial de un AON para SMAD7. En una modalidad, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, donde el método comprende las siguientes etapas: (a) analizar el nivel de FCP en el paciente; y (b) si el nivel de FCP se encuentra por encima los niveles normales de FCP, entonces administrar al paciente una dosis inicial de un AON para SMAD7. Además, el método puede además comprender las etapas de: (c) analizar el nivel de FCP en el paciente después de la etapa de administración, es decir, la etapa (b); y (d) si el nivel de FCP se encuentra

por encima los niveles normales de FCP, entonces administrar al paciente una dosis posterior que es mayor que o igual a la dosis inicial. Alternativamente, si en la etapa (d), el nivel de FCP se encuentra por debajo de los niveles normales de FCP, como se determina en la etapa (c), entonces la etapa (d) comprende administrar al paciente una dosis posterior que es igual a o más pequeña que la dosis inicial. En algunos ejemplos, si la dosis posterior administrada en la etapa (d) es igual a o mayor que la dosis máxima tolerada (MTD), entonces el método comprende la etapa de terminación del tratamiento.

[00608] El nivel de FCP puede analizarse en cualquier punto de tiempo durante un programa de administración en un método para tratar la IBD proporcionado en la presente. Por ejemplo, el nivel de FCP puede analizarse antes o después de administrar una terapia anti-SMAD7 (por ejemplo, al menos 1 día, al menos 3 días, al menos 5 días, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 4 meses, o al menos 6 meses), o simultáneamente con la administración de la terapia anti-SMAD7.

[00609] El nivel de FCP puede analizarse en puntos de tiempo variables después de una etapa de administración (b). Por ejemplo, en algunas modalidades, después de una etapa de administración (b), el nivel de FCP se analiza al menos 1

día, al menos 3 días, al menos 5 días, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 4 meses, o al menos 6 meses después de la etapa de administración. En algunas modalidades, el nivel de FCP se analiza inmediatamente después de la etapa de administración. En todavía otras modalidades, el nivel de FCP se analiza alrededor de 7 días, alrededor de 10 días, alrededor de 15 días, alrededor de 20 días, alrededor de 25 días, o alrededor de 28 días después de la etapa de administración.

[00610] Los niveles normales de FCP pueden determinarse basado en valores de referencia numérica o con respecto a los niveles de FCP en un grupo control sano. Por ejemplo, en algunas modalidades, los niveles normales de FCP son de alrededor de ≤20 μg/g (heces), alrededor de ≤40 μg/g, alrededor de ≤60 μg/g, alrededor de ≤80 μg/g, alrededor de ≤100 μg/g, alrededor de ≤120 μg/g, alrededor de ≤140 μg/g, alrededor de ≤160 μg/g, alrededor de ≤180 μg/g, alrededor de ≤200 μg/g, alrededor de ≤220 μg/g, o alrededor de ≤240 μg/g. En algunas modalidades, los niveles normales de FCP en un control sano que tiene 2-9 años son entre alrededor de 100 μg/g y alrededor de 200 μg/g, entre alrededor de 110 μg/g y alrededor de 190 μg/g, entre alrededor de 120 μg/g y alrededor de 180 μg/g, entre alrededor de 130 μg/g y alrededor de 170 μg/g, o entre alrededor de 140 μg/g y

alrededor de 160 μg/g. En algunas modalidades, los niveles normales de FCP en un control sano que tiene de 10-59 años son de alrededor de 166 μg/g. En algunas modalidades, los niveles normales de FCP en un control sano que tiene 10-59 años es entre alrededor de 10 μg/g y alrededor de 100 μg/g, entre alrededor de 20 μg/g y alrededor de 90 μg/g, entre alrededor de 30 μg/g y alrededor de 80 μg/g, entre alrededor de 40 μg/g y alrededor de 70 μg/g, o entre alrededor de 50 μg/g y alrededor de 60 μg/g. En algunas modalidades, los niveles normales de FCP en un control sano que tiene de 10-59 años son de alrededor de 51 μg/g. En algunas modalidades, los niveles normales de FCP en un control sano que tiene ≥ 60 años son de entre alrededor de 60 μg/g y alrededor de 160 μg/g, entre alrededor de 70 μg/g y alrededor de 150 μg/g, entre alrededor de 80 μg/g y alrededor de 140 μg/g, entre alrededor de 90 μg/g y alrededor de 130 μg/g, o entre alrededor de 100 μg/g y alrededor de 120 μg/g. En algunas modalidades, los niveles normales de FCP en un control sano que tiene ≥60 años son de alrededor de 112 μg/g.

[00611] En otras modalidades de la invención, los niveles normales de FCP se definen como los niveles medianes de FCP en un grupo control sano. Un grupo control sano puede definirse basado en diversos criterios relacionados con antecedentes genéticos, hábitos, y atributos físicos comparados con el mismo conjunto de criterios en el paciente.

Por ejemplo, en algunas modalidades, el grupo control sano y el paciente que tiene IBD se comparan con respecto a edad, género, origen étnico, hábitos de tabaquismo, hábitos dietéticos, índice de masa corporal (IMC), y/o hábitos de ejercicio.

[00612] En diversas modalidades de la invención, la dosis inicial de un AON para SMAD7 administrada a un paciente que tiene IBD puede variar. Por ejemplo, en algunas modalidades, la dosis inicial de un AON para SMAD7 administrada a un paciente que tiene IBD es menos de 500 mg/día, menos de 400 mg/día, menos de 300 mg/día, menos de 200 mg/día, menos de 100 mg/día, menos de 90 mg/día, menos de 80 mg/día, menos de 70 mg/día, menos de 60 mg/día, menos de 50 mg/día, menos de 40 mg/día, menos de 30 mg/día, menos de 20 mg/día, o menos de 10 mg/día. Alternativamente, en otras modalidades, la dosis inicial es al menos 1 mg/día, al menos 5 mg/día, al menos 10 mg/día, al menos 20 mg/día, al menos 30 mg/día, al menos 40 mg/día, al menos 50 mg/día, al menos 60 mg/día, al menos 70 mg/día, al menos 80 mg/día, al menos 90 mg/día, al menos 100 mg/día, al menos 200 mg/día, al menos 300 mg/día, al menos 400 mg/día, o al menos 500 mg/día. En todavía otras modalidades, la dosis inicial es alrededor de 5 mg/día, alrededor de 10 mg/día, alrededor de 20 mg/día, alrededor de 30 mg/día, alrededor de 40 mg/día, alrededor de 50 mg/día, alrededor de 60 mg/día, alrededor de 70 mg/día, alrededor de

80 mg/día, alrededor de 90 mg/día, alrededor de 100 mg/día, alrededor de 200 mg/día, alrededor de 300 mg/día, alrededor de 400 mg/día, o alrededor de 500 mg/día. En algunas modalidades, la dosis inicial es 5 mg/día, 10 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 70 mg/día, 80 mg/día, 90 mg/día, 100 mg/día, 110 mg/día, 120 mg/día, 130 mg/día, 140 mg/día, 150 mg/día, 160 mg/día, 170 mg/día, 180 mg/día, 190 mg/día, o 200 mg/día.

[00613] En algunas modalidades de un método para tratar o manejar la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) proporcionadas en esta sección, después de analizar el nivel de FCP en el paciente en una etapa (b) o (c), si el nivel de FCP se encuentra por encima los niveles normales de FCP, entonces el método puede comprender la etapa de administrar al paciente una dosis posterior que es mayor que la dosis inicial. En algunas modalidades, después de analizar el nivel de FCP en el paciente en una etapa (b) o (c), si el nivel de FCP se encuentra por debajo de los niveles normales de FCP, entonces el método puede comprender la etapa de administrar al paciente una dosis posterior que es más pequeña que la dosis inicial.

[00614] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para determinar el nivel de una dosis posterior de AON para SMAD7 con respecto a una dosis inicial de AON para SMAD7 basado en los niveles de FCP en un paciente que tiene IBD.

Por ejemplo, en modalidades de la invención descritas en la presente, si los niveles de FCP en un paciente que tiene IBD se encuentran por encima de los niveles normales después de una etapa de administración inicial (a) o (b), la dosis posterior administrada en una etapa (c) o (d) es de al menos alrededor de 5 mg/día, al menos alrededor de 10 mg/día, al menos alrededor de 20 mg/día, al menos alrededor de 30 mg/día, al menos alrededor de 40 mg/día, al menos alrededor de 50 mg/día, al menos alrededor de 60 mg/día, al menos alrededor de 70 mg/día, al menos alrededor de 80 mg/día, al menos alrededor de 90 mg/día, al menos alrededor de 100 mg/día, al menos alrededor de 110 mg/día, al menos alrededor de 120 mg/día, al menos alrededor de 130 mg/día, al menos alrededor de 140 mg/día, al menos alrededor de 150 mg/día, o al menos alrededor de 160 mg/día, al menos alrededor de 170 mg/día, al menos alrededor de 180 mg/día, al menos alrededor de 190 mg/día, o al menos alrededor de 200 mg/día mayor que la dosis inicial. Alternativamente, en algunas modalidades, si los niveles de FCP en un paciente que tiene IBD se encuentran por debajo de los niveles normales después de una etapa de administración inicial (a) o (b), la dosis posterior administrada en una etapa (c) o (d) es al menos alrededor de 5 mg/día, al menos alrededor de 10 mg/día, al menos alrededor de 20 mg/día, al menos alrededor de 30 mg/día, al menos alrededor de 40 mg/día, al menos alrededor de 50 mg/día, al

menos alrededor de 60 mg/día, al menos alrededor de 70 mg/día, al menos alrededor de 80 mg/día, al menos alrededor de 90 mg/día, o al menos alrededor de 100 mg/día más pequeña que la dosis inicial. Además, en algunas modalidades, la dosis inicial administrada en una etapa de administración inicial (a) o (b) es entre alrededor de 10 mg/día y 100 mg/día, alrededor de 5 mg/día y 200 mg/día, alrededor de 10 mg/día y 50 mg/día, alrededor de 50 mg/día y 100 mg/día, y alrededor de 100 mg/día y alrededor de 200 mg/día, y la dosis posterior administrada en una etapa (c) o (d) es entre alrededor de 30 mg/día y 200 mg/día, alrededor de 5 mg/día y 30 mg/día, alrededor de 20 mg/día y 50 mg/día, alrededor de 50 mg/día y 100 mg/día, o alrededor de 100 mg/día y 200 mg/día.

[00615] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para modular tratamiento con un AON para SMAD7 en un paciente con IBD basado en una comparación de niveles relativos de FCP en un paciente antes y después de una etapa de administración inicial. El método comprende la siguientes etapas: (a) analizar el nivel de FCP en el paciente; y (b) si el nivel de FCP se encuentra por encima los niveles normales de FCP, entonces administrar al paciente una dosis inicial de un AON para SMAD7; (c) analizar el nivel de FCP en el paciente después de la etapa de administración; y (d) si el nivel de FCP es más bajo después de la etapa de

administración que el nivel de FCP antes la etapa de administración, entonces administrar al paciente una dosis posterior que es la misma que la dosis inicial o más pequeña que la dosis inicial. Alternativamente, en la etapa (d) si el nivel de FCP no cambia o aumenta después de la etapa de administración (es decir, la etapa (b)) comparada con el nivel de FCP antes la etapa de administración, entonces la etapa (d) comprende administrar al paciente una dosis posterior que es mayor que la dosis inicial o terminar el tratamiento. Alternativamente, en la etapa (d) si el paciente se encuentra en remisión clínica y el nivel de FCP no cambia o aumenta después de la etapa de administración (es decir, la etapa (b)) comparada con el nivel de FCP antes la etapa de administración, entonces la etapa (d) comprende terminar el tratamiento.

[00616] En algunas modalidades de un método proporcionado en esta sección, puede analizarse un cambio en los niveles de FCP observado después de una etapa de administración inicial (de AON para SMAD7) comparados con los niveles de FCP antes de la etapa de administración, por ejemplo, como un cambio en porcentaje de los niveles de FCP, para determinar la cantidad de una dosis posterior de AON para SMAD7 a ser administrada a un paciente con IBD. Por ejemplo, en algunas modalidades, si el nivel de FCP disminuye al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos

70%, al menos 80%, al menos 90%, o al menos 95% después de la etapa de administración (por ejemplo, una etapa de administración (b)) comparada con el nivel de FCP antes la etapa de administración, entonces el método comprende una etapa (por ejemplo, una etapa de administración (d)) de administrar al paciente una dosis posterior que es la misma que la dosis inicial o más pequeña que la dosis inicial.

[00617] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para determinar la probabilidad que un paciente que tiene IBD experimente remisión clínica después del tratamiento con un AON para SMAD7 basado en una comparación de los niveles de FCP, por ejemplo, basado en una comparación de cambio en porcentaje en los niveles de FCP antes y después del tratamiento con un AON para SMAD7. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos descritos en la presente además comprenden la etapa de determinar que el paciente que tiene IBD tiene una oportunidad mayor que 20%, mayor al 30%, mayor al 40%, mayor al 50%, mayor al 60%, mayor al 70%, mayor al 80%, mayor al 90% o mayor al 100% de experimentar remisión clínica de la IBD durante un periodo de tiempo de al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6 semanas o al menos 8 semanas, si el nivel de FCP después de una etapa de administración (por ejemplo, una etapa de administración (b)) disminuye al menos 5%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos

50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, o al menos 95% comparado con el nivel de FCP antes de la etapa de administración.

[00618] La remisión clínica, como se describe en la presente, puede determinarse por comparación con un valor de referencia, por ejemplo, un Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) o una Puntuación de Mayo Modificada (MMS). En algunas modalidades de la invención, la remisión clínica en un paciente que tiene IBD se indica por una puntuación de CDAI de menos de 150 (CDAI <150), o una MMS ≤ 2. Véase, *por ejemplo,* la Sección 7.2.2.

[00619] En algunas modalidades de un método proporcionado en esta sección, una respuesta clínica o remisión clínica puede observarse en un punto de tiempo proporcionado o dentro de un marco de tiempo proporcionado con respecto a la administración del AON para SMAD7 (por ejemplo, utilizando un análisis descrito en la Sección 7.2, incluyendo, *por ejemplo,* puntuación de CDAI o la MMS). Por ejemplo, en algunas modalidades, la remisión clínica se observa alrededor de una día, alrededor de 3 días, alrededor de una semana, alrededor de dos semanas, alrededor de tres semanas, alrededor de cuatro semanas, alrededor de seis semanas, alrededor de ocho semanas, o alrededor de diez semanas después de una etapa de administración (Por ejemplo, una etapa de administración (b)) y se mantiene durante un periodo de al menos 3 días, al menos

1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6 semanas al menos 8 semanas, o al menos 10 semanas. De manera similar, algunas modalidades de la invención comprenden un método de determinar que el paciente que tiene IBD tiene una oportunidad de experimentar remisión clínica de la IBD, donde el paciente que tiene IBD tuvo una CDAI de entre alrededor de 220 y alrededor de 400, entre alrededor de 150 y alrededor de 200, entre alrededor de 200 y alrededor de 250, entre alrededor de 250 y alrededor de 300, entre alrededor de 300 y alrededor de 350, entre alrededor de 350 y alrededor de 400, entre alrededor de 400 y alrededor de 450, o mayor que alrededor de 450 una semana antes de a una terapia anti-SMAD7 etapa de administración (Por ejemplo, una etapa de administración (b)). Algunas modalidades de la invención comprenden un método de determinar que el paciente que tiene IBD tiene una oportunidad de experimentar remisión clínica de IBD, donde el paciente que tiene IBD tuvo una MMS de entre alrededor de 4 y alrededor de 9, entre alrededor de 2 y alrededor de 4, entre alrededor de 4 y alrededor de 6, entre alrededor de 6 y alrededor de 8, o mayor que alrededor de 8 una semana antes de a una terapia anti-SMAD7 etapa de administración (Por ejemplo, una etapa de administración (b)).

[00620] En algunas modalidades, un método para tratar o manejar la IBD en un paciente por encima de los niveles

normales de FCP, comprende administrar al paciente una dosis de AON para SMAD7. Además, en algunas modalidades, un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que por encima de los niveles normales de FCP después de la administración de una dosis de un AON para SMAD7, comprende administrar además una dosis del AON para SMAD7 que es mayor que o igual a la dosis anterior. De manera similar, en algunas modalidades de un método para tratar o manejar la IBD, el paciente que tiene IBD por debajo de los niveles normales de FCP después de la administración de una dosis de AON para SMAD7. En el último caso, el método comprenderá administrar al paciente además una dosis del AON para SMAD7 que es menor que o igual a la dosis anterior. En algunas modalidades, se repite la administración del AON para SMAD7 al paciente hasta que el paciente muestra una respuesta clínica o remisión, *por ejemplo,* basado en monitorear un parámetro clínico descritos en la Sección 7.2, *por ejemplo,* hasta que los niveles de un biomarcador, *por ejemplo,* SMAD7, fosforilación de SMAD3, HLA-DR, CD4, CD8, IFN-γ, IL-12, IL17A, IL6, IL8, CRP, TNFα, FCP alcancen los niveles normales o hasta que el paciente logre una puntuación de CDAI de menos de 150, o basado en cualquier otro parámetro clínico descrito en la Sección 7.2.

[00621] En algunas modalidades de un método para tratar o manejar la IBD en un paciente por encima de los niveles normales de FCP, la cantidad de un AON para SMAD7

administrada al paciente se aumenta hasta que los niveles de FCP en el paciente disminuyan. En tales modalidades, los niveles de AON para SMAD7 administrados al paciente pueden aumentarse hasta que el nivel de FCP en el paciente se aminore a alrededor de un nivel normal de FCP o un nivel de FCP por debajo del normal.

[00622] En algunas modalidades de un método para tratar o manejar la IBD comprenden monitorear el tratamiento o manejo de la IBD en un paciente con IBD, que comprende analizar los niveles de FCP en el paciente después de cada administración de AON para SMAD7. Utilizando estos métodos, la ausencia de una disminución en los niveles de FCP indica que el tratamiento o manejo no es efectivo. En tales modalidades, los niveles de FCP pueden analizarse una vez o múltiples veces, por ejemplo, dos veces, tres veces, cuatro veces, alrededor de cinco veces, alrededor de 10 veces, alrededor de 15 veces, alrededor de 20 veces, o alrededor de 30 veces, después de cada administración de AON para SMAD7. Además, el lapso de la medición de los niveles de FCP puede variar con respecto al tiempo de administración de AON para SMAD7 de modo que los niveles de FCP pueden analizarse inmediatamente después de, después de alrededor de 1 hora, después de alrededor de 3 horas, después de alrededor de 6 horas, después de alrededor de 12 horas, después de alrededor de 1 día, después de alrededor de 3 días, después de alrededor de

1 semana, después de alrededor de 2 semanas, después de y/o alrededor de 1 mes, después de la administración de AON para SMAD7.

[00623] Para determinar los niveles de un biomarcador o analiteo, Por ejemplo, FCP, en un paciente que tiene IBD utilizando los métodos descritos en la presente, puede obtenerse una muestra del paciente. Por lo tanto, en algunas modalidades de un método para tratar o manejar la IBD proporcionado en esta sección, se determina el nivel de FCP en el paciente que tiene IBD en una muestra obtenida a partir del paciente que tiene IBD. Los analitos diferentes de o adicionalmente a FCP, por ejemplo, pero no se limitan a Interleucina-6 (IL6), Interleucina-8 (IL8), Interleucina-12 (IL12), Interleucina-17A (IL17A), Interferón gamma (IFN-□,) Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFα), Cúmulo de Diferenciación 4 (CD4), Cúmulo de Diferenciación 8 (CD8), Antígeno de Leucocito Humano –DR (HLA-DR), y Proteína C Reactiva (CRP), también pueden determinarse en los métodos de la invención. De esta manera, en algunas modalidades, el método comprende determinar un nivel, o múltiples niveles, de uno o más analitos adicionales en el paciente que tiene IBD. Los analitos de TNFα comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o derivados del gen de TNFα, descrito por la Secuencia de Referencia del NCBI: NG_007462.1. Los analitos de CRP comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o

derivados del gen de CRP, descritas por la Secuencia de Referencia del NCBI: NG_013007.1. Los analitos de IL8 comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o derivados del gen de TNFα, descrito por la Secuencia de Referencia del NCBI: NG_029889.1. Los analitos de FCP comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o derivados del gen de FCP, descritos por el Entrez Gene ID No. 6280. Los analitos de IL6 comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o derivados del gen de IL6e, descrito por el Entrez Gene ID No. 3569. Los analitos de IL8 comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o derivados del gen de IL8, descritos por el Entrez Gene ID No. 3567. Los analitos de IL12 comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o derivados del gen IL12, descrito por el Entrez Gene ID No. 3593. Los analitos de IL17A comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o derivados del gen de IL17A descrito por el Entrez Gene ID No. 3605. Los analitos de IFN-γ comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o derivados del gen de IFN-γ gene, descrito por el Entrez Gene ID No. 3458. Los analitos de CD4 comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o derivados del gen de CD4, descrito por el Entrez Gene ID No. 920. Los analitos de CD8 comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o derivados del gen de CD8, descrito por el Entrez Gene ID No. 925. Los analitos de HLA-DR comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o derivados de la familia de genes HLA-DR

(incluyendo, *por ejemplo,* HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, y HLA-DRB5), descritos, *por ejemplo,* por el Entrez Gene ID Nos. 3122, 3123, 3125, 3126, y 3127. Los analitos de Foxp3 comprenden ARN, ADN, y productos de proteína de o derivados del gen Foxp3, descrito por el Entrez Gene ID No. 50943.

[00624] Las muestras que contienen analitos de interés, Por ejemplo, SMAD7, SMAD3 fosforilada, HLA-DR, TNFα, CRP, IFN-γ, IL6, IL8, IL12, IL17A, CD4 y/o CD8, obtenidas del paciente que tiene IBD, puede comprender muestras de sangre, suero o plasma. Las muestras que contienen FCP pueden comprender muestras fecales. Las muestras de heces pueden ser muestras de heces húmedas o muestras de heces secas. Las muestras también pueden comprender muestras de tejido tal como, pero no se limitan a, tejido, gastrointestinal, de mucosa, de submucosa, intestinal, esofágico, ileal, rectal, o muestras linfáticas. Los niveles de analitos de interés en una muestra de un paciente que tiene IBD pueden determinarse utilizando diversos ensayos. Por ejemplo, en los métodos de la invención, puede determinarse el nivel de FCP y/u otro analito por inmunohistoquímica, Por ejemplo, por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), o por análisis de nucleótidos.

[00625] Los métodos proporcionados en la presente comprenden los métodos para tratar y manejar diversas formas de IBD. Por ejemplo, la invención comprende los métodos para

tratar y manejar la BD, donde la IBD es enfermedad de Crohn (CD) o colitis ulcerativa (UC). La invención contemplada también proporciona los métodos para tratar diferentes tipos de pacientes con IBD, incluyendo, por ejemplo, pero no se limitan a, pacientes con IBD que son dependientes de esteroides con CD activa; y pacientes resistentes a los esteroides con CD activa.

[00626] Se apreciará que el AON para SMAD7 administrado al paciente que tiene IBD en los métodos de la invención descritos en la presente, puede administrarse por diversas vías de administración. En diversas modalidades, el AON para SMAD7 puede administrarse por una o varias vías, incluyendo de manera oral, tópica, parenteral, *por ejemplo,* por inyección subcutánea, por inhalación de aerosol, o rectal. El término parenteral como se utiliza en la presente comprende inyecciones subcutáneas, administración intrapancreática, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inyección intraesternal o técnicas de infusión. En una modalidad preferida, el AON para SMAD7 administrarse al paciente que tiene IBD de manera oral.

[00627] El AON para SMAD7 descrito en la Sección 7.11, por ejemplo, puede utilizarse en los métodos de la invención descritos en la presente.

7.4 IL6, IL12, y HLA-DR

[00628] En los métodos proporcionado en la presente, los biomarcadores IL6, IL12, o HLA-DR pueden utilizarse para monitorear las actividades de un tratamiento anti-SMAD7, como se describe en la Sección 7.2 (por ejemplo, para analizar si un paciente muestra una respuesta clínica a un AON para SMAD7, o si un paciente experimenta remisión). En algunas modalidades, los niveles IL6, IL12 o HLA-DR en una muestra de paciente con IBD puede informar una decisión con respecto a si un paciente con IBD se encuentra en transición desde la primera hasta la segunda fase de tratamiento (por ejemplo, si el paciente muestra una respuesta clínica a un AON para SMAD7 o si el paciente muestra remisión), *por ejemplo,* como se describe en la Sección 7.1.

[00629] En otros métodos proporcionados en la presente, IL6, IL12 o HLA-DR pueden utilizarse como biomarcadores para la selección de pacientes.

[00630] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD. En una modalidad, el método comprende la siguientes etapas: (a) de administrar al paciente una dosis inicial de un AON para SMAD7; (b) analizar el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR en el paciente; y (c) si el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR se encuentra por encima los niveles normales de IL6, IL12 o HLA-DR entonces administrar al paciente una dosis posterior que es mayor que o igual a la dosis inicial. Alternativamente, si

en la etapa (c), el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR se encuentra por debajo de los niveles normales de IL6, IL12 o HLA-DR como se determina en la etapa (b), entonces la etapa (c) comprende administrar al paciente una dosis posterior que es igual a o más pequeña que la dosis inicial.

[00631] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) establecer un nivel de control de IL6, IL12 o HLA-DR para el paciente; (b) administrar al paciente una dosis inicial de un oligonucleótido antisentido para SMAD7; c) analizar el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR en el paciente; y (d) si el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR es más bajo que el nivel de control, entonces administrar al paciente una dosis posterior que es la misma que la dosis inicial o más pequeña que la dosis inicial, o, si el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR no cambia o aumenta comparado con el nivel de control, entonces administrar al paciente una dosis posterior que es la misma que la dosis inicial o mayor que la dosis inicial o terminar el tratamiento.

[00632] En algunas modalidades, el nivel de control para el paciente con IBD es el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR en una muestra obtenida del paciente con IBD antes de la administración del primer tratamiento anti-SMAD7 durante un período de enfermedad crónica, *por ejemplo*, cuando el

paciente se encontró en remisión. En algunas modalidades, el nivel de control por el paciente con IBD es el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR en una muestra obtenida a partir del paciente con IBD antes de la administración del primer tratamiento anti-SMAD7 durante un período de enfermedad aguda (por ejemplo, CDAI > 150; CDAI ≥ 250 y ≤450; o una Puntuación de Mayo Modificada (MMS)). En algunas modalidades, el nivel de control para el paciente con IBD es el nivel de IL6, IL10, IL12 o HLA-DR en una muestra obtenida del paciente con IBD durante un periodo cuando el paciente se administra con un tratamiento anti-SMAD7, o al inicio de un periodo de tratamiento (por ejemplo, durante la semana 0, nivel del valor de referencia). En algunas modalidades, el nivel de control del paciente con IBD es la IL6, IL12 o HLA-DR en una muestra obtenida del paciente con IBD en un punto de tiempo anterior durante un periodo de tratamiento anti-SMAD7.

[00633] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD con respecto a la administración de una dosis inicial de un AON para SMAD7. En una modalidad, se proporciona en la presente un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene IBD, donde el método comprende la siguientes etapas: (a) analizar el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR en el paciente; y (b) si el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR se encuentra por encima los niveles normales de IL6, IL12 o HLA-

DR entonces administrar al paciente una dosis inicial de un AON para SMAD7. Además, el método puede además comprender las etapas de: (c) analizar el nivel de IL6, IL12, o HLA-DR en el paciente después de la etapa de administración, es decir, la etapa (b); y (d) si el nivel de IL6, IL12, o HLA-DR se encuentra por encima de los niveles normales de IL6, IL12 o HLA-DR entonces administrar al paciente una dosis posterior que es mayor que o igual a la dosis inicial. Alternativamente, si en la etapa (d), el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR se encuentra por debajo de los niveles normales de IL6, L12 o HLA-DR, como se determina en la etapa (c), entonces la etapa (d) comprende administrar al paciente una dosis posterior que es igual a o más pequeña que la dosis inicial. En algunos ejemplos, si la dosis posterior administrada en la etapa (d) es igual a o mayor que la dosis máxima tolerada (MTD), entonces el método comprende la etapa de terminación del tratamiento.

[00634] El nivel de IL6, IL12 o HLA-DR puede analizarse en cualquier punto de tiempo durante un programa de administración en un método para tratar IBD proporcionado en la presente. Por ejemplo, el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR puede analizarse antes o después de administrar una terapia anti-SMAD7 (por ejemplo, al menos 1 día, al menos 3 días, al menos 5 días, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 4

meses, o al menos 6 meses), o simultáneamente con la administración de la terapia anti-SMAD7.

[00635] El nivel de IL6, IL12 o HLA-DR puede analizarse en puntos de tiempo variables después de una etapa de administración (b). Por ejemplo, en algunas modalidades, después de una etapa de administración (b), el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR se analiza al menos 1 día, al menos 3 días, al menos 5 días, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 4 meses, o al menos 6 meses después de la etapa de administración. En algunas modalidades, el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR se analiza inmediatamente después de la etapa de administración. En todavía otras modalidades, el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR se analiza alrededor de 7 días, alrededor de 10 días, alrededor de 15 días, alrededor de 20 días, alrededor de 25 días, o alrededor de 28 días después de la etapa de administración.

[00636] Los niveles normales de IL6, IL12 o HLA-DR pueden determinarse basado en valores de referencia numérica o con respecto a los niveles de IL6, IL12 o HLA-DR en un grupo control sano. Por ejemplo, en algunas modalidades, los niveles normales de los niveles de IL6 en una muestra de sangre, suero o plasma del paciente que tiene IBD son <600 pg/ml, < 500 pg/ml, <400 pg/ml, o < 300 pg/ml. En algunas modalidades, los niveles normales de los niveles de IL12 en

una muestra de sangre, suero o plasma del paciente que tiene IBD son <100 pg/ml, < 75 pg/ml, <50 pg/ml, o < 25 pg/ml.

[00637] En otras modalidades de la invención, los niveles normales de IL6, IL12 o HLA-DR se definen como los niveles medianos de IL6, IL12 o HLA-DR en un grupo control sano. Un grupo control sano puede definirse basado en diversos criterios relacionados con antecedentes genéticos, hábitos, y atributos físicos comparados con el mismo conjunto de criterios en el paciente. Por ejemplo, en algunas modalidades, el grupo control sano y el paciente que tiene IBD se comparan con respecto a edad, género, origen étnico, hábitos de tabaquismo, hábitos dietéticos, índice de masa corporal (IMC), y/o hábitos de ejercicio.

[00638] En diversas modalidades de la invención, la dosis inicial de un AON para SMAD7 administrada a un paciente que tiene IBD puede variar. Por ejemplo, en algunas modalidades, la dosis inicial de un AON para SMAD7 administrada a un paciente que tiene IBD es menos de 500 mg/día, menos de 400 mg/día, menos de 300 mg/día, menos de 200 mg/día, menos de 100 mg/día, menos de 90 mg/día, menos de 80 mg/día, menos de 70 mg/día, menos de 60 mg/día, menos de 50 mg/día, menos de 40 mg/día, menos de 30 mg/día, menos de 20 mg/día, o menos de 10 mg/día. Alternativamente, en otras modalidades, la dosis inicial es al menos 1 mg/día, al menos 5 mg/día, al menos 10 mg/día, al menos 20 mg/día, al menos 30 mg/día, al menos 40

mg/día, al menos 50 mg/día, al menos 60 mg/día, al menos 70 mg/día, al menos 80 mg/día, al menos 90 mg/día, al menos 100 mg/día, al menos 200 mg/día, al menos 300 mg/día, al menos 400 mg/día, o al menos 500 mg/día. En todavía otras modalidades, la dosis inicial es alrededor de 5 mg/día, alrededor de 10 mg/día, alrededor de 20 mg/día, alrededor de 30 mg/día, alrededor de 40 mg/día, alrededor de 50 mg/día, alrededor de 60 mg/día, alrededor de 70 mg/día, alrededor de 80 mg/día, alrededor de 90 mg/día, alrededor de 100 mg/día, alrededor de 200 mg/día, alrededor de 300 mg/día, alrededor de 400 mg/día, o alrededor de 500 mg/día. En algunas modalidades, la dosis inicial es 5 mg/día, 10 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 70 mg/día, 80 mg/día, 90 mg/día, 100 mg/día, 110 mg/día, 120 mg/día, 130 mg/día, 140 mg/día, 150 mg/día, 160 mg/día, 170 mg/día, 180 mg/día, 190 mg/día, o 200 mg/día.

[00639] En algunas modalidades de un método para tratar o manejar enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) proporcionado en esta sección, después de analizar el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR en el paciente en una etapa (b) o (c), si el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR se encuentra por encima de los niveles normales de IL6, IL12 o HLA-DR entonces el método puede comprender la etapa de administrar al paciente una dosis posterior que es mayor que la dosis inicial. En algunas modalidades, después de analizar el nivel de IL6, IL12 o HLA-

DR en el paciente en una etapa (b) o (c), si el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR se encuentra por debajo de los niveles normales de IL6, IL12 o HLA-DR entonces el método puede comprender la etapa de administrar al paciente una dosis posterior que es más pequeña que la dosis inicial.

[00640] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para determinar el nivel de una dosis posterior de AON para SMAD7 con respecto a una dosis inicial de AON para SMAD7 basado en los niveles de IL6, IL12 o HLA-DR en un paciente que tiene IBD. Por ejemplo, en modalidades de la invención descritas en la presente, si los niveles de IL6, IL12 o HLA-DR en un paciente que tiene IBD se encuentran por encima de los niveles normales después de una etapa de administración inicial (a) o (b), la dosis posterior administrada en una etapa (c) o (d) es al menos alrededor de 5 mg/día, al menos alrededor de 10 mg/día, al menos alrededor de 20 mg/día, al menos alrededor de 30 mg/día, al menos alrededor de 40 mg/día, al menos alrededor de 50 mg/día, al menos alrededor de 60 mg/día, al menos alrededor de 70 mg/día, al menos alrededor de 80 mg/día, al menos alrededor de 90 mg/día, al menos alrededor de 100 mg/día, al menos alrededor de 110 mg/día, al menos alrededor de 120 mg/día, al menos alrededor de 130 mg/día, al menos alrededor de 140 mg/día, al menos alrededor de 150 mg/día, o al menos alrededor de 160 mg/día, al menos alrededor de 170 mg/día, al menos alrededor de 180

mg/día, al menos alrededor de 190 mg/día, o al menos alrededor de 200 mg/día mayor que la dosis inicial. Alternativamente, en algunas modalidades, si los niveles de IL6, IL12 o HLA-DR en un paciente que tiene IBD se encuentran por debajo de los niveles normales después de una etapa de administración inicial (a) o (b), la dosis posterior administrada en una etapa (c) o (d) es al menos alrededor de 5 mg/día, al menos alrededor de 10 mg/día, al menos alrededor de 20 mg/día, al menos alrededor de 30 mg/día, al menos alrededor de 40 mg/día, al menos alrededor de 50 mg/día, al menos alrededor de 60 mg/día, al menos alrededor de 70 mg/día, al menos alrededor de 80 mg/día, al menos alrededor de 90 mg/día, o al menos alrededor de 100 mg/día más pequeña que la dosis inicial. Además, en algunas modalidades, la dosis inicial administrada en una etapa de administración inicial (a) o (b) es entre alrededor de 10 mg/día y 100 mg/día, alrededor de 5 mg/día y 200 mg/día, alrededor de 10 mg/día y 50 mg/día, alrededor de 50 mg/día y 100 mg/día, y alrededor de 100 mg/día y alrededor de 200 mg/día, y la dosis posterior administrada en una etapa (c) o (d) es entre alrededor de 30 mg/día y 200 mg/día, alrededor de 5 mg/día y 30 mg/día, alrededor de 20 mg/día y 50 mg/día, alrededor de 50 mg/día y 100 mg/día, o alrededor de 100 mg/día y 200 mg/día.

[00641] En otro aspecto, se proporciona en la presente un

método para modular tratamiento con un AON para SMAD7 en un paciente con IBD basado en una comparación de niveles relativos de IL6, IL12 o HLA-DR en un paciente antes y después de una etapa de administración inicial. El método comprende la siguientes etapas: (a) analizar el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR en el paciente; y (b) si el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR se encuentra por encima los niveles normales de IL6, IL12 o HLA-DR, entonces administrar al paciente una dosis inicial de un AON para SMAD7; (c) analizar el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR en el paciente después de la etapa de administración; y (d) si el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR es más bajo después de la etapa de administración que el nivel de IL6, IL12, o HLA-DR antes la etapa de administración, entonces administrar al paciente una dosis posterior que sea la misma que la dosis inicial o más pequeña que la dosis inicial. Alternativamente, en la etapa (d) si el nivel de IL6, IL12, o HLA-DR no cambia o aumenta después de la etapa de administración (es decir, la etapa (b)) comparada con el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR antes la etapa de administración, entonces la etapa (d) comprende administrar al paciente una dosis posterior que sea mayor que la dosis inicial o terminar el tratamiento. Alternativamente, en la etapa (d) si el paciente se encuentra en remisión clínica y el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR no cambia o aumenta después de la etapa de administración (es decir, la etapa (b)) comparada con el

nivel de IL6, IL12 o HLA-DR antes la etapa de administración, entonces la etapa (d) comprende terminar el tratamiento.

[00642] En algunas modalidades de un método proporcionado en esta sección, un cambio en los niveles de IL6, IL12 o HLA-DR se observa después de una etapa de administración inicial (de AON para SMAD7) comparada con IL6, IL12 o HLA-DR los niveles antes de la etapa de administración puede analizarse, por ejemplo, como un cambio en porcentaje de IL6, IL12 o HLA-DR para determinar la cantidad de una dosis posterior de AON para SMAD7 a ser administrada a un paciente con IBD. Por ejemplo, en algunas modalidades, si el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR es al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, o al menos 95% disminuye después de la etapa de administración (por ejemplo, una etapa de administración (b)) comparada con el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR antes la etapa de administración, entonces el método comprende una etapa (por ejemplo, una etapa de administración (d)) de administrar al paciente una dosis posterior que es la misma que la dosis inicial o más pequeña que la dosis inicial.

[00643] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para determinar la probabilidad de que un paciente que tiene IBD experimente remisión clínica después del tratamiento con un AON para SMAD7 basado en una comparación del cambio porcentual en los noveles de IL6, IL12 o HLA-DR,

antes y después del tratamiento con un AON para SMAD7. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos descritos en la presente además comprenden la etapa de determinar que el paciente que tiene IBD tenga un probabilidad mayor que 20%, mayor que 30%, mayor que 40%, mayor que 50%, mayor que 60%, mayor que 70%, mayor que 80%, mayor que 90% o mayor que 100% de experimentar remisión clínica de la IBD durante un periodo de tiempo de al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6 semanas o al menos 8 semanas, si el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR después de una etapa de administración (por ejemplo, una etapa de administración (b)) disminuye al menos 5%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, o al menos 95% comparada con el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR antes de la etapa de administración.

[00644] La remisión clínica, como se describe en la presente, puede determinarse por comparación con un valor de referencia, por ejemplo, un Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) o una Puntuación de Mayo Modificada (MMS). En algunas modalidades de la invención, la remisión clínica en un paciente que tiene IBD se indica por una puntuación de CDAI de menos de 150 (CDAI <150) o por un MMS de 2 o menos (MMS ≤ 2). Véase, *por ejemplo,* la Sección 7.2.2.

[00645] En algunas modalidades de un método proporcionado en esta sección, una respuesta clínica o remisión clínica puede observarse en un punto de tiempo dado o dentro de un marco de tiempo dado con respecto a la administración del AON de SMAD7 (*por ejemplo,* utilizando un análisis descrito en la Sección 7.2, incluyendo, *por ejemplo,* puntuación de CDAI). Por ejemplo, en algunas modalidades, se observa remisión clínica alrededor de un día, alrededor de 3 días, alrededor de una semana, alrededor de dos semanas, alrededor de tres semanas, alrededor de cuatro semanas, alrededor de seis semanas, alrededor de ocho semanas, o alrededor de diez semanas después de una etapa de administración (por ejemplo, una etapa de administración (b)) y se mantiene durante un periodo de al menos 3 días, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6 semanas al menos 8 semanas, o al menos 10 semanas. De forma similar, algunas modalidades de la invención comprenden un método para determinar que el paciente que tiene IBD tenga una probabilidad de experimentar remisión clínica de IBD, donde el paciente que tiene IBD tenga una CDAI de entre alrededor de 220 y alrededor de 400, alrededor de 150 y alrededor de 200, alrededor de 200 y alrededor de 250, alrededor de 250 y alrededor de 300, alrededor de 300 y alrededor de 350, alrededor de 350 y alrededor de 400, alrededor de 400 y alrededor de 450, o mayor que alrededor de

450 una semana antes de una etapa de administración de terapia anti-SMAD7 (por ejemplo, una etapa de administración (b)). Algunas modalidades de la invención comprenden un método para determinar que el paciente que tiene IBD tiene una probabilidad de experimentar remisión clínica de IBD, donde el paciente que tiene IBD tiene una MMS de entre alrededor de 4 y alrededor de 9, entre alrededor de 2 y alrededor de 4, entre alrededor de 4 y alrededor de 6, entre alrededor de 6 y alrededor de 8, o mayor que alrededor de 8 una semana antes de una etapa de administración de terapia anti-SMAD7 (por ejemplo, una etapa de administración (b)).

[00646] En algunas modalidades, un método para tratar o manejar IBD en un paciente con por encima delos niveles normales de IL6, IL12 or HLA-DR, comprende administrar al paciente una dosis de AON para SMAD7. Además, en algunas modalidades, un método para tratar o manejar la IBD en un paciente que tiene niveles por encima de lo normal después de la administración de una dosis de AON para SMAD7, comprende administrar una dosis adicional del AON para SMAD7 que sea mayor que o igual a la dosis anterior. De manera similar, en algunas modalidades de un método para tratar o manejar la IBD, el paciente que tiene IBD tiene niveles por debajo de lo normal de IL6, IL12 o HLA-DR después de la administración de una dosis de AON para SMAD7. En el último caso el método comprenderá la administración al paciente de una dosis

adicional del AON para SMAD7 que sea menor que o igual a la dosis anterior. En algunas modalidades, la administración del AON para SMAD7 al paciente se repite hasta que el paciente muestra una respuesta clínica o remisión, por ejemplo, basado en monitorear un parámetro clínico descrito en la Sección 7.2 por ejemplo, hasta que los niveles de un biomarcador, por ejemplo, SMAD7, Foxp3, CCR9, CCL20, IL10, CD4, CD8, IFN-γ, IL17, IL4, IL8, CRP, TNFα, FCP alcance niveles normales o hasta que el paciente logre una puntuación de CDAI menor que 150, o basado en cualquier otro parámetro clínico descrito en la Sección 7.2.

[00647] En algunas modalidades de un método para tratar o manejar IBD en un paciente que tiene niveles por encima de lo normal de IL6, IL12 o HLA-DR, la cantidad de un AON para SMAD7 administrada al paciente se aumenta hasta que los niveles de IL6, IL12 o HLA-DR en el paciente disminuyan. En tales modalidades, los niveles de AON para SMAD7 administrados al paciente pueden aumentarse hasta que el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR en el paciente disminuya a alrededor de un nivel normal de IL6, IL12 o HLA-DR o un nivel normal por debajo de IL6, IL12 o HLA-DR.

[00648] En algunas modalidades de un método para tratar o manejar IBD comprende monitorear el tratamiento o gestión de IBD en un paciente con IBD, que comprende analizar los niveles de IL6, IL12 o HLA-DR en el paciente después de cada

administración de AON para SMAD7. Utilizando estos métodos, la ausencia de una disminución en los niveles de IL6, IL12 o HLA-DR indica que el tratamiento o gestión no es efectivo. En tales modalidades, los niveles de IL6, IL12 o HLA-DR pueden analizarse una vez o múltiples veces, por ejemplo, dos veces, tres veces, cuatro veces, alrededor de cinco veces, alrededor de 10 veces, alrededor de 15 veces, alrededor de 20 veces, o alrededor de 30 veces, después de cada administración de AON para SMAD7. Además, el lapso del tratamiento de los niveles de IL6, IL12 o HLA-DR puede variar con respecto al tiempo de administración de AON para SMAD7 de modo que los niveles de IL6, IL12 o HLA-DR pueden analizarse inmediatamente después, alrededor de 1 hora después, alrededor de 3 horas después, alrededor de 6 horas después, alrededor de 12 horas después, alrededor de 1 día después, alrededor de 3 días después, alrededor de 1 semana después, alrededor de 2 semanas después, y/o alrededor de 1 mes después de la administración de AON para SMAD7.

[00649] Para determinar los niveles de un biomarcador o analito, por ejemplo, IL6, IL12 o HLA-DR, en un paciente que tiene IBD utilizando los métodos descritos en la presente, una muestra puede obtenerse del paciente. Por lo tanto, en algunas modalidades de un método para tratar o manejar IBD proporcionado en esta sección, el nivel de IL6, IL12 o HLA-DR en el paciente que tiene IBD se determina en una muestra

obtenida del paciente que tiene IBD. Los analitos además de o en adición a IL6, IL12 o HLA-DR, por ejemplo, pero no limitados a Calprotectina Fecal (FCP), Interleucina-8 (IL8), Interleucina-17 (IL17A), Interferón gamma (IFN-γ,) Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFα), Cúmulo de Diferenciación 4 (CD4), Cúmulo de Diferenciación 8 (CD8) y C-Proteína Reactiva (CRP), también pueden determinarse en los métodos de la invención. De esta manera, en algunas modalidades, el método comprende determinar un nivel, o múltiples niveles, de uno o más analitos adicionales en el paciente que tiene IBD. Los analitos de TNFα comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen TNFα, descrito por la Secuencia de Referencia del NCBI: NG_007462.1. Los analitos de CRP comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen CRP, descrito por la Secuencia de Referencia del NCBI: NG_013007.1. Los analitos de IL8 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen TNFα, descrito por la Secuencia de Referencia del NCBI: NG_029889.1. Los analitos de FCP comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen FCP, descrito por Entrez Gene ID No. 6280. Los analitos de IL6 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen IL6, descrito por Entrez Gene ID No. 3569. Los analitos de IL8 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen IL8, descrito por Entrez Gene ID No. 3567. Los analitos de IL12 comprenden ARN,

ADN y productos proteicos de o derivados del gen IL12, descrito por Entrez Gene ID No. 3593. Los analitos de IL17 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen IL17A, descrito por Entrez Gene ID No. 3605. Los analitos de IFNγ comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen IFNγ, descrito por Entrez Gene ID No. 3458. Los analitos de CD4 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen CD4 gene, descrito por Entrez Gene ID No. 920. Los analitos de CD8 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen CD8, descrito por Entrez Gene ID No. 925. Los analitos de HLA-DR comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados de la familia del gen HLA-DR (incluyendo, *por ejemplo,* HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4 y HLA-DRB5), descrito, *por ejemplo,* por Entrez Gene ID Nos. 3122, 3123, 3125, 3126 y 3127.

[00650] Las muestras que contienen analitos de interés, por ejemplo, SMAD7, fósforo-SMAD3, HLA-DR, TNFα, CRP, IFN-γ, IL6, IL8, IL12, IL17, CD4 y/o CD8, obtenidos del paciente que tiene IBD, pueden comprender muestras de sangre, suero o plasma. Las muestras que contienen FCP pueden comprender muestras de heces. Las muestras de heces pueden ser muestras de heces húmedas muestras de heces secas. Las muestras también pueden comprender muestras de tejido tales como, pero no limitadas a, muestras de tejido, gastrointestinales, de mucosa, submucosa, intestinales, esofágicas, ileales,

rectales o linfáticas. Los niveles de analitos de interés en una muestra de un paciente que tiene IBD pueden determinarse utilizando diversos ensayos. Por ejemplo, en métodos de la invención, el nivel de FCP y/u otro analito puede determinarse por inmunoquímica, por ejemplo, por un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o por análisis de nucleótidos.

[00651] Los métodos proporcionados en la presente comprenden métodos para tratar y manejar diversas formas de IBD. Por ejemplo, la invención comprende métodos para tratar y manejar IBD, donde la IBD es la Enfermedad de Crohn (CD) o colitis ulcerativa (UC). La invención contemplada también proporciona métodos para tratar diferentes tipos de pacientes con IBD, incluyendo, por ejemplo, pero no limitados a, pacientes con IBD que son pacientes dependientes de esteroides con CD activa; y pacientes resistentes a esteroides con CD activa.

[00652] Se apreciará que el AON para SMAD7 administrado al paciente que tiene IBD en los métodos de la invención descritos en la presente, puede administrarse por diversas vías de administración. En diversas modalidades, el AON para SMAD7 puede administrarse por una o varias vías, incluyendo oral, tópica y parenteralmente, *por ejemplo,* por inyección subcutánea, por aerosol de inhalación o rectalmente. El término parenteral como se utiliza en la presente comprende

técnicas de inyección subcutánea, administración intrapancreática, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inyección intraesternal o de infusión. En una modalidad preferida, el AON para SMAD7 puede administrarse oralmente al paciente que tiene IBD.

[00653] El AON para SMAD7s descrito en la Sección 7.11, por ejemplo, puede utilizarse en el método de la invención descrito en la presente.

7.5 Fosfo-SMAD3

[00654] En el método proporcionado en la presente, el biomarcador fosfo-SMAD3 puede utilizarse para monitorear las actividades de un tratamiento anti-SMAD7, como se describe en la Sección 7.2 (*por ejemplo,* para analizar si el paciente muestra una respuesta clínica a un AON para SMAD7, o si un paciente experimenta remisión). En algunas modalidades, los niveles de fosfo-SMAD3 en una muestra de paciente con IBD pueden informar sobre una decisión con respecto a si un paciente con IBD se encuentra en transición de la primera a la segunda fase de tratamiento (*por ejemplo,* si el paciente muestra una respuesta clínica a un AON para SMAD7 o si el paciente muestra remisión), *por ejemplo,* como se describe en la Sección 7.1.

[00655] En otros métodos proporcionados en la presente, fosfo-SMAD3 pueden utilizarse como biomarcadores para la

selección de pacientes.

[00656] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar y manejar IBD en un paciente que tiene IBD. En una modalidad, el método comprende las siguientes etapas: (a) de administrar al paciente una dosis inicial de un AON para SMAD7; (b) analizar el nivel de fosfo-SMAD3 en el paciente; y (c) si el nivel de fosfo-SMAD3 se encuentra por debajo de los niveles normales de fosfo-SMAD3 entonces administrar al paciente una dosis posterior que sea mayor que o igual a la dosis inicial. Alternativamente, si en la etapa (c), el nivel de fosfo-SMAD3 se encuentra por encima de los niveles normales de fosfo-SMAD3 como se determina en la etapa (b), entonces la etapa (c) comprende administrar al paciente una dosis posterior que sea igual a o menor que la dosis inicial.

[00657] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar y manejar la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) en un paciente que tiene IBD, en donde el método comprende (a) establecer un nivel de control de fosfo-SMAD3 para el paciente; (b) administrar al paciente una dosis inicial de un oligonucleótido antisentido para SMAD7; c) analizar el nivel de fosfo-SMAD3 en el paciente; y (d) si el nivel de fosfo-SMAD3 es mayor que el nivel de control, entonces administrar al paciente una dosis posterior que sea igual que la dosis inicial o menor que la dosis inicial, o,

si el nivel de fosfo-SMAD3 se encuentra sin cambios o inferior en comparación con el nivel de control, entonces administrar al paciente una dosis posterior que sea igual a la dosis inicial o mayor que la dosis inicial o terminar el tratamiento.

[00658] En algunas modalidades, el nivel de control para el paciente con IBD es el nivel de fosfo-SMAD3 en una muestra obtenida del paciente con IBD antes de la administración del primer tratamiento anti-SMAD7 durante un periodo de enfermedad crónica, *por ejemplo,* cuando el paciente se encontraba en remisión. En algunas modalidades, el nivel de control para el paciente con IBD es el nivel de fosfo-SMAD3 en una muestra obtenida del paciente con IBD antes de la administración del primer tratamiento anti-SMAD7 durante un periodo de enfermedad aguda (*por ejemplo,* CDAI > 150; CDAI ≥ 250 y ≤450; MMS ≥ 4 y ≤ 9). En algunas modalidades, el nivel de control para el paciente con IBD es el nivel de fosfo-SMAD3 en una a muestra obtenida del paciente con IBD durante un periodo cuando el paciente se administra con un tratamiento anti-SMAD7, o al inicio de un periodo de tratamiento (*por ejemplo,* durante la semana 0, nivel de valor de referencia). En algunas modalidades, el nivel de control del paciente con IBD es el fosfo-SMAD3 en una muestra obtenida del paciente con IBD en un punto de tiempo anterior durante un periodo de tratamiento an anti-SMAD7.

[00659] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar y manejar IBD en un paciente que tiene IBD con respecto a la administración de una dosis inicial de un AON para SMAD7. En una modalidad, se proporciona en la presente un método para tratar y manejar IBD en un paciente que tiene IBD, donde el método comprende las siguientes etapas: (a) analizar el nivel de fosfo-SMAD3 en el paciente; y (b) si el nivel de fosfo-SMAD3 se encuentra por debajo de los niveles normales de fosfo-SMAD3, entonces administrar al paciente una dosis inicial de un AON para SMAD7. Adicionalmente, el método además puede comprender las etapas de: (c) analizar el nivel de fosfo-SMAD3 en el paciente después de la etapa de administración, es decir, la etapa (b); y (d) si el nivel de fosfo-SMAD3 se encuentra por debajo de los niveles normales de fosfo-SMAD3, entonces administrar al paciente una dosis posterior que sea mayor que o igual a la dosis inicial. Alternativamente, si en la etapa (d), el nivel de fosfo-SMAD3 se encuentra por encima de los niveles normales de fosfo-SMAD3, como se determina en la etapa (c), entonces la etapa (d) comprende administrar al paciente una dosis posterior que sea igual a o menor que la dosis inicial. En algunos ejemplos, si la dosis posterior administrada en la etapa (d) es igual a o mayor que la dosis tolerada máxima (MTD), entonces el método comprende la etapa de terminar el tratamiento.

[00660] El nivel de fosfo-SMAD3 puede analizarse en cualquier punto de tiempo durante un programa de administración en un método para tratar IBD proporcionado en la presente. Por ejemplo, el fosfo-SMAD3 puede analizarse antes o después de la administración de una terapia anti-SMAD7 (*por ejemplo,* al menos 1 día, al menos 3 días, al menos 5 días, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 4 meses, o al menos 6 meses), o concurrentemente con la administración de una terapia anti-SMAD7.

[00661] El nivel de fosfo-SMAD3 puede analizarse en puntos de tiempo variables después de la etapa de administración (b). Por ejemplo, en algunas modalidades, después de una etapa de administración (b), el nivel de fosfo-SMAD3 se analiza al menos 1 día, al menos 3 días, al menos 5 días, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 4 meses, o al menos 6 meses después de la etapa de administración. En algunas modalidades, el nivel de fosfo-SMAD3 se analiza inmediatamente después de la etapa de administración. En todavía otras modalidades, el nivel de fosfo-SMAD3 se analiza alrededor de 7 días, alrededor de 10 días, alrededor de 15 días, alrededor de 20 días, alrededor de 25 días o alrededor de 28 días después de la etapa de administración.

[00662] Los niveles normales de fosfo-SMAD3 pueden

determinarse por comparación con los niveles de fosfo-SMAD3 en un grupo control saludable.

[00663] En otras modalidades de la intención, los niveles normales de fosfo-SMAD3 se definen como niveles medianos de fosfo-SMAD3 en un grupo control saludable. Un grupo control saludable puede definirse con base en diversos criterios relacionados con antecedentes genéticos, hábitos y atributos físicos que coinciden con el mismo conjunto de criterios en el paciente. Por ejemplo, En algunas modalidades, el grupo control saludable y el paciente que tiene IBD coinciden con respecto a la edad, género origen étnico, hábitos de fumar, hábitos dietéticos, índice de masa corporal (IMC) y/o hábitos de ejercicio.

[00664] En diversas modalidades de la invención, la dosis inicial de un AON para SMAD7 administrada a un paciente que tiene IBD puede variar. Por ejemplo, en algunas modalidades, la dosis inicial de un AON para SMAD7 administrada a un paciente que tiene IBD es menos de 500 mg/día, menos de 400 mg/día, menos de 300 mg/día, menos de 200 mg/día, menos de 100 mg/día, menos de 90 mg/día, menos de 80 mg/día, menos de 70 mg/día, menos de 60 mg/día, menos de 50 mg/día, menos de 40 mg/día, menos de 30 mg/día, menos de 20 mg/día o menos de 10 mg/día. Alternativamente, en otras modalidades, la dosis inicial es al menos 1 mg/día, al menos 5 mg/día, al menos 10 mg/día, al menos 20 mg/día, al menos 30 mg/día, al menos 40

mg/día, al menos 50 mg/día, al menos 60 mg/día, al menos 70 mg/día, al menos 80 mg/día, al menos 90 mg/día, al menos 100 mg/día, al menos 200 mg/día, al menos 300 mg/día, al menos 400 mg/día o al menos 500 mg/día. En todavía otras modalidades, la dosis inicial es alrededor de 5 mg/día, alrededor de 10 mg/día, alrededor de 20 mg/día, alrededor de 30 mg/día, alrededor de 40 mg/día, alrededor de 50 mg/día, alrededor de 60 mg/día, alrededor de 70 mg/día, alrededor de 80 mg/día, alrededor de 90 mg/día, alrededor de 100 mg/día, alrededor de 200 mg/día, alrededor de 300 mg/día, alrededor de 400 mg/día o alrededor de 500 mg/día. En algunas modalidades, la dosis inicial es 5 mg/día, 10 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 70 mg/día, 80 mg/día, 90 mg/día, 100 mg/día, 110 mg/día, 120 mg/día, 130 mg/día, 140 mg/día, 150 mg/día, 160 mg/día, 170 mg/día, 180 mg/día, 190 mg/día o 200 mg/día.

[00665] En algunas modalidades se proporciona un método para tratar y manejar la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) en esta sección, después de analizar el nivel de fosfo-SMAD3 en el paciente en una etapa (b) o (c), si el nivel de fosfo-SMAD3 se encuentra por debajo de los niveles normales de fosfo-SMAD3 entonces el método puede comprender la etapa de administrar al paciente una dosis posterior que sea mayor que la dosis inicial. En algunas modalidades, después de analizar el nivel de fosfo-SMAD3 en el paciente en una etapa

(b) o (c), si el nivel de fosfo-SMAD3 se encuentra por encima de los niveles normales de fosfo-SMAD3 entonces el método puede comprender la etapa de administrar al paciente una dosis posterior que sea menor que la dosis inicial.

[00666] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para determinar el nivel de una dosis posterior de AON para SMAD7 con respecto a una dosis inicial de AON para SMAD7 con base en los niveles de fosfo-SMAD3 en un paciente que tiene IBD. Por ejemplo, en las modalidades de la invención descritas en la presente, los niveles de fosfo-SMAD3 en un paciente que tiene IBD se encuentran por debajo de los niveles normales después de una etapa de administración inicial (a) o (b), la dosis posterior administrada en una etapa (c) o (d) es al menos alrededor de 5 mg/día, al menos alrededor de 10 mg/día, al menos alrededor de 20 mg/día, al menos alrededor de 30 mg/día, al menos alrededor de 40 mg/día, al menos alrededor de 50 mg/día, al menos alrededor de 60 mg/día, al menos alrededor de 70 mg/día, al menos alrededor de 80 mg/día, al menos alrededor de 90 mg/día, al menos alrededor de 100 mg/día, al menos alrededor de 110 mg/día, al menos alrededor de 120 mg/día, al menos alrededor de 130 mg/día, al menos alrededor de 140 mg/día, al menos alrededor de 150 mg/día o al menos alrededor de 160 mg/día, al menos alrededor de 170 mg/día, al menos alrededor de 180 mg/día, al menos alrededor de 190 mg/día o al menos alrededor

de 200 mg/día mayor que la dosis inicial. Alternativamente, en algunas modalidades, si los niveles de fosfo-SMAD3 en un paciente que tiene IBD se encuentran por encima de los niveles normales después de la etapa de administración inicial (a) o (b), la dosis posterior administrada en una etapa (c) o (d) es al menos alrededor de 5 mg/día, al menos alrededor de 10 mg/día, al menos alrededor de 20 mg/día, al menos alrededor de 30 mg/día, al menos alrededor de 40 mg/día, al menos alrededor de 50 mg/día, al menos alrededor de 60 mg/día, al menos alrededor de 70 mg/día, al menos alrededor de 80 mg/día, al menos alrededor de 90 mg/día o al menos alrededor de 100 mg/día menor que la dosis inicial. Además, en algunas modalidades, la dosis inicial administrada en una etapa de administración inicial (a) o (b) se encuentra entre alrededor de 10 mg/día y 100 mg/día, alrededor de 5 mg/día y 200 mg/día, alrededor de 10 mg/día y 50 mg/día, alrededor de 50 mg/día y 100 mg/día, y alrededor de 100 mg/día y alrededor de 200 mg/día, y la dosis posterior administrada en una etapa (c) o (d) se encuentra entre alrededor de 30 mg/día y 200 mg/día, alrededor de 5 mg/día y 30 mg/día, alrededor de 20 mg/día y 50 mg/día, alrededor de 50 mg/día y 100 mg/día o alrededor de 100 mg/día y 200 mg/día.

[00667] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para modular el tratamiento con un AON para SMAD7 en

un paciente con IBD con base en una comparación de los niveles relativos de fosfo-SMAD3 en un paciente antes y después de una etapa de administración inicial. El método comprende las siguientes etapas: (a) analizar el nivel de fosfo-SMAD3 en el paciente; y (b) si el nivel de fosfo-SMAD3 se encuentra por debajo de los niveles normales de fosfo-SMAD3, entonces administrar al paciente una dosis inicial de un AON para SMAD7; (c) analizar el nivel de fosfo-SMAD3 en el paciente después de la etapa de administración; y (d) si el nivel de fosfo-SMAD3 es mayor después de la etapa de administración que el nivel de fosfo-SMAD3 antes de la etapa de administración, entonces administrar al paciente una dosis posterior que sea igual que la dosis inicial o menor que la dosis inicial. Alternativamente, en la etapa (d) si el nivel de fosfo-SMAD3 no cambia o desciente después de la etapa de administración (es decir, la etapa (b)) en comparación con el nivel de fosfo-SMAD3 antes de la etapa de administración, entonces la etapa (d) comprende administrar al paciente una dosis posterior que sea mayor que la dosis inicial o terminar el tratamiento. Alternativamente, en la etapa (d) si el paciente se encuentra en remisión clínica y el nivel de fosfo-SMAD3 no cambia o disminuye después de la etapa de administración (es decir, la etapa (b)) en comparación con el nivel de fosfo-SMAD3 antes de la etapa de administración, entonces la etapa (d) comprenden terminar el tratamiento.

[00668] En algunas modalidades de un método proporcionado en esta sección, puede analizarse un cambio en los niveles de fosfo-SMAD3 observado después de una etapa de administración inicial (de AON para SMAD7) en comparación con los niveles de fosfo-SMAD3 antes de la etapa de administración, por ejemplo, como un cambio en porcentaje de fosfo-SMAD3to determina la cantidad de una dosis posterior de AON para SMAD7 que se administrará a un paciente con IBD. Por ejemplo, en algunas modalidades, si el nivel de fosfo-SMAD3 aumenta al menos 2-veces, al menos 3-veces, al menos 4-veces, al menos 5-veces, al menos 6-veces, al menos 7-veces, al menos 8-veces, al menos 9-veces o al menos 10-veces después de la etapa de administración (*por ejemplo,* una etapa de administración (b)) en comparación con el nivel de fosfo-SMAD3 antes de la etapa de administración, entonces el método comprende la etapa (*por ejemplo,* una etapa de administración (d)) para administrar al paciente una dosis posterior que sea igual que la dosis inicial o menor que la dosis inicial.

[00669] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para determinar la probabilidad de que un paciente que tiene IBD experimente remisión clínica después del tratamiento con un AON para SMAD7 con base en una comparación de fosfo-SMAD3, por ejemplo, con base en una comparación del cambio porcentual en los niveles de fosfo-SMAD3 antes y después del tratamiento con un AON para SMAD7. Por ejemplo,

en algunas modalidades, el método descrito en la presente además comprende la etapa de determinar que el paciente que tiene IBD tenga una probabilidad mayor que 20%, mayor que 30%, mayor que 40%, mayor que 50%, mayor que 60%, mayor que 70%, mayor que 80%, mayor que 90% o mayor que 100% de experimentar remisión clínica de la IBD durante un periodo de tiempo de al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6 semanas o al menos 8 semanas, si el nivel de fosfo-SMAD3 después de una etapa de administración (*por ejemplo,* una etapa de administración (b)) aumenta al menos 2-veces, al menos 3-veces, al menos 4-veces, al menos 5-veces, al menos 6-veces, al menos 7-veces, al menos 8-veces, al menos 9-veces o al menos 10-veces en comparación con el nivel de fosfo-SMAD3 antes de la etapa de administración.

[00670] La remisión clínica, como se describe en la presente, puede determinarse por comparación con un valor de referencia, por ejemplo, un Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn (CDAI) o Puntuación de Mayo Modificada (MMS). En algunas modalidades de la invención, la remisión clínica en un paciente que tiene IBD se indica por una puntuación de CDAI de menos de 150 (CDAI <150) o una MMS ≤2. Véase, *por ejemplo,* Sección 7.2.2.

[00671] En algunas modalidades de un método proporcionado en esta sección, una respuesta clínica o remisión clínica

puede observarse en un punto de tiempo dado o dentro de un marco de tiempo dado con respecto a la administración del AON para SMAD7 (*por ejemplo,* utilizando un análisis descrito en la Sección 7.2, incluyendo, *por ejemplo,* puntuación de CDAI o MMS). Por ejemplo, en algunas modalidades, la remisión clínica se observa alrededor de un día, alrededor de 3 días, alrededor de una semana, alrededor de dos semanas, alrededor de tres semanas, alrededor de cuatro semanas, alrededor de seis semanas, alrededor de ocho semanas o alrededor de diez semanas después de una etapa de administración (por ejemplo, una etapa de administración (b)) y se mantiene durante un periodo de al menos 3 días, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6 semanas, al menos 8 semanas o al menos 10 semanas. De forma similar, algunas modalidades de la invención comprenden un método para determinar que el paciente que tiene IBD tiene una probabilidad de experimentar remisión clínica de IBD, donde el paciente que tiene IBD tuvo un CDAI de entre alrededor de 220 y alrededor de 400, entre alrededor de 150 y alrededor de 200, entre alrededor de 200 y alrededor de 250, entre alrededor de 250 y alrededor de 300, entre alrededor de 300 y alrededor de 350, entre alrededor de 350 y alrededor de 400, entre alrededor de 400 y alrededor de 450 o mayor que alrededor de 450 una semana antes de una etapa de administración de terapia anti-SMAD7 (por ejemplo, una etapa

de administración (b)). Algunas modalidades de la invención comprenden un método para determinar que el paciente que tiene IBD tenga una probabilidad de experimentar remisión clínica de IBD, donde el paciente que tiene IBD tuvo una MMS de entre alrededor de 4 y alrededor de 9, entre alrededor de 2 y alrededor de 4, entre alrededor de 4 y alrededor de 6, entre alrededor de 6 y alrededor de 8 o mayor que alrededor de 8 una semana antes de una etapa de administración de terapia de anti-SMAD7 (por ejemplo, una etapa de administración (b)).

[00672] En algunas modalidades, un método para tratar o manejar IBD en un paciente con niveles por encima de lo normal de fosfo-SMAD3, comprende administrar al paciente una dosis de AON para SMAD7. Además, en algunas modalidades, un método para tratar y manejar IBD en un paciente que tiene niveles por encima de lo normal de fosfo-SMAD3 después de la administración de una dosis de un AON para SMAD7, comprende administrar una dosis adicional del AON para SMAD7 que es mayor que o igual a la dosis anterior. De forma similar, en algunas modalidades de un método para tratar o manejar IBD, el paciente que tiene IBD tiene niveles por debajo de lo normal de fosfo-SMAD3 después de la administración de una dosis de AON para SMAD7. En el último caso, el método comprenderá administrar al paciente una dosis adicional de AON para SMAD7 que sea menor de o igual a la dosis anterior.

En algunas modalidades, la administración del AON para SMAD7 al paciente se repite hasta que el paciente muestre una respuesta o remisión clínica, *por ejemplo,* con base en el monitoreo de un parámetro clínico descrito en la Sección 7.2, *por ejemplo,* hasta que los niveles de un biomarcador, *por ejemplo,* SMAD7, Foxp3, CCR9, CCL20, IL4, IL10, CD4, CD8, IFN-γ, IL17, IL8, CRP, TNFα, FCP alcancen niveles normales o hasta que el paciente logre una puntuación de CDAI de menos de 150 o con base en cualquier otro parámetro clínico descrito en la Sección 7.2.

[00673] En algunas modalidades de un método para tratar o manjar IBD en un paciente que tiene niveles por debajo de lo normal de fosfo-SMAD3, la cantidad de un AON para SMAD7 administrada al paciente se aumenta hasta que los niveles de fosfo-SMAD3 en el paciente aumentan. En tales modalidades, los niveles de AON para SMAD7 administrados al paciente pueden aumentarse hasta que el nivel de fosfo-SMAD3 en el paciente aumente a alrededor de un nivel normal de fosfo-SMAD3 o un nivel por encima de lo normal de fosfo-SMAD3.

[00674] En algunas modalidades de un método para tratar o manejar IBD comprende monitorear el tratamiento o manejo de IBD en un paciente con IBD, que comprende analizar los niveles de fosfo-SMAD3 en el paciente después de cada administración de AON para SMAD7. Utilizando estos métodos, la ausencia de un aumento en los niveles de fosfo-SMAD3

indica que el tratamiento o manejo no es efectivo. En tales modalidades, los niveles de fosfo-SMAD3 pueden analizarse una vez o múltiples veces, por ejemplo, dos veces, tres veces, cuatro veces, alrededor de cinco veces, alrededor de 10 veces, alrededor de 15 veces, alrededor de 20 veces o alrededor de 30 veces, después de cada administración de AON para SMAD7. Además, el lapso de la medición de los niveles de fosfo-SMAD3 puede variar con respecto al punto de tiempo de la administración de AON para SMAD7 de modo que los niveles de fosfo-SMAD3 pueden analizarse inmediatamente después, alrededor de 1 hora después, alrededor de 3 horas después, alrededor de 6 horas después, alrededor de 12 horas después, alrededor de 1 día después, alrededor de 3 días después, alrededor de 1 semana después, alrededor de 2 semanas después y/o alrededor de 1 mes después de la administración de AON para SMAD7.

[00675] Para determinar los niveles de un biomarcador o analito, por ejemplo, fosfo-SMAD3, en un paciente que tiene IBD utilizando los métodos descritos en la presente, una muestra puede obtenerse del paciente. Por lo tanto, en algunas modalidades de un método para tratar o manejar IBD proporcionado en esta sección, el nivel de fosfo-SMAD3 en el paciente que tiene IBD se determina en una muestra obtenida del paciente que tiene IBD. Los analitos además o en adición al fosfo-SMAD3, por ejemplo, pero no limitados a

Calprotectina Fecal (FCP), Interleucina-8 (IL8), Interleucina-17 (IL17), Interferón gamma (IFN-γ,) Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFα), Cúmulo de Diferenciación 4 (CD4), Cúmulo de Diferenciación 8 (CD8) y Proteína C Reactiva (CRP), también pueden determinarse en los métodos de la invención. De esta manera, en algunas modalidades, el método comprende determinar un nivel o múltiples niveles, de uno o más analitos adicionales en el paciente que tiene IBD. Los analitos de TNFα comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen TNFα, descrito por la Secuencia de Referencia del NCBI: NG_007462.1. Los analitos de CRP comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen CRP, descrito por la Secuencia de Referencia del NCBI: NG_013007.1. Los analitos de IL8 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen TNFα, descrito por la Secuencia de Referencia del NCBI: NG_029889.1. Los analitos de FCP comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen FCP, descrito por Entrez Gene ID No. 6280. Los analitos de IL6 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen IL6, descrito por Entrez Gene ID No. 3569. Los analitos de IL8 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen IL8, descrito por Entrez Gene ID No. 3567. Los analitos de IL12 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen IL12, descrito por Entrez Gene ID No. 3593. Los analitos de IL17

comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen IL17A descrito por Entrez Gene ID No. 3605. Los analitos de CD4 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen CD4, descrito por Entrez Gene ID No. 920. Los analitos de CD8 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen CD8, descrito por Entrez Gene ID No. 925. Los analitos de HLA-DR comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados de la familia del gen HLA-DR (incluyendo, *por ejemplo,* HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4 y HLA-DRB5), descrito, *por ejemplo,* por Entrez Gene ID Nos. 3122, 3123, 3125, 3126 y 3127. Los analitos de Foxp3 comprenden ARN, ADN y productos proteicos de o derivados del gen Foxp3, descrito por Entrez Gene ID No. 50943.

[00676] Las muestras que contienen analitos de interés, por ejemplo, SMAD7, fosfo-SMAD3, HLA-DR, TNFα, CRP, IFN-γ, IL6, IL8, IL12, IL17A, CD4 y/o CD8, obtenidas del paciente que tiene IBD, pueden comprender muestras de sangre, suero, plasma o tejido, tal como una biopsia de tejido. Las muestras que contienen FCP pueden comprender muestras de heces. Las muestras de heces pueden ser muestras de heces húmedas o muestras de heces secas. Las muestras también pueden comprender muestras de tejido tales como, pero no limitadas a, muestras de tejido, gastrointestinales, de mucosa, submucosa, intestinales, esofágicas, ileales, rectales o linfáticas. Los niveles de analitos de interés in una muestra

de un paciente que tiene IBD pueden determinarse utilizando diversos ensayos. Por ejemplo, en los métodos de la invención, el nivel de fosfo-SMAD3 y/u otro analito pueden determinarse por inmunoquímica, por ejemplo, por un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Alternativamente, el nivel de fosfor-SMAD3 es una muestra, tal como una biopsia de tejido, puede determinarse en un ensayo que acopla cromatografía líquida de alta presión con espectrometría de masas (HPLC-MS).

[00677] Los métodos proporcionados en la presente comprenden métodos para tratar y manejar diversas formas de IBD. Por ejemplo, la invención comprende métodos para tratar y manejar IBD, donde la IBD es Enfermedad de Crohn (CD) o colitis ulcerativa (UC). La invención contemplada también proporciona métodos para tratar diferentes tipos de pacientes con IBD, incluyendo, por ejemplo, pero no limitada a, pacientes con IBD que son pacientes dependientes de esteroides con CD activa CD; y pacientes resistentes a esteroides con CD activa.

[00678] Se apreciará que el AON para SMAD7 administrado al paciente que tiene IBD en los métodos de la invención descritos en la presente, puede administrarse por diversas vías de administración. En diversas modalidades, el AON para SMAD7 puede administrarse por una o varias vías, incluyendo oral, tópica, parenteralmente, *por ejemplo,* por inyección

subcutánea, por aerosol de inhalación o rectalmente. El término parenteral como se utiliza en la presente comprende técnicas de inyección subcutánea, administración intrapancreática, intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, de inyección intraesternal o de infusión. En una modalidad preferida, el AON para SMAD7 puede administrarse oralmente al paciente que tiene IBD

El AON para SMAD7 descrito en la Sección 7.11, por ejemplo, puede utilizarse en los métodos de la invención descritos en la presente.

7.6 Tratamiento, Manejo y Prevención de IBD

7.6.1 Tratamiento y Manejo

[00679] Los métodos mencionados en esta sección son útiles para tratar o manejar IBD en un paciente o sujeto que tiene IBD, incluyendo, *por ejemplo,* formas leves, medias y graves de IBD (*por ejemplo,* formas leves, medias y graves de CD o UC), *por ejemplo,* como se determina por un parámetro de actividad clínica o un novel de biomarcador. En algunas modalidades, los métodos son útiles para evitar IBD, *por ejemplo,* en un paciente en riesgo de desarrollar IBD, *por ejemplo,* como se determina por la presencia de ciertos factores de riesgo en el paciente, los cuales se conocen en la técnica (*por ejemplo,* factores genéticos, ambientales o de estilo de vida). En algunas modalidades, los métodos

proporcionados en la presente son útiles para evitar la reaparición de IBD en un paciente que ha recibido previamente un tratamiento contra IBD (*por ejemplo,* un tratamiento de aminosalicilato o un tratamiento de esteroides), que falla, o en un paciente sin tratamiento previo que experimenta una enfermedad crónica con pocos o sin síntomas clínicos.

[00680] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende reducir uno o más síntomas clínicos de IBD. En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende reducir un síntoma de CD, tal como dolor abdominal (incluyendo, *por ejemplo,* cólicos, dolor al tacto, dolor constante), diarrea (incluyendo, *por ejemplo,* sangre en haces), pérdida de apetito, fiebre, pérdida de peso, anemia, inflamación intestinal o una infección (*por ejemplo,* un absceso), una fisura anal, dolor articular, problemas oculares, sarpullido o enfermedad hepática. En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende reducir uno o más síntomas de UC, tales como hinchazón intestinal, inflamación intestinal, llagas en el revestimiento del intestino grueso (colon), diarrea, dolor abdominal o sangrado del recto. En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende reducir uno o más de síntomas de IBD durante una fase crónica de la enfermedad. En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende reducir uno o más síntomas de IBD durante una fase aguda de la enfermedad (*por ejemplo,* durante un “brote” de la enfermedad). En algunas

modalidades, tratar y manejar IBD comprende aumentar el tiempo de recaída en un paciente con IBD que ha respondido a un tratamiento contra IBD tal como una terapia anti-SMAD7 (*por ejemplo,* y anti-AON para SMAD7).

[00681] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende recudir la intensidad de un brote de la enfermedad. En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende reducir la frecuencia con la cual ocurren brotes en el paciente con IBD.

[00682] En algunas modalidades, tratar o manejar IBD comprende mejorar la calidad de vida de un paciente con IBD (*por ejemplo,* como se determina por un estudio de pacientes), *por ejemplo,* al reducir el dolor en el paciente con IBD, mejorar el apetito en el paciente con IBD o mejorar el sueño del paciente con IBD (*por ejemplo,* longitud del sueño ininterrumpido).

[00683] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende, reducir un nivel de biomarcador de IBD (*por ejemplo,* hsCRP, FCP, citosina inflamatoria (*por ejemplo,* IL6, IL8, IL12, IL17, TNFα, IFNγ), fosfo-SMAD3 o ARNm de SMAD7 o niveles de proteína de SMAD7).

[00684] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende, aumentar un novel de biomarcador de IBD (*por ejemplo,* fosforilación de SMAD3).

[00685] En algunas modalidades los niveles de FCP en una

muestra fecal del paciente que tiene IBD son ≤50 μg/g heces, ≤75 μg/g heces, ≤100 μg/g heces, ≤125 μg/g heces, ≤150 μg/g heces, ≤175 μg/g heces, ≤200 μg/g heces, ≤225 μg/g heces, ≤250 μg/g heces, ≤275 μg/g heces, ≤300 μg/g heces, ≤325 μg/g heces, ≤350 μg/g heces, ≤375 μg/g heces o ≤400 μg/g heces en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o un punto de tiempo durante el segundo periodo de tratamiento. Los niveles de FCP pueden determinarse con una muestra de haces húmedas o muestra de heces secas del paciente con IBD. En algunas modalidades, los niveles de FCP en una muestra fecal del paciente que tiene IBD son son ≤200 μg/g heces al final del primer periodo de tratamiento o al final del segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, los niveles de FCP en una muestra fecal de un paciente de 2-9 años de edad se reducen a entre alrededor de 100 μg/g heces y alrededor de 200 μg/g heces, entre alrededor de 110 μg/g heces y alrededor de 190 μg/g heces, entre alrededor de 120 μg/g heces y alrededor de 180 μg/g heces, entre alrededor de 130 μg/g heces y alrededor de 170 μg/g heces o entre alrededor de 140 μg/g heces y alrededor de 160 μg/g heces. En algunas modalidades, los niveles de FCP en una muestra fecal de un paciente de 2-9 años de edad se reducen a alrededor de 166 μg/mg heces. En algunas modalidades, los niveles de FCP en una muestra fecal de un paciente de 10-59 años de edad se reducen a entre alrededor de 10 μg/g heces y alrededor de 100

μg/g heces, entre alrededor de 20 μg/g heces y alrededor de 90 μg/g heces, entre alrededor de 30 μg/g heces y alrededor de 80 μg/g heces, entre alrededor de 40 μg/g heces y alrededor de 70 μg/g heces o entre alrededor de 50 μg/g heces y alrededor de 60 μg/g heces. En algunas modalidades, los niveles de FCP en una muestra fecal de un paciente de 10-59 años de edad se reducen a alrededor de 51 μg/g heces. En algunas modalidades, los niveles de FCP en una muestra fecal de un paciente de ≥ 60 años de edad se reducen a entre alrededor de 60 μg/g heces y alrededor de 160 μg/g heces, entre alrededor de 70 μg/g heces y alrededor de 150 μg/g heces, entre alrededor de 80 μg/g heces y alrededor de 140 μg/g heces, entre alrededor de 90 μg/g heces y alrededor de 130 μg/g heces o entre alrededor de 100 μg/g heces y alrededor de 120 μg/g heces. En algunas modalidades, los niveles de FCP en una muestra fecal de un paciente de ≥60 años edad se reducen a alrededor de 112 μg/g heces.

[00686] En algunas modalidades, los niveles de FCP en las muestras fecales del paciente que tiene IBD se reducen del valor de referencia por ≥20%, ≥30%, ≥40%, ≥50%, ≥60%, ≥70%, ≥80% o ≥90% en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, los niveles de FCP en las muestras fecales del paciente que tiene IBD se reducen del valor de referencia por ≥20%, ≥30%, ≥40%, ≥50%, ≥60%, ≥70%, ≥80% o ≥90% en un punto de tiempo durante el segundo

periodo de tratamiento.

[00687] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende mantener un nivel de biomarcador de IBD en un margen normal o casi normal (*por ejemplo,* como se determina por los niveles de biomarcador respectivos en un grupo control saludable). En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende disminuir una puntuación de actividad clínica, tal como una de SES-CD, CDAI, UCDAI, PRO-2, dolor abdominal, puntuación de líquido diario promedio o de frecuencia de heces blandas, puntuación de MMS, PMS, TMS, ES o una histológica. En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende mantener una puntuación de actividad clínica, tal como una de SES-CD, CDAI, UCDAI, PRO-2, dolor abdominal, puntuación de líquido diario promedio o de frecuencia de heces blandas, puntuación de MMS, PMS, TMS, ES o una histológica por debajo de ciertos niveles de umbral (*por ejemplo,* SES-CD ≤2; CDAI < 150; PRO-2 <8; dolor abdominal ≤ 1; puntuación de líquido diario promedio o frecuencia de heces suaves ≤ 1.5 o ≤ 3.0, puntuación de TMS ≤ 2; ES = 0; puntuación de PMS ≤ 2; puntuación de MMS ≤ 2). En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende disminuir una puntuación de actividad clínica, tal como una de SES-CD, CDAI, UCDAI, PRO-2, dolor abdominal, puntuación de líquido diario promedio o de frecuencia de heces blandas, puntuación de MMS, PMS, TMS, ES o una histológica, por un cierto número

de puntos (*por ejemplo*, una reducción de 25% o 50% de las puntuaciones de SES-CD del valor de referencia; reducción de la puntuación de CDAI por ≥100 del valor de referencia; reducción de PRO-2 del valor de referencia por ≥8 puntos; reducción del dolor abdominal ≥ 1 del valor de referencia y/o reducción de puntuación de líquido diario promedio o frecuencia de heces suaves ≥ 1 del valor de referencia; disminuir la puntuación de TMS del valor de referencia ≥ 30% y ≥ 3 puntos; disminuir ES del valor de referencia ≥ 1; disminuir la puntuación de PMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos; disminuir la puntuación de MMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos). En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende mantener una puntuación de actividad clínica en un margen normal o margen casi normal (*por ejemplo*, como se determina por los niveles de biomarcador respectivos en un grupo control saludable).

[00688] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende disminuir una puntuación de actividad clínica, tal como una puntuación de TMS, PMS, MMS o una subpuntuación de RBS endoscópica. En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende mantener una puntuación de actividad clínica, tal como una puntuación de TMS, PMS, MMS o una subpuntuación de RBS endoscópica por debajo de ciertos niveles de umbral (*por ejemplo*, una subpuntuación de RBS ≤ 1). En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende disminuir una

puntuación de actividad clínica, tal como una puntuación de TMS, PMS, MMS o una subpuntuación de RBS endoscópica, por un porcentaje o cierto número de puntos del valor de referencia (*por ejemplo,* una reducción de ≥30% y ≥ 3 puntos de las puntuaciones de TMS del valor de referencia; una reducción de ≥25% y ≥ 2 puntos de las puntuaciones de PMS del valor de referencia; una reducción de ≥25% y ≥ 2 puntos de las puntuaciones de MMS del valor de referencia; una reducción de ≥ 1 punto en la subpuntuación de RBS). En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende mantener una puntuación de actividad clínica en un margen normal o un margen casi normal (*por ejemplo,* como se determina por los niveles de puntuación respectivos en un grupo control saludable).

[00689] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una reducción de alrededor de 4 puntos en la puntuación de SES-CD en comparación con el valor de referencia en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta al AON para SMAD7 si la puntuación de SES-CD se reduce por 4 puntos en relación con el valor de referencia.

[00690] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una puntuación de SES-CD en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o durante el segundo

periodo de tratamiento de ≤80%, ≤75%, ≤70%, ≤65%, ≤60%, ≤55%, ≤50%, ≤45%, ≤40%, ≤35%, ≤30%, ≤25% o ≤20% en comparación con la puntuación de SES-CD en el valor de referencia (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento). En algunas modalidades, la puntuación de SES-CD en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento es ≤50% en comparación con la puntuación de SES-CD del paciente en el valor de referencia. En algunas modalidades, la puntuación de SES-CD en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento es ≤75% o ≤50% en comparación con el valor de referencia. En algunas modalidades, la puntuación de SES-CD en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 12 del primer periodo de tratamiento es ≤75% o ≤50% en comparación con el valor de referencia.

[00691] En algunas modalidades, la puntuación de SES-CD es ≤5, ≤4, ≤3, ≤2 o ≤1 en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* un punto de tiempo durante la última semana del primer o el segundo periodo de tratamiento). En algunas modalidades, la puntuación de SES-CD es ≤2 en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* durante la última semana del primer o el segundo periodo de tratamiento). En algunas modalidades, la puntuación de SES-CD es ≤2 en un punto de

tiempo en o alrededor de la semana 12 del primer periodo de tratamiento.

[00692] En algunas modalidades, el paciente tiene una puntuación de SES-CD de ≥7 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0).

[00693] En algunas modalidades, el paciente tiene una puntuación total de SES-CD de ≥6 o la puntuación de SES-CD segmentaria de íleon de ≥ 4 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0).

[00694] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende reducir una puntuación de líquido diario promedio o de frecuencia de heces blandas por ≥20%, ≥30%, ≥40%, ≥50%, ≥60%, ≥70%, ≥80% o ≥90% del valor de referencia en el paciente que tiene IBD en un punto de tiempo durante el primer, segundo y/o tercer periodos de tratamiento, *por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 2, semana 4, semana 8 o semana 12 del primer periodo de tratamiento, durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20 o semana 24 del segundo periodo de tratamiento o durante la semana 24, semana 52, semana 104, semana 156 o semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00695] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende reducir dolor abdominal diario promedio del valor

de referencia por ≥20%, ≥30%, ≥40%, ≥50%, ≥60%, ≥70%, ≥80% o ≥90% en el paciente que tiene IBD en un punto de tiempo durante el primer, segundo y/o tercer periodos de tratamiento, *por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 2, semana 4, semana 8 o semana 12 del primer periodo de tratamiento, durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20 o semana 24 del segundo periodo de tratamiento o durante la semana 24, semana 52, semana 104, semana 156 o semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00696] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende achieving a PRO-2 score of <14, <12, <10, < 8, <6, <4 o <2 en el paciente que tiene IBD en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, the PRO-2 score en un punto de tiempo durante el segundo periodo de tratamiento es <14, <12, <10, < 8, <6, <4 o <2.

[00697] En algunas modalidades, the PRO-2 score en un punto de tiempo durante the tercer periodo de tratamiento es <14, <12, <10, < 8, <6, <4 o <2.

[00698] En algunas modalidades, the PRO-2 score is <8 en un punto de tiempo durante el primer, segundo y/o tercer periodos de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 2, semana 4, semana 8 o semana 12 del primer periodo de tratamiento, en un punto de tiempo durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20 o

semana 24 del segundo periodo de tratamiento o en un punto de tiempo durante la semana 24, semana 52, semana 104, semana 156 o semana 208 del tercer periodo de tratamiento).

[00699] En algunas modalidades, la puntuación de PRO-2 se reduce ≥2, ≥3, ≥4, ≥5, ≥6, ≥7, ≥8, ≥9, ≥10, ≥12 o ≥14 puntos del valor de referencia en un punto de tiempo durante el primer, segundo y/o tercer periodos de tratamiento.

[00700] En algunas modalidades, PRO-2 se disminuye ≥8 puntos del valor de referencia en un punto de tiempo durante o en un punto de tiempo durante la semana 2, semana 4, semana 8 o semana 12 del primer periodo de tratamiento, durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20 o semana 24 del segundo periodo de tratamiento o durante la semana 24, semana 52, semana 104, semana 156 o semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00701] En algunas modalidades, la puntuación de CDAI disminuye ≥20 puntos, ≥30 puntos, ≥40 puntos, ≥50 puntos, ≥60 puntos, ≥70 puntos, ≥80 puntos, ≥90 puntos, ≥100 puntos, ≥110 puntos, ≥120 puntos, ≥130 puntos, ≥ 140 puntos o ≥150 puntos del valor de referencia durante el primer periodo de tratamiento, durante el segundo periodo de tratamiento o durante el primer y segundo periodo de tratamiento.

[00702] En algunas modalidades, la puntuación de CDAI disminuye ≥20 puntos, ≥30 puntos, ≥40 puntos, ≥50 puntos, ≥60 puntos, ≥70 puntos, ≥80 puntos, ≥90 puntos, ≥100 puntos, ≥110

puntos, ≥120 puntos, ≥130 puntos, ≥ 140 puntos o ≥150 puntos del valor de referencia durante el tercer periodo de tratamiento, durante el segundo y el tercer periodo de tratamientos, durante el primer y tercer periodo de tratamientos o durante todos los tres periodos de tratamiento.

[00703] En algunas modalidades, la puntuación de CDAI se disminuye ≥100 puntos del valor de referencia en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento, durante el segundo periodo de tratamiento o durante el primer y segundo periodos de tratamiento. En algunas modalidades, la puntuación de CDAI se disminuye ≥100 puntos del valor de referencia en un punto de tiempo durante la semana 2, semana 4, semana 8 o semana 12 del primer periodo de tratamiento y en un punto de tiempo durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20 o semana 24 del segundo periodo de tratamiento.

[00704] En algunas modalidades, la puntuación de CDAI se disminuye ≥100 puntos del valor de referencia en un punto de tiempo durante el tercer periodo de tratamiento, durante el segundo y el tercer periodos de tratamiento, durante el primer y tercer periodos de tratamiento o durante todos los tres periodos de tratamiento. En algunas modalidades, la puntuación de CDAI se disminuye ≥100 puntos del valor de referencia en un punto de tiempo durante la semana 24, semana

52, semana 104, semana 156 o semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00705] En algunas modalidades, la puntuación de CDAI es <200, <190, <180, <170, <160, <150, <140, < 130, <120, < 110 o <100 en un punto de tiempo durante el primer, segundo o tercer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la última semana del primer, segundo o tercer periodo de tratamiento). En algunas modalidades, la puntuación de CDAI es <150 en un punto de tiempo durante el primer, segundo o tercer periodo de tratamiento.

[00706] En algunas modalidades, la puntuación de CDAI es <150 en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 2, semana 4, semana 8 o semana 12 del primer periodo de tratamiento, en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20 o semana 24 del segundo periodo de tratamiento o en un punto de tiempo durante la semana 24, semana 52, semana 104, semana 156 o semana 208 del tercer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, la puntuación de CDAI es < 150 en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento.

[00707] En algunas modalidades, la puntuación de CDAI es < 150 en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 8 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, la puntuación de CDAI es < 150 en un punto de tiempo en o

alrededor de la semana 12 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, la puntuación de CDAI es < 150 en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 24 del segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, la puntuación de CDAI es < 150 en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 52 del segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, la puntuación de CDAI es < 150 en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 52 del tercer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, la puntuación de CDAI es < 150 en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 208 del tercer periodo de tratamiento.

[00708] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una reducción de alrededor de 3 puntos en una puntuación de TMS en comparación con el valor de referencia en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta al AON para SMAD7 si la puntuación de TMS se reduce por 3 puntos en relación con el valor de referencia.

[00709] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una puntuación de TMS en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o durante el segundo periodo de tratamiento de ≤80%, ≤75%, ≤70%, ≤65%, ≤60%, ≤55%, ≤50%, ≤45%, ≤40%, ≤35%, ≤30%, ≤25% o ≤20% en comparación con una puntuación de TMS en el valor de referencia (*por ejemplo,* en

un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento). En algunas modalidades, una puntuación de TMS en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento es ≤ 70% en comparación con la puntuación de TMS del paciente en el valor de referencia. En algunas modalidades, una puntuación de TMS en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento es ≤ 70% en comparación con el valor de referencia. En algunas modalidades, una puntuación de TMS en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 8 del primer periodo de tratamiento es ≤ 70% en comparación con el valor de referencia. En algunas modalidades, una puntuación de TMS en un punto de tiempo durante el segundo periodo de tratamiento es ≤ 70% en comparación con la puntuación de TMS del paciente en el valor de referencia.

[00709] En algunas modalidades, una puntuación de TMS es ≤ 9, ≤ 8, ≤ 7, ≤ 6, ≤ 5, ≤ 4, ≤ 3, ≤ 2 o ≤ 1 en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* un punto de tiempo durante la última semana del primer o el segundo periodo de tratamiento). En algunas modalidades, una puntuación de TMS es ≤ 9 en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* durante la última semana del primer o el segundo periodo de tratamiento). En algunas modalidades, una puntuación de TMS

es ≤ 2 en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 8 del primer periodo de tratamiento.

[00711] En algunas modalidades, el paciente tiene una puntuación de TMS de ≥ 4 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0). En algunas modalidades, el paciente tiene una puntuación de TMS de ≥ 6 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0). En algunas modalidades, el paciente tiene una puntuación de TMS de ≥ 9 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0).

[00712] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una reducción de alrededor de 2 puntos en una puntuación de PMS en comparación con el valor de referencia en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta al AON para SMAD7 si una puntuación de PMS se reduce por 2 puntos en relación con el valor de referencia.

[00713] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una puntuación de PMS en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o durante el segundo periodo de tratamiento de ≤80%, ≤75%, ≤70%, ≤65%, ≤60%, ≤55%, ≤50%, ≤45%, ≤40%, ≤35%, ≤30%, ≤25% o ≤20% en comparación con una

puntuación de PMS en el valor de referencia (*por ejemplo*, en un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de tratamiento). En algunas modalidades, una puntuación de PMS en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento es ≤ 75% en comparación con la puntuación de PMS del paciente en el valor de referencia. En algunas modalidades, una puntuación de PMS en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento es ≤ 75% en comparación con el valor de referencia. En algunas modalidades, una puntuación de PMS en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 8 del primer periodo de tratamiento es ≤ 75% en comparación con el valor de referencia. En algunas modalidades, una puntuación de PMS en un punto de tiempo durante el segundo periodo de tratamiento es ≤ 75% en comparación con la puntuación de PMS del paciente en el valor de referencia.

[00714] En algunas modalidades, una puntuación de PMS es ≤ 7, ≤ 6, ≤ 5, ≤ 4, ≤ 3, ≤ 2 o ≤ 1 en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo*, un punto de tiempo durante la última semana del primer o el segundo periodo de tratamiento). En algunas modalidades, una puntuación de PMS es ≤ 7 en un punto de tiempo durante primer periodo de tratamiento o el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo*, durante la última semana del primer o el segundo periodo de

tratamiento). En algunas modalidades, una puntuación de PMS es ≤ 2 en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 8 del primer periodo de tratamiento.

[00715] En algunas modalidades, el paciente tiene una puntuación de PMS de ≥ 4 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0). En algunas modalidades, el paciente tiene una puntuación de PMS de ≥ 6 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0).

[00716] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una reducción de alrededor de 2 puntos en una puntuación de MMS en comparación con el valor de referencia en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta al AON para SMAD7 si una puntuación de MMS se reduce por 2 puntos en relación con el valor de referencia.

[00717] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una puntuación de MMS en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o durante el segundo periodo de tratamiento de ≤80%, ≤75%, ≤70%, ≤65%, ≤60%, ≤55%, ≤50%, ≤45%, ≤40%, ≤35%, ≤30%, ≤25% o ≤20% en comparación con una puntuación de MMS en el valor de referencia (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0 del primer periodo de

tratamiento). En algunas modalidades, una puntuación de MMS en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento es ≤ 75% en comparación con la puntuación de MMS del paciente en el valor de referencia. En algunas modalidades, una puntuación de MMS en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento es ≤ 75% en comparación con el valor de referencia. En algunas modalidades, una puntuación de MMS en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 8 del primer periodo de tratamiento es ≤ 75% en comparación con el valor de referencia. En algunas modalidades, una puntuación de MMS en un punto de tiempo durante el segundo periodo de tratamiento es ≤ 75% en comparación con la puntuación de MMS del paciente en el valor de referencia.

[00718] En algunas modalidades, una puntuación de MMS es ≤ 7, ≤ 6, ≤ 5, ≤ 4, ≤ 3, ≤ 2 o ≤ 1 en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo*, un punto de tiempo durante la última semana del primer o el segundo periodo de tratamiento). En algunas modalidades, una puntuación de MMS es ≤ 7 en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o el segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo*, durante la última semana del primer o el segundo periodo de tratamiento). En algunas modalidades, una puntuación de MMS es ≤ 2 en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 8

del primer periodo de tratamiento.

[00719] En algunas modalidades, el paciente tiene una puntuación de MMS de ≥ 4 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0). En algunas modalidades, el paciente tiene una puntuación de MMS de ≥ 6 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0).

[00720] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una reducción de alrededor de 1 punto en una subpuntuación de RBS en comparación con el valor de referencia en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta al AON para SMAD7 si la subpuntuación de RBS se reduce por 1 punto en relación con el valor de referencia.

[00721] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una subpuntuación de RBS en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o durante el segundo periodo de tratamiento de 0 o 1 punto. En algunas modalidades, la subpuntuación de RBS en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento es 0 o 1. En algunas modalidades, la subpuntuación de RBS en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento es 0 o 1. En algunas modalidades, la subpuntuación de RBS en

un punto de tiempo en o alrededor de la semana 8 del primer periodo de tratamiento es 0 o 1. En algunas modalidades, la subpuntuación de RBS en un punto de tiempo durante el segundo periodo de tratamiento es 0 o 1.

[00722] En algunas modalidades, el paciente tiene una subpuntuación de RBS de ≥ 1 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo*, en un punto de tiempo durante la semana 0). En algunas modalidades, el paciente tiene una subpuntuación de RBS de ≥ 2 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo*, en un punto de tiempo durante la semana 0).

[00723] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una reducción de alrededor de 1 punto en una subpuntuación endoscópica en comparación con el valor de referencia en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta al AON para SMAD7 si la subpuntuación endoscópica se reduce por 1 punto en relación con el valor de referencia.

[00724] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una subpuntuación endoscópica en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento o durante el segundo periodo de tratamiento de 0 o 1 punto. En algunas modalidades, la subpuntuación endoscópica en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento es 0 o 1. En

algunas modalidades, la subpuntuación endoscópica en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 4 del primer periodo de tratamiento es 0 o 1. En algunas modalidades, la subpuntuación endoscópica en un punto de tiempo en o alrededor de la semana 8 del primer periodo de tratamiento es 0 o 1. En algunas modalidades, la subpuntuación endoscópica en un punto de tiempo durante el segundo periodo de tratamiento es 0 o 1. En algunas modalidades, una subpuntuación endoscópica de 1 no incluye friabilidad.

[00725] En algunas modalidades, el paciente tiene una subpuntuación endoscópica de ≥ 1 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0). En algunas modalidades, el paciente tiene una subpuntuación endoscópica de ≥ 2 al inicio del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* en un punto de tiempo durante la semana 0).

[00726] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una reducción de al menos 3 puntos y al menos 30 % en una puntuación de TMS en comparación con el valor de referencia, con una reducción de acompañamiento en una puntuación de RBS de al menos 1 punto o RBS absoluto de 0 o 1.

[00727] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una reducción de al menos 2 puntos y al menos 25 % en una puntuación de MMS en comparación con el valor de

referencia, con una reducción de acompañamiento en una puntuación de RBS de al menos 1 punto o RBS absoluto de 0 o 1.

[00728] En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende una reducción de al menos 2 puntos y al menos 25 % en una puntuación de PMS en comparación con el valor de referencia, con una reducción de acompañamiento en una puntuación de RBS de al menos 1 punto o RBS absoluto de 0 o 1.

[00729] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta a la administración de AON para SMAD7 en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* durante la semana 2, semana 4, semana 8 o semana 12) o segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20 o semana 24) o en un punto de tiempo después del segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años después del segundo periodo de tratamiento). En algunas modalidades, la respuesta a la administración de AON para SMAD7 comprende una reducción de la gravedad o la frecuencia de la reaparición de uno o más síntomas clínicos de IBD. En algunas modalidades, la respuesta a la administración de AON para SMAD7 comprende una reducción de al menos 50% en una puntuación de SES-CD en

comparación con el valor de referencia (*por ejemplo*, un punto de tiempo durante la semana 0 of primer periodo de tratamiento). En algunas modalidades, la respuesta a la administración de AON para SMAD7 comprende una disminución del valor de referencia de ≥ 100 puntos en la puntuación de CDAI. En algunas modalidades, la respuesta a la administración de AON para SMAD7 comprende una disminución del valor de referencia de ≥ 8 puntos en la puntuación de PRO-2. En algunas modalidades, la respuesta a la administración de AON para SMAD7 comprende una disminución del valor de referencia de ≥ 1 punto en la puntuación de líquido diario promedio o de frecuencia de heces blandas. En algunas modalidades, la respuesta a la administración de AON para SMAD7 comprende una disminución del valor de referencia de ≥ 1.0 punto en la puntuación de dolor abdominal. En algunas modalidades, la respuesta a la administración de AON para SMAD7 comprende una disminución del valor de referencia de ≥ 1 punto en la puntuación de líquido diario promedio o de frecuencia de heces blandas y una disminución del valor de referencia de ≥ 1 punto en la puntuación de dolor abdominal. En algunas modalidades, la respuesta a la administración de AON para SMAD7 comprende una disminución de TMS del valor de referencia ≥ 30% y ≥ 3 puntos. En algunas modalidades, la respuesta a la administración de AON para SMAD7 comprende una disminución of ES del valor de referencia ≥ 1. En algunas

modalidades, la respuesta a la administración de AON para SMAD7 comprende una disminución of puntuación de PMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos. En algunas modalidades, la respuesta a la administración de AON para SMAD7 comprende una disminución de la puntuación de MMS del valor de referencia ≥ 25% y ≥ 2 puntos.

[00730] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra una respuesta a la administración de AON para SMAD7 en un punto de tiempo durante el tercer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* durante la semana 24, semana 52, semana 104 o semana 208) o en un punto de tiempo después del tercer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años después del tercer periodo de tratamiento).

[00731] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra un tiempo para perder la respuesta (es decir, reaparición de un síntoma de IBD clínical) después del primer, segundo o tercer periodo de tratamiento de al menos 2 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6 semanas, al menos 8 semanas, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses, al menos 30 meses, al menos 36 meses, al menos 42 meses, al menos 48 meses, al menos 54 meses o al menos 60 meses. En algunas modalidades, el tiempo

para perder la respuesta se define, *por ejemplo,* una determinación en 2 puntos de tiempo consecutivos de una puntuación de CDAI ≥150 y un aumento de la puntuación de CDAI ≥50 de una puntuación de CDAI en el punto de tiempo cuando el paciente muestra por primera vez una respuesta un AON para SMAD7.

[00732] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra remisión en un punto de tiempo durante el primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* durante la semana 2, semana 4, semana 8 o semana 12) o segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* durante la semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20 o semana 24) o en un punto de tiempo después del segundo periodo de tratamiento (*por ejemplo,* 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años después del segundo periodo de tratamiento). En algunas modalidades, la remisión comprende una reducción de la gravedad o la frecuencia de la reaparición de uno o más síntomas clínicos de IBD. En algunas modalidades, la remisión comprende una puntuación de SES-CD ≤2. En algunas modalidades, la remisión comprende una puntuación de CDAI <150. En algunas modalidades, la remisión comprende a puntuación de PRO-2 <8. En algunas modalidades, la remisión comprende sanación de mucosa, como se indica, *por ejemplo,* por la ausencia de una ulceración de mucosa intestinal. En

algunas modalidades, la remisión comprende una puntuación de dolor abdominal ≤ 1. En algunas modalidades, la remisión comprende una puntuación de líquido diario promedio o de frecuencia de heces blandas de ≤ 1.5. En algunas modalidades, la remisión comprende una puntuación de MMS, PMS o TMS ≤ 2. En algunas modalidades, la remisión comprende una ES = 0.

[00733] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD muestra remisión en un punto de tiempo durante el tercer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* durante la semana 24, semana 52, semana 104 o semana 208) o en un punto de tiempo después del tercer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años después del segundo periodo de tratamiento).

[00734] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no experimenta un evento fibrótico (*por ejemplo,* cicatrización) durante el primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no experimenta un evento fibrótico durante el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene ID no experimenta un evento fibrótico durante un periodo de al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6 semanas, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 12 meses, al menos 18

meses, al menos 24 meses, al menos 30 meses, al menos 36 meses, al menos 42 meses, al menos 48 meses, al menos 54 meses o al menos 60 meses después del fin del segundo periodo de tratamiento.

[00735] En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no experimenta un evento fibrótico durante el tercer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene ID no experimenta un evento fibrótico durante un periodo de al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6 semanas, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses, al menos 30 meses, al menos 36 meses, al menos 42 meses, al menos 48 meses, al menos 54 meses o al menos 60 meses después del fin del tercer periodo de tratamiento.

7.6.2 Prevención

[00736] En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende vitar la aparición o reaparición de uno o más síntomas clínicos de IBD, ya sea parcial o completamente. En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar la aparición o reaparición de un síntoma de CD, tal como dolor abdominal (incluyendo, *por ejemplo,* cólicos, dolor al tacto, dolor constante), diarrea (incluyendo, *por ejemplo,* sangre en

heces), pérdida de apetito, fiebre, pérdida de peso, anemia, inflamación intestinal o una infección (*por ejemplo,* un absceso), una fisura anal, dolor articular, problemas oculares, un sarpullido o enfermedad hepática. En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar la aparición o la reaparición de uno o más síntomas de UC, tal como hinchazón intestinal, inflamación intestinal, llagas en el revestimiento del intestino grueso (colon), diarrea, dolor abdominal o sangrado del recto. En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar uno o más IBD síntomas durante una fase crónica de la enfermedad. En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende reducir uno o más síntomas de IBD durante una fase aguda de la enfermedad (*por ejemplo,* durante un "brote" de la enfermedad). En algunas modalidades, evitar la reaparición de IBD comprende aumentar el tiempo de recaída en un paciente con IBD que ha respondido a un tratamiento contra IBD tal como terapia anti-SMAD7 (*por ejemplo,* y anti-AON para SMAD7).

[00737] En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar la aparición o reaparición de un brote de la enfermedad o de un brote de la enfermedad de cierta intensidad. En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar la aparición o reaparición brotes a una cierta frecuencia (*por*

ejemplo, a una frecuencia observada en el paciente que tiene IBD directamente antes de la administración de un régimen de tratamiento contra IBD o a una frecuencia (*por ejemplo,* mediana, promedio o media) observada en un grupo control de pacientes con IBD no tratados).

[00738] En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar un deterioro (adicional) en la calidad de la vida de un paciente con IBD (*por ejemplo,* como se determina por un estudio de pacientes), *por ejemplo,* al evitar el aumento del dolor en el paciente con IBD, evitar la pérdida de apetito (adicional) en el paciente con IBD o evitar un empeoramiento del insomnio en el paciente con IBD.

[00739] En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende, comprende evitar el aumento de un nivel de biomarcador de IBD (*por ejemplo,* CRP (*por ejemplo,* medido como hsCRP), FCP, citocina inflamatoria (*por ejemplo,* IL6, IL8, IL12 o IL17), CD4, CD8, fosfor-SMAD3, HLA-DR o ARNm de SMAD7 o niveles de proteína de SMAD7), *por ejemplo,* un aumento sobre los niveles de biomarcadores de IBD previos observados en el paciente o un aumento en relación con los niveles de biomarcadores de IBD normales o casi normales (*por ejemplo,* como se determina por los niveles de biomarcador respectivos en un grupo control saludable). En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar el aumento (adicional) de una puntuación

de actividad clínica, tal como una puntuación de SES-CD, CDAI, UCDAI, PRO-2, dolor abdominal, puntuación de líquido diario promedio o de frecuencia de heces blandas, MMS, PMS, TMS, ES o una histológica. En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar que una puntuación de actividad clínica, tal como una puntuación de SES-CD, CDAI, UCDAI, PRO-2, dolor abdominal, puntuación de líquido diario promedio o de frecuencia de heces blandas, MMS, PMS, TMS, ES o una histológica, aumente por encima de un cierto nivel de umbral (*por ejemplo,* SES-CD =2; CDAI = 150; PRO-2=8; dolor abdominal = 1.0; líquido diario promedio o frecuencia de heces suaves = 1.5 o 3.0, MMS = 2, PMS = 2, TMS = 2, ES = 0 o 1). En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar que una puntuación de actividad clínica, tal como una puntuación de SES-CD, CDAI, UCDAI, PRO-2, dolor abdominal, de líquido diario promedio o de frecuencia de heces blandas, puntuación de MMS, PMS, TMS, ES o una histológica, aumente por un cierto número de puntos (*por ejemplo,* el doble de las puntuaciones de SES-CD; un aumento en CDAI ≥50 o >100; un aumento de PRO-2 ≥8; un aumento en dolor abdominal por ≥1 punto y/o un aumento en líquido diario promedio o frecuencia de heces suaves por ≥ 1 punto; un aumento en MMS, TMS o PMS ≥2; un aumento en ES ≥ 1). En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar que una puntuación de

actividad clínica exceda un margen normal o un margen casi normal (*por ejemplo,* como se determina por los niveles de biomarcador respectivos en un grupo control saludable).

[00740] En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar el aumento (adicional) de una puntuación de actividad clínica, tal como una puntuación de TMS, PMS, MMS o una subpuntuación de RBS endoscópica. En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar que una puntuación de actividad clínica, tal como una puntuación de TMS, PMS, MMS o una subpuntuación de RBS endoscópica aumente por encima de ciertos niveles de umbral (*por ejemplo,* una subpuntuación de RBS = 1). En algunas modalidades, evitar IBD o evitar la reaparición de IBD comprende evitar que una puntuación de actividad clínica, tal como una puntuación de TMS, PMS, MMS o una subpuntuación de RBS endoscópica, aumente por un porcentaje o cierto número de puntos del valor de referencia (*por ejemplo,* un aumento de ≥30% y ≥ 3 puntos de las puntuaciones de TMS del valor de referencia; un aumento de ≥25% y ≥ 2 puntos de las puntuaciones de PMS del valor de referencia; un aumento de ≥25% y ≥ 2 puntos de las puntuaciones de MMS del valor de referencia; un aumento de ≥ 1 punto en la subpuntuación de RBS). En algunas modalidades, tratar y manejar IBD comprende mantener una puntuación de actividad clínica en un margen normal o un margen casi normal (*por ejemplo,* como se

determina por los niveles de puntuación respectivos en un grupo control saludable).

7.7. Ajuste de Regímenes de Tratamiento

[00741] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente además comprenden ajustar el método para tratar o manejar IBD en un punto de tiempo cuando el paciente que tiene IBD muestre una respuesta al AON para SMAD7 o experimente la remisión. Véase, *por ejemplo,* Sección 7.1.1.3 y Sección 7.1.1.6.

[00742] Por ejemplo, si el paciente que tiene IBD muestra una respuesta al AON para SMAD7 antes del final del primer periodo de tratamiento, el primer periodo de tratamiento puede terminarse o acortarse (*por ejemplo,* por cualquier número de días, semanas o meses). En este caso, el segundo periodo de tratamiento puede iniciar antes y el segundo periodo de tratamiento puede comprender la administración del AON para SMAD7 en la segunda dosis o una dosis inferior que la de la segunda dosis (*por ejemplo,* 20%, 30%, 40% o 50% inferior). En algunas modalidades, el programa de dosificación durante el segundo periodo de tratamiento puede alterarse si el paciente que tiene IBD responde al AON para SMAD7 durante el primer periodo de tratamiento. Por ejemplo, un programa alternado de dosificación puede alterarse para tener periodos más prolongados sin tratamiento.

[00743] En algunas modalidades, si el paciente que tiene

IBD no muestra una respuesta, no muestra remisión o no puede reducir por completo un tratamiento de IBD adicional al final del primer periodo de tratamiento, el paciente no ingresa al segundo periodo de tratamiento, sino que en cambio repite el primer periodo de tratamiento. En este caso, puede administrarse al paciente que tiene IBD una primera dosis aumentada durante la repetición del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* la primera dosis puede aumentarse por 20 mg/día o por 10%). En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD puede repetir el primer periodo de tratamiento en aumento continuo de las primeras dosis del AON para SMAD7 hasta que el paciente que tiene IBD muestre una respuesta al AON para SMAD7, muestre remisión, reduzca por completo un tratamiento de IBD adicional. Si la primera dosis excede la dosis tolerada máxima, el tratamiento se termina.

[00744] En algunas modalidades, la primera dosis durante la repetición del primer periodo de tratamiento puede aumentarse por 40 mg/día, 80 mg/día, 120, mg/día, 160 mg/día, 240 mg/día, 320 mg/día o 50%, 100%, 200%, 400%.

[00745] En algunas modalidades, un paciente con IBD que no muestra respuesta o remisión durante el segundo periodo de tratamiento, puede hacer transición desde el segundo periodo de tratamiento hasta el tercer periodo de tratamiento. Durante el tercer periodo de tratamiento, puede administrarse al paciente con IBD una tercera dosis aumentada (*por ejemplo,*

la tercera dosis puede aumentarse por 120 mg/día, de 40 mg/día a alrededor de 160 mg/día o 4-veces, en relación con la segunda dosis). En algunas modalidades, puede administrarse al paciente con IBD la tercera dosis utilizando un programa de dosificación continuo o un programa de dosificación alternado (*por ejemplo*, 4 semanas de tratamiento de AON para SMAD7 alternado con 4 semanas de placebo o sin tratamiento) hasta que el paciente con IBD muestre una respuesta al AON para SMAD7 o experimente remisión. Si la tercera dosis excede la dosis tolerada máxima, el tratamiento se termina.

[00746] En algunas modalidades, el monitoreo de la actividad del AON para SMAD7 muestra que el paciente responde a una primera dosis inicial del AON para SMAD7 durante el primer periodo de tratamiento y muestra una pérdida parcial o completa de respuesta en un punto de tiempo durante el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el segundo periodo de tratamiento se termina y el paciente reingresa al primer periodo de tratamiento, recibiendo el AON para SMAD7 ya sea en la primera dosis inicial o en una dosis mayor que la primera dosis inicial.

7.8 Evaluaciones de Farmacocinética (PK) y Farmacodinámica (PD)

[00747] En algunas modalidades, un método proporcionado en la presente para el tratamiento o prevención de IBD además

comprende analizar las características de PK/PD del AON para SMAD7.

[00748] En algunas modalidades, analizar las características de PK/PD comprende analizar los biomarcadores en una muestra de sangre (*por ejemplo,* CRP) o en una muestra de heces (*por ejemplo,* FCP) del paciente que tiene IBD.

[00749] En algunas modalidades, analizar las características de PK/PD comprende analizar los biomarcadores en una muestra de mucosa intestinal (*por ejemplo,* TNFα, microbioma) del paciente que tiene IBD. En algunas modalidades, analizar las características de PK/PD comprende analizar los biomarcadores en muestras celulares mononucleares (*por ejemplo,* IL-17A, Foxp3, CCR9) del paciente que tiene IBD.

[00750] En algunas modalidades, analizar las características de PK/PD comprende analizar una biopsia de mucosa intestinal del paciente que tiene IBD. En algunas modalidades, analizar las características de PK/PD comprende analizar la fosforilación de SMAD7, *por ejemplo,* en la biopsia de mucosa intestinal del paciente que tiene IBD. En algunas modalidades, analizar las características de PK/PD comprende analizar la expresión de los biomarcadores, tal como CD4, CD8 o HLA-DR, en la biopsia de mucosa intestinal del paciente que tiene IBD.

[00751] En algunas modalidades, analizar las

características de PK/PD del AON para SMAD7 comprende monitorear la exposición sistemática del AON para SMAD7 en el paciente que tiene IBD. En algunas modalidades, monitorear la exposición sistemática del AON para SMAD7 en el paciente que tiene IBD comprende analizar la concentración de plasma del AON para SMAD7 en un punto de tiempo durante la semana 4, semana 8 o semana 12 del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, monitorear la exposición sistemática del AON para SMAD7 comprende realizar un análisis de PK dispersa (*por ejemplo,* un análisis de Área Bajo la Curva y otros parámetros farmacocinéticos con base en sólo unas cuantas muestras del paciente véase, *por ejemplo,* Exemplo 1) durante el primer periodo de tratamiento o el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el análisis de PK dispersa se realiza en la semana 4, semana 8 o semana 12 del primer periodo de tratamiento.

[00752] En algunas modalidades, la PK dispersa comprende extraer muestras de sangre del paciente que tiene IBD en dos puntos de tiempo, un punto de tiempo de pre-dosis y un punto de tiempo de post-dosis. En algunas modalidades, el punto de tiempo de pre-dosis es al menos > 23 horas después de la administración de la dosis previa del AON para SMAD7 y el punto de tiempo post-dosis es 1 a 6 horas después de la administración de una dosis de interés del AON para SMAD7. Las muestras de sangre pueden analizarse para contenido de

AON para SMAD7 utilizando los métodos conocidos en la técnica (*por ejemplo,* HPLC).

7.9 Población de Pacientes

[00753] En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente es un paciente con CU o un paciente con CD. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD se diagnosticó con CD o UC al menos 3 meses antes del periodo de cribado inicial o el primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD se diagnosticó con ileítis o ileocolitis, *por ejemplo,* como se determina por endoscopía, radiografía u otro método de formación de imágenes (*por ejemplo,* imagen de resonancia magnética [MRI], tomografía computarizada [CT] scan), dentro de los 2 años anteriores al periodo de cribado o al primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente tiene IBD que involucra el colon de la parte distal a la media transversa. En algunas modalidades, el paciente tiene colitis extensiva.

[00754] En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente tiene enfermedad activa, caracterizada por una puntuación de CDAI ≥ 220 y ≤ 450 (margen: 0 a 600) o por una puntuación de SES-CD ≥7 al inicio del periodo de cribado o el primer periodo de tratamiento.

[00755] En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente tiene enfermedad activa, caracterizada por una puntuación de CDAI ≥ 220 y ≤ 450 (margen: 0 to 600) y por una puntuación de SES-CD ≥4 (si el paciente tiene ileítis solamente) al inicio del periodo de cribado o el primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente tiene enfermedad activa, caracterizada por una puntuación de CDAI ≥ 220 y ≤ 450 (margen: 0 to 600) y por una puntuación total de SES-CD ≥ 6 o SES-CD segmentaria de íleo ≥ 4 al inicio del periodo de cribado o el primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente tiene enfermedad activa, caracterizada por una MMS ≥ 4 y ≤ 9 y una subpuntuación endoscópica Mayo ≥ 2.

[00756] En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente falló o experimentó intolerancia a un tratamiento de IBD además de un AON para SMAD7, *por ejemplo,* un tratamiento de IBD comprende un aminosalicilato, una budesónida, un corticosteroidee sistémico, un inmunosupresor (6-mercaptopurine [6-MP], azathioprine [AZA] o metotrexato [MTX]) o productos biológicos (*por ejemplo,* infliximab, adalimumab, certolizumab o vedolizumab).

[00757] En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente que falló al tratamiento con un aminosalicilato mostró un signo o síntoma de enfermedad activa a pesar de un historial de recepción ≥ 8 semanas de tratamiento con mesalamine o sulafasalazina ≥3 gramos. En algunas modalidades, un paciente que tiene IBD que es intolerante a un aminosalicilato experimentó dolor de cabeza, náuseas, vómito, una reacción de hipersensibilidad (*por ejemplo,* sarpullido, eosinofilia, fiebre o linfadenopatía), nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, un trastorno sanguíneo, oligospermia o infertilidad cuando recibió el aminosalicilato.

[00758] En algunas modalidades, la falla de un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente para responder al tratamiento con budesónida se indica por una señal o síntoma de IBD activa en el paciente con IBD a pesar de un historial de recibir ≥ 8 semanas de tratamiento con budesónida a dosis ≥ 9 gramos. En algunas modalidades, la intolerancia a budesónida se indica por el desarrollo del síndrome de Cushing, osteopenia/osteoporosis, hiperglucemia, insomnia o una infección en un paciente con IBD que recibe budesónida.

[00759] En algunas modalidades, la falla de un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente para responder al tratamiento con un corticosteroidee

sistémico se indica por un signo o síntoma de IBD activa en el paciente con IBD a pesar de un historial de recibir al menos un régimen en curso de 4 semanas con prednisone ≥ 0.75 mg/kg mg oralmente al día o equivalente o 1 semana de corticosteroidees intravenosos; o 2 intentos fallidos para reducir los corticosteroidees a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente en 2 ocasiones.

[00760] En algunas modalidades, la falla de un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente para responder al tratamiento con un inmunosupresor se indica por un signo o síntoma de CD efectiva en el paciente con IBD a pesar de un historial de ≥ 8 semanas de tratamiento con azatioprina (≥ 1.5 mg/kg) o 6-mercaptopurina (≥ 0.75 mg/kg) o metotrexato (≥ 12.5 mg/semana). En algunas modalidades, la intolerancia a un inmunosupresor se indica por náuseas, vómito, dolor abdominal, pancreatitis, una anormalidad de la prueba de función hepática, linfopenia o una infección en un paciente con IBD que recibe el inmunosupresor sistémico.

[00761] En algunas modalidades de los métodos proporcionados en la presente, la falla de un paciente con IBD para responder a un tratamiento con productos biológicos se indica por (a) una respuesta inicial inadecuada (no respondedor primario) después de al menos 2 dosis de terapia de inducción para: infliximab (dosis de > 5 mg/kg); adalimumab (dosis de 160 mg seguida por 80 mg); certolizumab

(dosis de 400 mg) al menos 2 semanas de separación; o vedolizumab (dosis de 300 mg) al menos 8 semanas de separación o (b) reaparición de signos y síntomas, tal como empeoramiento de diarrea, dolor abdominal, sangrado rectal o inicio o uso aumentado de antidiarreicos (no respondedores secundarios) después de al menos 2 dosis de terapia de mantenimiento a infliximab (dosis de > 5 mg/kg), adalimumab (dosis de 40 mg), certolizumab (dosis de 400 mg); o vedolizumab (dosis de 300 mg). En algunas modalidades, la intolerancia a los productos biológicos se indica por fiebre, escalofríos, sarpullido, flujo, comezón, hipotensión, urticaria, mialgia, artralgias; que se relacionaron con el tratamiento.

[00762] En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente ha recibido uno o más tratamientos de IBD adicionales antes del tratamiento de AON para SMAD7. En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente ha recibido un tratamiento contra IBD adicional antes del tratamiento de AON para SMAD7. En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente ha recibido dos o más tratamientos contra IBD adicionales antes del tratamiento de AON para SMAD7. En algunas modalidades, uno del tratamiento contra IBD adicional es el tratamiento con productos

biológicos (*por ejemplo,* infliximab, adalimumab, certolizumab o vedolizumab). En algunas modalidades, uno del tratamiento contra IBD adicional es el tratamiento con corticosteroides (*por ejemplo,* prednisona, budesónida). En algunas modalidades, uno del tratamiento contra IBD adicional es el tratamiento con inmunosupresores (*por ejemplo,* AZA, 6-MP o MTX). En algunas modalidades, uno del tratamiento contra IBD adicional es el tratamiento con aminosalicilato (*por ejemplo,* SSZ, ASA).

[00763] En algunas modalidades, la falla de un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente recibe un tratamiento contra IBD adicional además de AON para SMAD7.

[00764] En algunas modalidades, el tratamiento contra IBD adicional comprende un aminosalicilato oral. En algunas modalidades, el tratamiento contra IBD adicional que comprende el aminosalicilato oral se inició ≥ 6 semanas antes al inicio del primer periodo de tratamiento y el aminosalicilato oral se ha administrado a una dosis estable durante ≥ 2 semanas antes al inicio del primer periodo de tratamiento y la dosis del aminosalicilato oral permanece estable durante el primer periodo de tratamiento y/o el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD ha descontinuado un aminosalicilato al menos 2 semanas antes al inicio del primer periodo de

tratamiento.

[00765] En algunas modalidades, la dosis del aminosalicilato oral permanece estable a través de la semana 12. En algunas modalidades, la dosis del aminosalicilato oral puede cambiarse (es decir, reducirse, detenerse o aumentarse), según se indique clínicamente, a discreción del doctor después de la semana 12.

[00766] En algunas modalidades, el tratamiento contra IBD adicional comprende un corticosteroide oral. En algunas modalidades, el corticosteroide oral se administró a una dosis estable durante al menos alrededor de 4 semanas antes del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* prednisona ≤ 20 mg/día o equivalente, budesónida ≤ 9 mg/día) y la dosis del corticosteroide oral permanece estable hasta que el paciente que tiene IBD inicie la reducción de corticosteroides.

[00767] En algunas modalidades, el corticosteroide oral se administró a una dosis estable durante al menos alrededor de 3 semanas antes del primer periodo de tratamiento (prednisona < 20 mg/día o equivalente, budesónida < 9 mg/día) y la dosis permanece estable hasta que el sujeto sea elegible para iniciar la reducción de corticosteroides. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD ha descontinuado un corticosteroide oral al menos 3 semanas antes al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el

corticosteroide oral se administró a una dosis estable durante al menos alrededor de 3 semanas antes del primer periodo de tratamiento (prednisona < 20 mg/día o equivalente, budesónida < 9 mg/día) y la dosis permanece estable a través de la semana 12. En algunas modalidades, la dosis del corticosteroide oral puede cambiarse (es decir, reducirse, detenerse, aumentarse), según se indique clínicamente, a discreción del doctor después de la semana 12.

[00768] En algunas modalidades, el tratamiento contra IBD adicional comprende un inmunosupresor, tal como 6-MP, AZA o MTX. En algunas modalidades, el tratamiento de IBD adicional que comprende el inmunosupresor se inició ≥ 12 semanas antes del primer periodo de tratamiento y el inmunosupresor se administró a una dosis estable durante ≥ 8 semanas antes del primer periodo de tratamiento y continua administrándose a una dosis estable durante el primer periodo de tratamiento y/o el segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD ha descontinuado un inmunosupresor al menos 8 semanas antes del primer periodo de tratamiento.

[00769] En algunas modalidades, el tratamiento de IBD adicional que comprende el inmunosupresor se inició ≥ 12 semanas antes del primer periodo de tratamiento y el inmunosupresor se administró a una dosis estable durante ≥ 8 semanas antes del primer periodo de tratamiento y continua

administrándose a una dosis estable a través de semana 12. En algunas modalidades, la dosis del corticosteroide oral puede cambiarse (es decir, reducirse, detenerse, aumentarse), según se indique clínicamente, a discreción del doctor después de la semana 12.

[00770] En algunas modalidades los aminosalicilatos orales (tales como compuestos de sulfasalazina [SSZ] o 5-ácido aminosalicílico [5-ASA]); o inmunosupresores (tales como AZA, 6-MP o MTX) pueden iniciarse o cambiarse antes al inicio del primer periodo de tratamiento o continuarse desde el primer y/o segundo periodo de tratamiento previo, siempre que la dosis permanezca estable a través de las primeras 12 semanas del tercer periodo de tratamiento de la Semana 0 a la Semana 12. En algunas modalidades, después de la Semana 12 del tercer tratamiento, los pacientes pueden reducir la dosis o descontinuar completamente cualquiera de los medicamentos de CD antecedentes o pueden aumentar la dosis o agregar cualquier nuevo medicamento de CD según se indique clínicamente, excepto productos biológicos, a discreción del doctor.

[00771] En algunas modalidades los corticosteroides orales (sin restricción de dosis) pueden iniciarse o cambiarse antes al inicio del primer periodo de tratamiento o continuarse desde el primer y/o segundo periodo de tratamiento previo, siempre que la dosis permanezca estable a través de las

primeras 4 semanas del tercer periodo de tratamiento de la Semana 0 a la Semana 4. En algunas modalidades, después de la Semana 4, los pacientes pueden reducir la dosis de corticosteroides según se indique clínicamente, a discreción del doctor.

[00772] En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente cumple con uno o más of los siguientes criterios de laboratorio: conteo de glóbulos blancos ≥ 3000/mm3 (≥ 3.0 X 109/L) y < 14,000/mm3 (< 14.0 X 109/L); conteo de plaquetas ≥ 100,000/mm3 (≥ 100 X 109/L); creatinina en suero ≤ 1.5 mg/dL (≤ 132.6 µmol/L); AST (SGOT) y ALT (SGPT) ≤2 X límite superior al normal (ULN); bilirrubina total ≤ 2 mg/dL (≤ 34 µmol/L) o albumina > límite inferior al normal (LLN); hemoglobina ≥ 9 g/dL (≥ 5.6 mmol/L), tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) ≤ 1.5 X ULN.

[00773] En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente es un paciente masculino o femenino de al menos 18 años de edad. En algunas modalidades, el paciente con IBD es un paciente masculino o femenino de entre alrededor de 18 y alrededor de 45 años de edad. En algunas modalidades, el paciente con IBD es un paciente masculino o femenino de alrededor de 18 y alrededor de 75 años de edad.

[00774] En algunas modalidades, un paciente con IBD que se

tratará con un método proporcionado en la presente se diagnostica como un paciente con CD utilizando el esquema de clasificación de Vienna, el esquema de clasificación de Montreal o el esquema de clasificación de Paris. Véase, *por ejemplo,* Gasche, C., et al., A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflamm Bowel Dis. 2000 Feb;6(1):8-15; Levine, A., et al. A comparison of budesonide y prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36(2):248-52; Levine, A., et al., Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis. 2011 Jun;17(6):1314-21. doi: 10.1002/ibd.21493. Epub 2010 Nov 8; Satsangi, J., et al., The Montreal classification of the inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006 Jun;55(6):749-53.

[00775] En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente se encuentra sin tratamiento previo al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD nunca ha recibido una terapia anti-SMAD7 antes del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD nunca ha recibido un AON para SMAD7 antes del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el

paciente que tiene IBD nunca ha recibido un tratamiento contra IBD además de un AON para SMAD7 antes del primer periodo de tratamiento.

[00776] En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente ha recibido uno o más tratamientos contra IBD adicionales además de un AON para SMAD7 antes del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* un aminosalicilato, un corticosteroide o un inmunosupresor). En algunas modalidades, el paciente con IBD ha descontinuado un tratamiento contra IBD adicional antes del primer periodo de tratamiento (*por ejemplo,* al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 4 semanas, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, al menos 2 años, al menos 3 años, al menos 4 años o al menos 5 años antes del primer periodo de tratamiento). En algunas modalidades, el paciente con IBD continúa recibiendo un tratamiento contra IBD adicional durante el primer periodo de tratamiento o durante partes del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente con IBD continúa recibiendo el tratamiento contra IBD adicional durante el segundo periodo de tratamiento o durante partes del segundo periodo de tratamiento. En algunas modalidades, un paciente con IBD que recibe un cierto tratamiento contra IBD adicional no es elegible para un tratamiento de acuerdo con los métodos

proporcionados en la presente. En algunas modalidades, el paciente con IBD no puede tolerar uno o más tratamientos adicionales. En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente ha fallado a responder a o a lograr la remisión con uno o más tratamientos contra IBD adicionales. En algunas modalidades, el paciente con IBD puede reducir uno o más tratamientos contra IBD adicionales durante un tratamiento de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente (*por ejemplo*, durante el primer o segundo periodo de tratamiento). En algunas modalidades, el paciente con IBD no puede reducir uno o más tratamientos contra IBD adicionales.

[00777] En algunas modalidades, un paciente con IBD que se tratará con un método proporcionado en la presente al inicio del primer periodo de tratamiento no se diagnostica con colitis ulcerativa (UC), colitis intermedia, colitis isquémica, colitis microscópica, colitis por radiación o colitis asociada a enfermedad diverticular. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD al inicio del primer periodo de tratamiento no se diagnostica con manifestaciones locales de CD, tal como estructuras, abscesos, fístulas, síndrome de intestino corto u otras complicaciones de enfermedades para las que puede indicarse cirugía o podría confundir la evaluación de la eficacia. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no ha recibido una

resección intestinal dentro de 6 meses o cualquier cirugía intra-abdominal dentro de los 3 meses antes del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no ha recibido una ileostomía o una colostomía o no tiene patógenos intestinales al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no tiene hostorial de cáncer colorrectal o displasia colorrectal. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no ha utilizado ácido micofenólico, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, talidomida o aféresis (*por ejemplo,* Adacolumn®) antes al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no ha utilizado corticosteroides intravenosos (IV) dentro de las 2 semanas al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no ha utilizado un tratamiento tópico con 5-ácido aminosalicílico (5-ASA) o enemas de corticosteroides o supositorios dentro de 2 semanas al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no es heces positivo para ningún patógeno entérico o toxina de *C. difficile* al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no ha recibido una terapia de antibióticos para el tratamiento de CD dentro de 3 semanas al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no ha

utilizado colestiramina dentro de 3 semanas al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no ha recibido un tratamiento con ningún agente biológico, incluyendo bloqueadores de TNF antes al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, no se ha administrado al paciente que tiene IBD con nutrición parenteral total (TPN) dentro de 4 semanas al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no tiene un historial de uno o más de un trastorno o enfermedad neurológica, renal, hepática, gastrointestinal, pulmonar, metabólica, cardiovascular, psiquiátrica, endócrina o hematológica clínicamente significativa. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no se encuentra gestante o amamantando. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no tiene un historial de uno o más de los siguientes padecimientos cardiacos dentro de 6 meses al inicio del primer periodo de tratamiento: infarto al micardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, nueva aparición de fibrilación atrial , nueva aparición de aleteo auricular atrial, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, falla cardiaca, cirugía de corazón, cateterización cardiaca intervencionista (con o sin colocación de un stent), procedimiento de electrofisiología intervencionista o

presencia de desfibrilador implantado. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no tiene un presente activo o historial conocido de infecciones bacterianas, virales, fúngicas, micobacterianas u otras recurrentes (incluyendo pero no limitada a tuberculosis y enfermedad micobacteriana atípica y Herpes zoster), virus de inmunodeficiencia humana (HIV) o cualquier episodio principal de infección que requiera hospitalización o tratamiento con antibióticos intravenosos (IV) u orales dentro de 4 semanas al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no tiene un historial de inmunodeficiencia congénita o adquirida (*por ejemplo,* enfermedad de inmunodeficiencia común). En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no tiene un historial de tumores malignos, excepto para: carcinomas de piel in situ de células basales o células escamosas tratados (es decir, curados), neoplasia o carcinoma en situ intraepitelial cervical tratado (es decir, curado) del cervix sin evidencia de reaparición dentro de los 5 años previos. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no ha recibido ningún fármaco en investigación o dispositivo dentro de 3 meses al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no ha recibido un tratamiento previo con un AON para SMAD7. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no tiene un historial

de abuso de alcohol, drogas o químicos dentro de 6 meses antes al inicio del primer periodo de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente que tiene IBD no tiene una hipersensibilidad conocida a oligonucleotidos.

7.10 Oligonucleótidos Antisentido para SMAD7

[00778] Los oligonucleótidos antisentido son secuencias de oligonucleótidos sintéticos complementarias para el ARN mensajero (ARNm), que que codifica para la proteína objetico (*por ejemplo,* SMAD7). Sin encontrarse enlazadas en teoría, las secuencias de oligonucleótidos antisentido hibridan al ARNm produciendo un híbrido de doble hebra que puede llevar a la activación de enzimas catalíticas ubicuas, tales como RNasa H, que degrada hebras híbridas de ADN/ARN, evitando de esta manera la traducción de proteínas. Sin encontrarse enlazado en teoría, un oligonucleótido antisentido descrito en esta sección y útil en los métodos proporcionados en la presente puede hibridar a su secuencia objetivo como ARN o ADN. De esta manera, incluso si una secuencia de ADN se proporciona como objetivo, la secuencia de ARN correspondiente (incluyendo uracilo en lugar de timina) se incluye. El oligonucleótido antisentido puede ser ya sea ARN o ADN.

[00779] El AON para SMAD7 utilizado en los métodos proporcionados en la presente puede dirigirse específicamente a SMAD7 de cualquier organismo mamífero. Tales organismos

mamíferos comprenden, *por ejemplo,* sin limitación, humanos, primates (*por ejemplo,* monos, chimpancés, orangutanes y gorilas), gatos, perros, conejos, animales de granja (*por ejemplo,* vacas, caballos, cabras, ovejas, cerdos), y roedores (*por ejemplo,* ratones, ratas, hámsters y conejillos de indias).

[00780] El AON para SMAD7 puede dirigirse a cualquier región de SMAD7, incluyendo cualquier región traducida o cualquier región no traducida. Cualquier 8 o más, 10 o más, 12 o más, 14 o más, 16 o más, 18 o más, 20 o más, 22 o más, 24 o más, 26 o más, 28 o más o 30 o más nucleótido consecutivo de SMAD7 puede dirigirse por el AON para SMAD7 s.

[00781] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 puede dirigirse a una región en SMAD7 de humano. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 puede dirigirse a la región de 8 o más, 10 o más, 12 o más, 14 o más, 16 o más, 18 o más, 20 o más, 22 o más, 24 o más, 26 o más, 28 o más o 30 o más nucleótidos consecutivos de SMAD7 de humano. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 puede dirigirse a la región en un SMAD7 de humano incluyendo la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 1 o la secuencia de ARN correspondiente.

[00782] SEQ ID NO:1 (Secuencia Codificante: CDS (288-1568) de NM_005904.3; Miembro 7 de la familia SMAD de Homo sapiens(SMAD7), variante 1 de transcripto, ARNm) (región 108-

128 subrayada):

[00783] ATG TTCAGGACCA AACGATCTGC GCTCGTCCGG CGTCTCTGGA GGAGCCGTGC GCCCGGCGGC GAGGACGAGG AGGAGGGCGC AGGGGGAGGT GGAGGAGGAG GCGAGCTGCG GGGAGAAGGG GCGACGGACA GCCGAGCGCA TGGGGCCGGT GGCGGCGGCC CGGGCAGGGC TGGATGCTGC CTGGGCAAGG CGGTGCGAGG TGCCAAAGGT CACCACCATC CCCACCCGCC AGCCGCGGGC GCCGGCGCGG CCGGGGGCGC CGAGGCGGAT CTGAAGGCGC TCACGCACTC GGTGCTCAAG AAACTGAAGG AGCGGCAGCT GGAGCTGCTG CTCCAGGCCG TGGAGTCCCG CGGCGGGACG CGCACCGCGT GCCTCCTGCT GCCCGGCCGC CTGGACTGCA GGCTGGGCCC GGGGGCGCCC GCCGGCGCGC AGCCTGCGCA GCCGCCCTCG TCCTACTCGC TCCCCCTCCT GCTGTGCAAA GTGTTCAGGT GGCCGGATCT CAGGCATTCC TCGGAAGTCA AGAGGCTGTG TTGCTGTGAA TCTTACGGGA AGATCAACCC CGAGCTGGTG TGCTGCAACC CCCATCACCT TAGCCGACTC TGCGAACTAG AGTCTCCCCC CCCTCCTTAC TCCAGATACC CGATGGATTT TCTCAAACCA ACTGCAGACT GTCCAGATGC TGTGCCTTCC TCCGCTGAAA CAGGGGGAAC GAATTATCTG GCCCCTGGGG GGCTTTCAGA TTCCCAACTT CTTCTGGAGC CTGGGGATCG GTCACACTGG TGCGTGGTGG CATACTGGGA GGAGAAGACG AGAGTGGGGA GGCTCTACTG TGTCCAGGAG CCCTCTCTGG ATATCTTCTA TGATCTACCT CAGGGGAATG GCTTTTGCCT CGGACAGCTC AATTCGGACA ACAAGAGTCA GCTGGTGCAG AAGGTGCGGA GCAAAATCGG CTGCGGCATC CAGCTGACGC GGGAGGTGGA TGGTGTGTGG GTGTACAACC GCAGCAGTTA CCCCATCTTC ATCAAGTCCG CCACACTGGA CAACCCGGAC TCCAGGACGC TGTTGGTACA CAAGGTGTTC CCCGGTTTCT CCATCAAGGC TTTCGACTAC GAGAAGGCGT ACAGCCTGCA GCGGCCCAAT GACCACGAGT TTATGCAGCA GCCGTGGACG GGCTTTACCG TGCAGATCAG

CTTTGTGAAG GGCTGGGGCC AGTGCTACAC CCGCCAGTTC ATCAGCAGCT GCCCGTGCTG GCTAGAGGTC ATCTTCAACA GCCGGTAG

[00784] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se dirige a la región 108-128 de un SMAD7 de humano. En algunas modalidades, el SMAD7 de humano tiene la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO:1 o la secuencia de ARN correspondiente. En algunas modalidades, el SMAD7 de humano es una variante que ocurre naturalmente del SMAD7 de humano que tiene la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO:1.

[00785] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se dirige a los nucleótidos 403, 233, 294, 295, 296, 298, 299 o 533 del SMAD7 de humano. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 se dirige a los nucleótidos 403, 233, 294, 295, 296, 298, 299 o 533 la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 1 o la secuencia de ARN correspondiente.

[00786] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 2 (5'-GTCGCCCCTTCTCCCCGCAG-3').

[00787] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3 (5'-GTCGCCCCTTCTCCCCGCAGC-3').

[00788] El AON para SMAD7 utilizado en los métodos proporcionados en la presente puede comprender bases nucleotídicas, azúcares y enlaces internucleotídicos covalentes (esqueleto) que ocurren de forma natural, así como

orciones que no ocurren de forma natural. Por ejemplo, el AON para SMAD7 puede comprender un esqueleto mezclado, *por ejemplo,* incluyendo uno o más enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 puede tener uno o más residuos de citosina reemplazados por 5-metilcitosina. En algunas modalidades uno o más residuos de citosina forman parte de un par de CpG.

[00789] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 puede comprender nucleótidos artificiales, tales como desoxicitidina y/o 5-metil 2’-desoxicitidina, incluyendo, pero no limitado a, 5-metil-2’-desoxicitidina 5’-monophosphate y 5-metil-2’-desoxicitidina 5’-monofosforotioato.

[00790] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO:4 (5'-GTXGCCCCTTCTCCCXGCAG-3)', en donde X es 5-metil 2'-desoxicitidina.

[00791] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 5 (5'-GTXYCCCCTTCTCCCXYCAG-3'), por lo cual X es un nucleótido que comprende una base nitrogenada seleccionada del grupo que consiste de citosina, 5-metilcitosina y 2-O-metilcitosina, y en donde Y es un nucleótido que comprende una base nitrogenada seleccionada del grupo que consiste de guanina, 5-metilguanina y 2-O-metilguanina, opcionalmente siempre que

al menos uno de los nucleótidos X o Y comprenda una base nitrogenada metilada. En algunas modalidades, al menos ono de los enlaces internucleosidícos del AON para SMAD7 es un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, todos los enlaces internucleosídicos del AON para SMAD7 son enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 es un AON para SMAD7 que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5, en donde todos los enlaces internucleosídicos son enlaces fosfotioato.

[00792] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende una secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 6: (5'-GTXGCCCCTTCTCCCXGCAGC-3'), por lo cual X es 5-metil-2’-desoxicitidina. En algunas modalidades, al menos uno de los enlaces internucleosídicos del AON para SMAD7 es un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, todos los enlaces internucleosídicos del AON para SMAD7 son enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 es un AON para SMAD7 que comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:
6, en donde todos los enlaces internucleosídicos son enlaces fosfotioato.

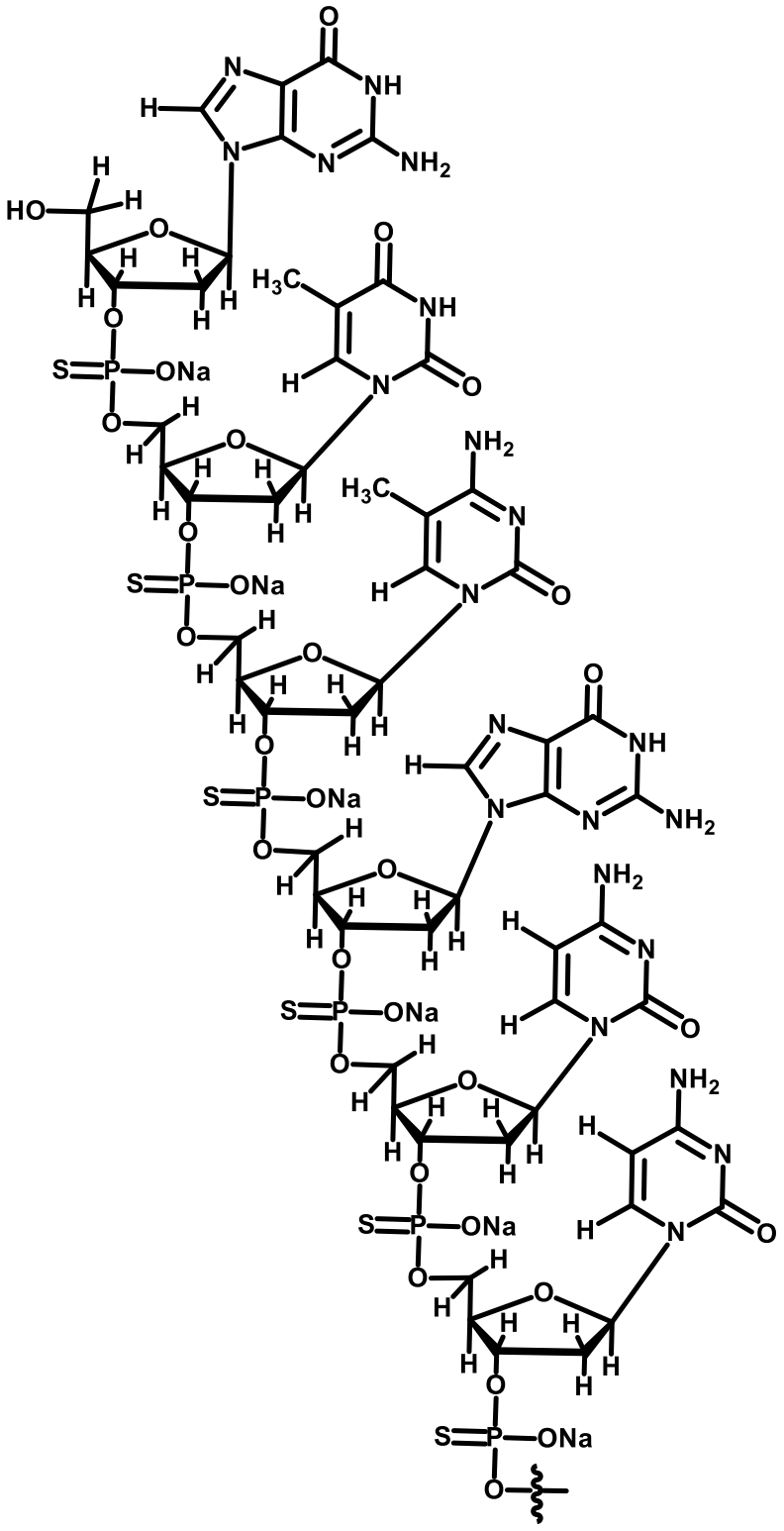
[00793] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende el AON de la FIGURA 2.

[00794] El COMPUESTO (I) es un AON para SMAD7 con un esqueleto de fosforotioato. Puede describirse químicamente

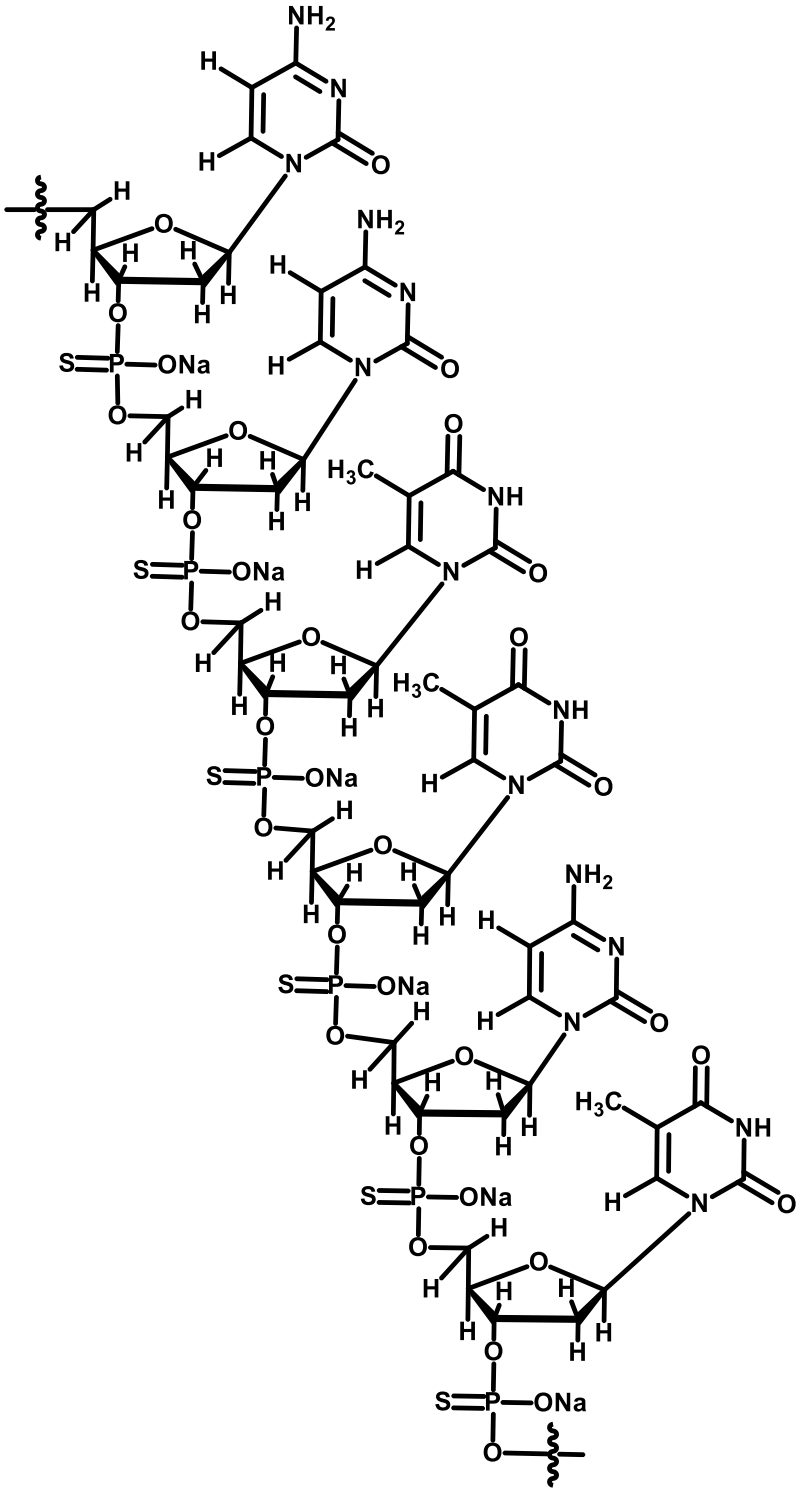
como la sal sódica completamente neutralizada de un oligonucleótido de 21-mer de 2’-desoxirribofosforotioato enlazado de 3’→5’ en el cual cada uno de los 20 enlaces internucleotídicos es un fosforotioato enlazado a O,O. La secuencia de bases heterocíclicas se muestra en la FIGURA 2 en una convención del dibujo de la estructura de oligonucleótidos estándar, donde T = timidina, C = 2’-desoxicitidina, C* = 5-Metil-2’-desoxicitidina, G = 2’-desoxiguanosina, y A = 2’-desoxiadenosina, leyendo de izquierda a derecha de 5’ a 3’.

[00795] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 tiene la estructura del COMPUESTO (I). La siguiente estructura del COMPUESTO (I) se dibuja sobre cuatro páginas:

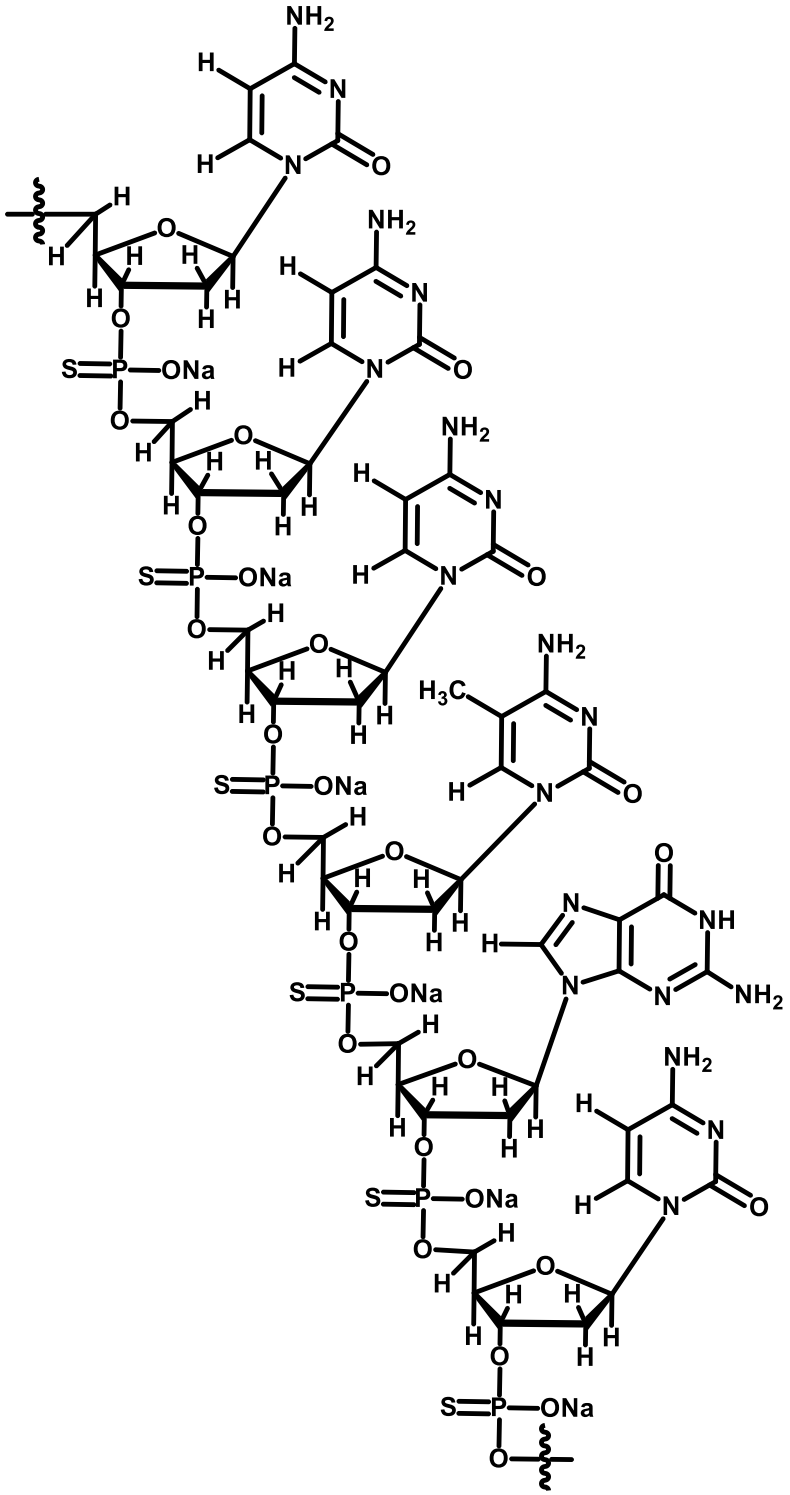
COMPUESTO (I) – Página 1



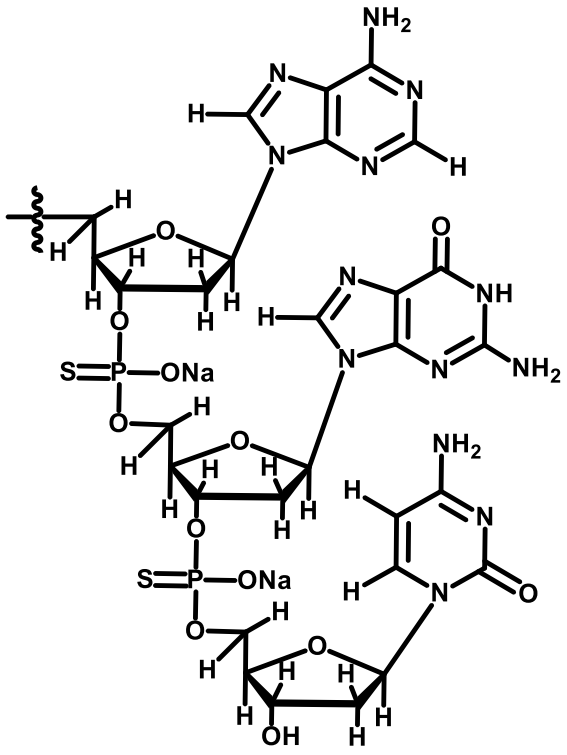
COMPUESTO (I) – Página 2



COMPUESTO (I) – Página 3



COMPUESTO (I) – Página 4



[00796] La estructura del COMPUESTO (I) se presenta en la presente para mostrar el contraión de sodio (“Na”). Un experto en la técnica entenderá que el COMPUESTO (I) también puede referirse a la forma aniónica sin el contraión. Un experto en la técnica además entenderá que una forma aniónica del COMPUESTO (I) puede protonarse para formar una forma ácida del COMPUESTO (I). En algunas modalidades, el esqueleto de fosforotioato del COMPUESTO (I) puede protonarse por completo o parcialmente para formar una forma ácida del COMPUESTO (I).

[00797] En algunas modalidades, el COMPUESTO (I) se formula como una tableta dependiente de pH de liberación retardada gastrointestinal diseñada para suministrar la sustancia activa en el tracto GI distal (Formulación (I)).

[00798] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende al menos un enlace internucleosídico, el cual es un enlace fosfato, *por ejemplo,* un enlace monofosfato.

[00799] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende al menos un enlace internucleosídico, que es un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, al menos 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% de los enlaces internucleosídicos en el AON para SMAD7 son enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, todos los enlaces internucleosídicos son enlaces fosforotioato.

[00800] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende al menos un, nucleósido no natural, *por ejemplo,* 5-metil-2'-desoxicitidina- 5'-monofosfato y 5-metil-2'-desoxicitidina-5'-monofosforotioato. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más desoxicitidina y/o 5-metil 2'-desoxicitidinas. En algunas

modalidades, al menos 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% de los nucleótidos en el AON para SMAD7 comprenden desoxicitidina y/o 5-metil-2'-desoxicitidina. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más desoxicitidina y/o 5-metil 2'-desoxicitidina. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende una o más desoxicitidinas y sin 5-metil 2'-desoxicitidina. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende uno o más 5-metil 2'-desoxicitidina y sin desoxicitidina.

[00801] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende enlaces metilfosfonate que se colocan en los extremos 5'-y/o 3'- de los Oligonucleótidos Antisentido para SMAD7.

[00802] En algunas modalidades, el AON para SMAD7 comprende sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los solvatos son hidratos. En algunas modalidades, el AON para SMAD7 es una sal sódica del AON para SMAD7 incluyendo la secuencia de ácidos nucleicos del COMPUESTO (I), que opcionalmente puede comprender 1 a 20 enlaces internucleotídicos de fosforotioato enlazados a O,O. Las sales contempladas de AON para SMAD7 comprenden aquellas que se neutralizan por completo, *por ejemplo,* cada enlace fosforotioato se asocia con un ión tal como Na+. En algunas

modalidades las sales del AON para SMAD7 sólo se neutralizan parcialmente, *por ejemplo,* menos de todos los enlaces fosforotioato se asocian con un ión (*por ejemplo,* se neutralizan menos de 99%, menos de 95%, menos de 90%, menos de 85%, menos de 80%, menos de 85%, menos de 80%, menos de 75%, menos de 70%, menos de 65%, menos de 60%, menos de 55%, menos de 50%, menos de 45%, menos de 40%, menos de 35%, menos de 30%, menos de 25%, menos de 20%, menos de 15%, menos de 10%, menos de 5%, menos de 3% o menos de 1%).

[00803] Los AON para SMAD7 s exemplares, se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,159,697, 7,807,818, y 8,648,186 y en la Publicación de Solicitud de Patente WO 2010/054826, cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia.

[00804] En alguna modalidad, el AON para SMAD7 es un oligonucleótido antisentido para SMAD7 enriquecido isotópicamente, *por ejemplo,* que tiene uno o más H reemplazados con un D.

[00805] En algunas modalidades, los 2’-deoxyribonucleótidos en el AON para SMAD7 se reemplazan por ribonucleótidos correspondientes.

7.11 Composiciones Farmacéuticas

[00806] Las composiciones farmacéuticas descritas en esta sección pueden utilizarse en los métodos proporcionados en la

presente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un AON para SMAD7 descrito y un adyuvante y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéuticaes una composición farmacéutica oral. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un revestimiento entérico para suministrar tópicamente el AON para SMAD7 modificado al ileón terminal y/o colon derecho de un paciente con IBD. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una formulation de gránulos gastro-resistente.

[00807] El AON para SMAD7 s contemplado comprende oligonucleótidos que actúan contra SMAD7 y pueden administrarse oralmente. Las terapias descritas pueden, cuando se administran oralmente a un sujeto que sufre de IBD, suministrar una cantidad efectiva de un AON al sistema intestinal de un patient, por ejemplo suministrar una cantidad efectiva de un AON al íleon terminal y/o colon derecho de un paciente.

[00808] En algunas modalidades de los métodos para tratar IBD proporcionados en la presente, una terapia anti-SMAD7 (*por ejemplo,* una terapia que comprende un AON para SMAD7) puede ser adecuada para suministro oral de un AON, *por ejemplo,* tabletas, que comprenden un revestimiento entérico, *por ejemplo,* un revestimiento gastro-resistente, de modo que las composiciones puede suministrar el compuesto antisentido

a, *por ejemplo,* el íleon terminal y colon derecho de un paciente. Por ejemplo, tal administración puede resultar en un efecto tópico, aplicando sustancialmente de forma tópica el compuesto antisentido directamente a una porción afectada del intestino de un sujeto. Tal administración, puede, en algunas modalidades, evitar sustancialmente la absorción sistémica no deseada del compuesto antisentido.

[00809] Por ejemplo, una tableta para administración oral puede comprender gránulos (*por ejemplo,* se forma al menos parcialmente de gránulos) que comprenden un oligonucleótido antisentido para SMAD7 descrito y excipientes farmacéuticamente aceptables. Tal tableta puede revestirse con un revestimiento entérico. Las tabletas contempladas pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables tale como rellenadores, aglutinantes, desintegradores y/o lubricantes, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, endulzantes, saborizantes tales como gaulteria, naranja, xilitol, sorbitol, fructosa y maltodextrina, y agentes perfumantes, convervadores y/o antioxidantes.

[00810] En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas contempladas comprenden una fase intra-granular que comprende un AON para SMAD7 contemplado o una sal farmacéuticamente aceptable y un rellenador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el COMPUESTO(I) y un rellenador

pueden mezclarse, con opcionalmente otros excipientes, y formarse en gránulos. En algunas modalidades, la fase intragranular puede formarse utilizando granulación en húmedo, por ejemplo se agrega un líquido (*por ejemplo,* agua) al compuesto antisentido mezclado y al rellenador, y entonces la combinación se seca, muele y/o tamiza para producir gránulos. Alguien con experiencia en la técnica entendería que otros procesos pueden utilizarse para lograr una fase intragranular.

[00811] En algunas modalidades, las formulaciones contempladas comprenden una fase extragranular, la cual puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y la cual puede mezclarse con la fase intragranular para formar una formulación descrita.

[00812] Una formulación de terapia anti-SMAD7 puede comprender una fase intragranular que comprende un rellenador. Rellenadores ejemplares comprenden, pero no se limitan a, celulosa, gelatina, fosfato de calcio, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina, pectina, poliacrilatos, dextrosa, acetato de celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, almidón parcialmente pregelatinizado, carbonato de calcio, y otros incluyendo combinaciones de los mismos.

[00813] En algunas modalidades, una formulación de terapia anti-SMAD7 puede comprender una fase intragranular y/o una

fase extragranular que comprende un aglutinante, que puede funcionar generalmente para mantener los ingredientes de la formulación farmacéutica juntos. Aglutinantes ejemplares comprenden, por ejemplo, los siguientes: almidones, azúcares, celulosa o celulosa modificada tal como hidroxipropil celulosa, lactosa, almidón de maiz pregelatinizado, polivinil pirrolidona, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa poco sustituida, carboxmetil celulosa sódica, metil celulosa, etil celulosa, alcoholes de azúcar y otros, incluyendo combinaciones de los mismos.

[00814] Las formulaciones de terapia anti-SMAD7 contempladas, *por ejemplo,* que comprenden una fase intragranular y/o una fase extragranular, pueden comprender a desintegrante, tal como, pero no limitado a, almidón, celulosa, polivinil pirrolidona reticulada, glicolato de almidón sódico, carboxymetil celulosa sódica, alignados, almidó de maíz, carmelosa sódica, carboximetil celulosa reticulada, hidroxipropil celulosa poco sustituida, acacia, y otris incluyendo combinaciones de los mismos. Por ejemplo, una fase intragranular y/o una fase extragranular pueden comprender un desintegrante.

[00815] En algunas modalidades, una formulación de terapia anti-SMAD7 contemplada comprende una fase intra-granular que comprende un compuesto antisentido descrito y excipientes elegidos de: manitol, celulosa microcristalina,

hidroxipropilmetil celulosa, y glicolato de almidón sódico o combinaciones de los mismos, y una fase extragranular que comprende uno o más de: celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, y estearato de magnesio o mezclas de los mismos.

[00816] En algunas modalidades, una formulación de terapia anti-SMAD7 contemplada puede comprender un lubricante, *por ejemplo,* una fase extragranular puede contener un lubricante. Los lubricantes comprenden pero no se limitan a talco, sílice, grasas, estearina, estearato de magnesio, fosfato de calcio, dióxido de silicio, silicato de calcio, fosfato de calcio, dióxido de silicio coloidal, estearatos metálicos, aceite vegetal hidrogenado, almidón de maíz, benzoato de sodio, polietilen glicoles, acetato de sodio, estearat de calcio, sulfato de lauril sódico, cloruro de sodio, sulfato de lauril de magnesio, talco, ácido esteárico.

[00817] En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un revestimiento entérico. Generalmente, los revestimientos entéricos crean una barrera para el medicamento oral que controla la ubicación en la cual se absorbe el fármaco a lo largo del tracto digestivo. Los revestimientos entéricos pueden comprender un polímero que se desintegra a diferentes tasas de acuerdo con el pH. Los revestimientos entéricos pueden comprender, por ejemplo, ftalato de acetato de celulosa, copolímeros de ácido de metil

acrilato-metacrílico, succinato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxilpropilmetil celulosa, copolímeros de ácido de metil metacrilato-metacrílico, copolímeros de ácido hilacrilato-metacrílico, copolímero de ácido metacrílico tipo C, polivinil acetato-ftalato, y ftalato de acetato de celulosa.

[00818] En algunas modalidades, el revestimiento entérico comprende un copolímero aniónico, catiónico o neutro con base en ácido metacrílico, ésteres de metacrílicos/acrílicos o sus derivados. En algunas modalidades, el revestimiento entérico comprende un copolímero de ácido etilacrilato-metacrílico. Los revestimientos entéricos disponibles comercialmente comprenden Opadry® AMB, Acryl-EZE®, Eudragit®. En algunas modalidades, el revestimiento entérico constituye alrededor de 5% a alrededor de 10%, alrededor de 5% a alrededor de 20%, alrededor de 8 a alrededor de 15%, alrededor de 8% a alrededor de 18%, alrededor de 10% a alrededor de 12% o alrededor de 12% a alrededor de 16%, de una tableta contemplada en peso.

[00819] Por ejemplo, se proporciona una terapia anti-SMAD7 en la forma de una tableta que comprende o consiste esecncialmente de alrededor de 0.5% a alrededor de 70%, *por ejemplo,* alrededor de 0.5% a alrededor de 10% o alrededor de 1% a alrededor de 20%, en peso de un oligonucleótido antisentido para SMAD7 o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo. Tal tableta puede comprender por ejemplo, alrededor de 0.5% a alrededor de 60% en peso de manitol, *por ejemplo,* alrededor de 30% a alrededor de 50% en peso de manitol, *por ejemplo,* alrededor de 40% en peso de manitol; y/o alrededor de 20% a alrededor de 40% en peso de celulosa microcristalina o alrededor de 10% a alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina. Por ejemplo, una tableta contemplada puede comprender una fase intragranular que comprende alrededor de 30% a alrededor de 60%, *por ejemplo,* alrededor de 45% a alrededor de 65% en peso o alternativamente, alrededor de 5 a alrededor de 10% en peso del Compuesto (I), alrededor de 30% a alrededor de 50% o alternativamente, alrededor de 5% a alrededor de 15% en peso de manitol, alrededor de 5% a alrededor de 15% de celulosa microcristalina, alrededor de 0% a alrededor de 4% o alrededor de 1% a alrededor de 7% hidroxipropilmetil celulosa, y alrededor de 0% a alrededor de 4%, *por ejemplo,* alrededor de 2% a alrededor de 4% de glicolato de almidón sódico en peso.

[00820] Las formulaciones de terapia anti-SMAD7 ejemplares comprenden formas de dosificación que comprenden o consisten esencialmente de alrededor de 10 mg a alrededor de 500mg de un oligonucleótido antisentido para SMAD7 incluyendo una secuencia de ácidos nucleicos del COMPUESTO(I), por ejemplo, tabletas que comprenden entre alrededor de 30 mg y alrededor

de 310 mg, entre alrededor de 50 mg y alrededor de 290 mg, entre alrededor de 70 mg y alrededor de 270 mg, entre alrededor de 70 mg y alrededor de 250 mg, entre alrededor de 90 mg y alrededor de 230 mg, entre alrededor de 110 mg y alrededor de 210 mg o entre 130 mg y alrededor de 190 mg o entre 150 mg y alrededor de 170 mg del COMPUESTO (I) se contemplan en la presente. En algunas modalidades, las tabletas comprenden entre alrededor de 5 mg y alrededor de 90 mg, entre alrededor de 10 mg y alrededor de 70 mg o entre alrededor de 30 mg y alrededor de 50 mg del COMPUESTO (I). En algunas modalidades, las tabletas comprenden alrededor de 20 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 220 mg, alrededor de 240 mg, alrededor de 260 mg, alrededor de 280 mg o alrededor de 300 mg del COMPUESTO (I).

[00821] En una modalidad, la terapia anti-SMAD7 puede ser una tableta para su uso oral que comprende: alrededor de 0.5% a alrededor de 10% en peso del COMPUESTO (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; alrededor de 30% a alrededor de 50% en peso de manitol; y alrededor de 10% a alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina.

[00822] En una modalidad ejemplar de la invención, se proporciona una tableta farmacéuticamente aceptable para

administración oral que comprende una fase intra-granular que puede comprender alrededor de 50% en peso del COMPUESTO (I) (o sal del mismo), alrededor de 11.5% en peso de manitol, alrededor de 10% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de hidroxipropilmetil celulosa, y alrededor de 2.5% en peso de glicolato de almidón sódico; y una fase extragranular que puede comprender alrededor de 20% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 2.5% en peso de glicolato de almidón sódico, y alrededor de 0.5% en peso de estearato de magnesio. La tableta también puede comprender un revestimiento entérico.

[00823] En otra modalidad ejemplar, se propociona una tableta farmacéuticamente aceptable para administración oral que comprende o consiste esencialmente de: una fase intra-granular que puede comprender o consistir esencialmente de alrededor de 5% a alrededor de 10%, *por ejemplo,* alrededor de 8% en peso de COMPUESTO (I), alrededor de 40% en peso de manitol, alrededor de 8% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 5% en peso de hidroxipropilmetil celulosa, y alrededor de 2% en peso de glicolato de almidón sódico; y una fase extragranular que puede comprender alrededor de 17% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 2% en peso de glicolato de almidón sódico, y alrededor de 0.4% en peso de estearato de magnesio.

[00824] Las tabletas contempladas también pueden comprender

un revestimiento entérico, *por ejemplo,* una tableta descrita puede comprender alrededor de 10%, alrededor de 11%, alrededor de 12%, alrededor de 13%, alrededor de 14%, alrededor de 15%, alrededor de 16%, alrededor de 17% o alrededor de 18% en peso de un revestimiento entérico, *por ejemplo,* copolímero de ácido etilacrilato-metacrílico (*por ejemplo,* AcyrlEZE®).

[00825] Por ejemplo, la terapia anti-SMAD7 puede ser en la forma de una tableta farmacéuticamente aceptable para uso oral que comprende una fase intra-granular y fase extragranular, en donde por ejemplo, la fase intra-granular comprende alrededor de 5% a alrededor de 10% en peso de (por ejemplo alrededor de 8% en peso de) Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, alrededor de 40% en peso de manitol, alrededor de 8% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 5% en peso de hidroxipropilmetil celulosa, y alrededor de 2% en peso de glicolato de almidón sódico, y, *por ejemplo,* la fase extragranular comprende alrededor de 17% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 2% en peso de glicolato de almidón sódico, y alrededor de 0.4% en peso de estearato de magnesio, donde la tableta además puede comprender un revestimiento entérico.

[00826] Las formulaciones contempladas, *por ejemplo,* tabletas, en algunas modalidades, cuando se administral

oralmente al paciente puede resultar en concentración de plasma mínima del oligonucleótido en el paciente. En otra modalidad, las formulaciones contempladas, cuando se administran oralmente a un paciente, suministran tópicamente al íleon terminal y/o colon derecho de un paciente, *por ejemplo,* a un sitio intestinal afectado o enfermo de un paciente.

8. EXAMPLOS

Ejemplo 1: Un Estudio Multicéntrico, Doble Ciego, Aleatorizado para Explorar el Efecto del Compuesto (I) en Resultados Endoscópicos y Clínicos en Sujetos con Enfermedad de Crohn Activa

Objetivos del Estudio

[00827] El objetivo principal del estudio es explorar el efecto del Compuesto de AON para SMAD7 (I) (160 mg QD (QD=una vez al día)) en resultados endoscópicos, como se mide por SES-CD en sujetos con CD activa.

[00828] Los objetivos secundarios del estudio son evaluar el efecto del COMPUESTO (I) (40 mg QD y 160 mg QD) en actividad clínica, como se mide por CDAI en sujetos con CD activa y evaluar la seguridad y tolerabilidad del COMPUESTO (I) (40 mg QD y 160 mg QD) en sujetos con CD activa.

[00829] Los objetivos exploratorios del estudio son:

- explorar el efecto del COMPUESTO (I) (40 mg QD y 160 mg QD) en la actividad clínica, como se mide por PRO-2 en sujetos con CD activa;
- explorar el efecto del COMPUESTO (I) (40 mg QD y 160 mg QD) en biomarcadores de inflamación intestinal y daño de tejido, tal como pero no limitado a hsCRP, y FCP en sujetos con CD activa;
- explorar los efectos del COMPUESTO (I) (160 mg QD) en puntuaciones histológicas en biopsias de mucosa intestinal de sujetos con CD activa; explorar los efectos de PD del COMPUESTO (I) (160 mg QD) en la expresión de biomarcadores tales como, pero no limitado a CD4, CD8 y HLA-DR, en biopsias de mucosa intestinal de sujetos con CD activa; y
- evaluar la exposición sistémica del COMPUESTO (I) (160 mg QD) en sujetos con CD activa.

Identificación del Fármaco

[00830] El COMPUESTO (I) es un AS ODN con un esqueleto de fosforotioato. Puede describirse químicamente como la sal sódica netralizada por completo de un oligonucleotide de 21-mer de 2′-deoxyribofosforotioato enlazado de 3′→5′ en el cual cada uno de los 20 enlaces internucleotídicos es un fosforotioato enlazado a O,O. La secuencia de bases heterocíclicas se muestra en la FIGURA 2 en una convención

del dibujo de la estructura del oligonucleótido estándar, donde T = timidina, C = 2'-desoxicitidina, C* = 5-Metil-2'-desoxicitidina, G = 2'-desoxiguanosina, y A = 2'-desoxiadenosina, leyendo de izquierda a derecha de 5' a 3'.

Diseño del Estudio

[00831] Un diagrama esquemático que ilustra el diseño del estudio se muestra en la FIGURA 1.

[00832] Este es un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado para explorar el efecto del COMPUESTO (I) oral en resultados endoscópicos y clínicos en sujetos con CD activa, definido como una puntuación de CDAI ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación de SES-CD ≥7 (o SES-CD > 4 si el sujeto sólo tiene ileítis).

[00833] Aproximadamente 51 sujetos se aleatorizarán en una relación de 1:1:1 para recibir 1 de 3 regímenes de tratamiento en una Fase de Inducción de 12-semanas:

- COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 12 semanas
- COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 8 semanas seguida por 4 semanas de placebo
- COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 4 semanas seguida por 8 semanas de placebo

[00834] La asignación de tratamiento en el valor de referencia se estratificará mediante IVRS/ IWRS con base en la exposición previa a bloqueadores de TNFα (sí/no) y

ubicación de la enfermedad (enfermedad restringida al íleon terminal y/o hasta el colon medio transverso solamente o enfermedad que involucra al menos 1 colon de distal segmentario ulcerado a medio transverso). El número de sujetos con exposición previa a bloqueadores de TNFα (sí/no) se dirige para que sea approximately 40%. El número de sujetos con enfermedad que involucra colon de distal a medio transverso se dirige a comprender aproximadamente 50% de la población de estudio.

[00835] Los sujetos elegibles ingresarán a la Fase de Inducción en la consulta de Valor de Referencia (Consulta 1 Semana 0/Inducción). Los sujetos se asignarán aleatoreamente para recibir IP como se describe en lo anterior.

[00836] En la Semana de Inducción 12, los sujetos (respondedores) que logran remisión clínica, definida como una puntuación de CDAI < 150 o respuesta clínica, defina como una disminución del valor de referencia de ≥ 100 puntos en la puntuación de CDAI, en cualquiera at cualquiera de las siguientes Consultas de Inducción (Semanas 4, 8 y/o Semana 12) ingresarán a la Fase de Observación. La Fase de Observación tendrá una duración de hasta 52 semanas. Los sujetos que sean incapaces de lograr remisión clínica o respuesta clínica (no respondedores) en las siguientes Consultas de Inducción (Semanas 4, 8 y Semana 12), serán descontinuados del estudio. Los sujetos que ingresen a la

Fase de Observación y que recibieron corticosteroides en el valor de referencia iniciarán la reducción de corticosteroides al final de la Fase de Inducción (Semana de Inducción 12).

[00837] Los sujetos que ingresan a la Fase de Observación se evaluarán por puntuación de CDAI cada 4 semanas. Los sujetos no recibirán IP durante la Fase de Observación. Los sujetos que experimenten una pérdida parcial de respuesta o sean incapaces de reducir los corticosteroides durante la Fase de Observación ingresarán a la Fase de Extensión. La pérdida parcial de respuesta se define como 2 consultas consecutivas tanto con una puntuación de CDAI ≥ 150 como un aumento de la puntuación de CDAI ≥ 50 puntos de una puntuación de CDAI en la consulta cuando el sujeto primero fue un respondedor durante la Fase de Inducción. La pérdida parcial de response debe confirmarse de 2 a 4 semanas después de la identificación inicial de la pérdida parcial de respuesta. Los sujetos que no experimentan una pérdida parcial de respuesta hasta la Semana de Observación 52 tendrán una consulta de término del estudio.

[00838] Los sujetos que ingresen a la Fase de Extensión recibirán el COMPUESTO (I) 40 mg QD en un programa alternado de dosificación de 4 semanas, (4 semanas de tratamiento con COMPUESTO (I), seguida por tratamiento de 4 semanas sin COMPUESTO (I)) durante 24 semanas.

[00839] Los sujetos que completen la consulta de la Semana de Extensión 24 tendrán dos opciones:

- Los sujetos pueden proceder a un Estudio de Extensión a Largo Plazo (véase, *por ejemplo,* Ejemplo 3), si los sujetos cumplen con todos los criterios de inclusión/exclusión del Estudio de Extensión a Largo Plazo.
- Los sujetos pueden recibir una Consulta de Seguimiento si eligen no ingresar al Estudio de Extensión a Largo Plazo.

[00840] Los sujetos que completen la Fase de Extensión, así como los sujetos que descontinúen permanentemente el estudio, por cualquier razón, ingresarán a la Fase de Seguimiento, el periodo de 4 semanas después de la última consulta de estudio.

[00841] El estudio consistirá de 5 fases:

- Fase de Cribado – hasta 4 semanas
- Fase de Inducción – 12 semanas
- Fase de Observación – hasta 52 semanas
- Fase de Extensión – 24 semanas
- Fase de Seguimiento– 4 semanas

Criterios de Valoración del Estudio

[00842] Los criterios de valoración primarios de este estudio es el cambio del valor de referencia en una

puntuación de SES-CD en la Semana de Inducción 12.

[00843] Los criterios de valoración secundarios del estudio son:

- la proporción de sujetos que logran una remisión clínica, definida como una puntuación de CDAI < 150 en la Semana de Inducción 4; y
- la evaluación de la seguridad y tolerabilidad del COMPUESTO (I), evaluado por el tipo, frecuencia y gravedad de los eventos adversos, y su relación con el IP, descontinuación debida a eventos adversos, y cambios clínicamente significativos en signos vitales, ECGs, y/o hallazgos de laboratorio.

[00844] Los criterios de valoración exploratorios de este estudio incluyen criterios de valoración de eficacia exploratorios, criterios de valoración de farmacodinámica (PD) / biomarcador exploratorios, y criterios de valoración de farmacocinética (PK) exploratorios.

[00845] Los criterios de valoración de eficacia exploratorios son:

- la proporción de sujetos con respuesta endoscópica, definida como una reducción de al menos 50% en una puntuación de SES-CD, en comparación con el valor de referencia, en la Semana de Inducción 12;
- la proporción de sujetos con remisión endoscópica, definida como una puntuación de SES-CD ≤ 2 en la Semana

de Inducción 12;

- la proporción de sujetos con sanación de mucosa, definida como la ausencia de ulceraciones de mucosa intestinal en la Semana de Inducción 12;
- la proporción de sujetos que se encuentran en remisión clínica, definida como una puntuación de CDAI < 150 en las Semanas de Inducción 2, 8, 12 y Semanas de Extensión 4, 8, 12, 16, 20, 24;
- la proporción de sujetos que se encuentran en respuesta clínica, definida como una disminución del valor de referencia de ≥ 100 puntos en la puntuación de CDAI en las Semanas de Inducción 2, 4, 8, 12 y Semanas de Extensión 4, 8, 12, 16, 20, 24;
- tiempo para la pérdida parcial de respuesta, definida como 2 consultas consecutivas tanto con una puntuación de CDAI ≥ 150 como una disminución de la puntuación de CDAI ≥ 50 puntos de una puntuación de CDAI en la consulta cuando el sujeto primero fue un respondedor durante la Fase de Inducción;
- la proporción de sujetos que tiene una puntuación de PRO-2 < 8 en las Semanas de Inducción 2, 4, 8, 12 y Semanas de Extensión 4, 8, 12, 16, 20, 24;
- la proporción de sujetos que tienen una disminución del valor de referencia de ≥ 8 puntos en una puntuación de PRO-2 en las Semanas 2, 4, 8, 12 y Semanas de Extensión

4, 8, 12, 16, 20, 24;

- la proporción de sujetos que logran remisión clínica libre de corticosteroides en la Semana de Extensión 24 entre sujetos que reciben corticosteroides orales en el valor de referencia;
- el cambio del valor de referencia en una puntuación de CDAI en las Semanas de Inducción 2, 4, 8, 12 y Semanas de Extensión 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24;
- el cambio del valor de referencia en una puntuación de PRO-2 en las Semanas de Inducción 2, 4, 8, 12 y Semanas de Extensión 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24; el cambio del valor de referencia en una puntuación de líquido diario promedio o de frecuencia de heces blandas en las Semanas de Inducción 2, 4, 8, 12 y Semanas de Extensión 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24;
- el cambio del valor de referencia en la puntuación de dolor abdominal diario promedio en las Semanas de Inducción 2, 4, 8, 12 y Semanas de Extensión 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24;
- el cambio del valor de referencia en puntuaciones histolóficas de la mucosa intestinal en la Semana de Inducción 12; y
- la proporción de sujetos en respuesta clínica y remisión clínica en la Semana de Observación 52.

[00846] Los *criterios de valoración* de PD/biomarcador

exploratorios son:

- el cambio del valor de referencia en hsCRP en las Semanas de Inducción 4, 8, 12, Semanas de Observación 20, 52 y Semanas de Extensión 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24;
- el cambio del valor de referencia en FCP en las Semanas de Inducción 4, 8, 12, Fase de Observación (cada 8 semanas por la duración de la Fase de Observación), y Semanas de Extensión 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24; y
- el cambio del valor de referencia en los marcadores de PD, tales como, pero no limitados a, CD4, CD8 y HLA-DR en mucosa intestinal en la Semana de Inducción 12.

[00847] El criterio de valoración de PK exploratorio es la concentración de plasma del COMPUESTO (I) en las Semanas de Inducción 4, 8 y 12.

Población de Estudio

[00848] La población de estudio consistirá de sujetos femeninos y masculinos de 18 años de edad y mayores con CD activa. Los sujetos deben tener un diagnóstico de CD con una duración de al menos 3 meses antes del cribado y una puntuación de CDAI ≥ 220 y ≤ 450 y puntuación de SES-CD ≥ 7 (o SES-CD > 4 si el sujeto sólo tiene ileítis) en el cribado. Los sujetos deben haber experimentado falla del tratamiento o intolerancia a cualquier aminosalicilato, budesónida, corticosteroides sistémicos, inmunosupresores o bloqueadores

de TNFα. El reclutamiento de sujetos con exposición previa a bloqueadores de TNFα se limitará a aproximadamente 40% de los sujetos totales reclutados. El número de sujetos con enfermedad que involucra colon de distal a medio transverso se dirige a comprender aproximadamente 50% de la población de estudio.

Duración del Estudio

[00849] La duración del estudio general será de hasta 97 semanas, con diferentes fases de la siguiente manera: hasta 5 semanas en la Fase de Cribado, 12 semanas en la Fase de Inducción, hasta 52 semanas en la Fase de Observación, 24 Semanas en la Fase de Extensión, y 4 semanas en la Fase de Seguimiento.

Fin del Estudio

[00850] El Fin del Estudio se define como ya sea la fecha de la última consulta del último sujeto para completar el estudio o la fecha de recepción del último punto de datos del último sujeto que se requiere para el análisis primario, secundario y/o exploratorio, como se pre-especifica en el protocolo y/o el SAP, la fecha que sea posterior.

Evaluaciones de Seguridad

[00851] *Pruebas de Embarazo de Suero y Orina para Mujeres*

en Edad Reproductiva: Una prueba de embarazo de suero con una sensibilidad de ≤ 25 mIU/mL se requerirá para FCBP en el cribado. Una prueba de embarazo de orina se realizará en todo el FCBP en la Consulta de Valor de Referencia, en la Semana de Observación 52 si los sujetos no experimentan una pérdida parcial de respuesta por 52 semanas de observación/o Semana de Extensión 24/o la Consulta de Término Temprano, y en la Consulta de Seguimiento. Un kit de prueba de embarazo de orina se proporcionará por el laboratorio central. Las pruebas de embarazo deberán realizarse si el FCBP no ha tenido un periodo menstrual o el método anticonceptivo ha cambiado.

[00852] *Signos Vitales, Altura y Peso*: Los signos vitales, incluyendo temperatura, pulso, y presión sanguínea sentado se tomarán durante las consultas. La altura se medirá y registrará en el cribado; el peso (que sea realizará con ropa casual, sin zapatos) también se medirá y registrará en diferentes puntos de tiempo, incluyendo durante el cribado. El índice de masa corporal (IMC) se calculará en el cribado.

[00853] *Examinaciones físicas completas y Limitadas*: Las examinaciones físicas completas incluirán la evaluación de la piel, cavidades nasales, ojos, orejas, sistemas respiratorio, cardiovascular, abdominal, neurológico, linfático y musculoesquelético. Las examinaciones físicas limitadas incluirán la evaluación de la piel, sistemas respiratorio,

cardiovascular, linfático y musculoesquelético. Los resultados de las examinaciones físicas completas y limitadas se registrarán sólo en los documentos de origen.

[00854] Los hallazgos anormales clínicamente significativos (con la excepción de la enfermedad bajo estudio [CD]) identificados antes de la primera dosis de IP se registrarán en la forma de reporte de caso electrónico (eCRF) como historial médico; los hallazgos clínicamente significativos después de la primera dosis de IP se registran como AEs.

[00855] Los exámenes ginecológicos y urogenitales no se realizarán a menos que haya una causa.

[00856] *Cultivo de Heces / Microbiología*: El cultivo de heces de patógenos entéricos y evaluación de la toxina de Clostridium difficile (*C. difficile*) se realizaron en el cribado. Los sujetos que son inicialmente positivos a *C. difficile* pueden re-cribarse para el estudio después de que hayan completado la terapia por completo y hayan tenido 2 meses de pruebas negativas consecutivas para *C. difficile*.

[00857] *Elecetrocardiograma de 12 derivaciones*: El ECG de 12 derivaciones se realizará después de que el sujeto haya estado en posición supina durante aproximadamente 3 minutes. Los sitios utilizarán sus propias máquinas de ECG para el estudio y las lecturas de ECG automatizadas se interpretarán adicionalmente por el Investigador al correlacionarlas clínicamente con el padecimiento del sujeto. La

interpretación clínica del Investigador se registrará en el eCRF como: normal, anormal, clínicamente no significativo; o anormal, clínicamente significativo. Los resultados "Anormal, clínicamente significativo" deben registrarse en el eCRF de Historial Médico si se encuentra antes de la primera dosis de IP o en el eCRF de AE si se encuentra después de la primera dosis de IP.

[00858] *Evaluaciones de Laboratorio Clínico*: Un laboraorio central se utilizará para este estudio. Las evaluaciones de laboratorio clínico incluirán:

- *Hematología*: conteo de sangre total (conteo de glóbulos rojos [RBC], hemoglobina, hematocritos, conteo de glóbulos blancos [WBC] y conteos diferencial, absoluto de WBC conteo de plaquetas,)
- *Coagulación*: tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)
- Química de suero: proteína total, albumina, calcio, fósforo, glucosa, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST)/transaminasa glutamic-oxaloacetica en suero (SGOT), alanina aminotransferasa (ALT)/ transaminasa glutamic-pirúvica en suero (SGPT), sodio, potasio, cloro, dióxido de carbono, nitrógeno de urea en sangre (BUN), creatinina, deshidrogenasa láctica (LDH), magnesio, activación de complemento (Bb, C3a y

C5a)

- *Urinalisis*: análisis de orina con tira reactiva (densidad relativa, pH, glucosa, cetonas, proteínas, sangre, bilirrubina, leucocitos, esterase, nitritos, y urobilinógeno)
    - Los análisis de orina microscópico (células epiteliales, RBC, WBC, y precipitados) se realizarán sólo si el análisis de orina con tira reactiva es anormal.

[00859] Las evaluaciones de laboratorio clínico no se requiere que sean en ayunas. Sin embargo, el estado se registrará ya sea si una evaluación de laboratorio clínico fue en ayunas o no en el formulario requisitorio de laboratorio.

Eventos Adversos

[00860] El empeoramiento del brote de CD de un sujeto incluyendo brote de CD, debe considerarse como el empeoramiento de la enfermedad bajo estudio, y no debe capturarse como un AE. El empeoramiento o exacerbación de CD, incluyendo brote de CD, que cumple con la definición de un SAE debe reportarse como un SAE.

Evaluaciones de Eficacia

Diario del Sujeto para Actividad de Enfermedad de

Crohn

[00861] Durante la Consulta de Cribado 1, un diario electrónico del sujeto se proporcionará a cada sujeto para la actividad de CD con la finalidad de registrar la siguiente información:

- Número de heces líquidas o blancas por día
- Dolor abdominal /cólicos
- Bienestar general
- Fiebre mayor de 37.8°C durante la semana previa
- Ingesta de difenoxilato/atropina, loperamida u opiatos para diarrea

[00862] La información extraída se utilizará para el cálculo del CDAI y PRO-2, tomando en cuenta los datos registrados durante los últimos 7 días antes de cada consulta de estudio.

Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn

[00863] El CDAI es la medida más comúnmente utilizada en estudios clínicos que evalúan la eficacia de nuevas terapias en pacientes con CD con enfermedad predominantemente inflamatoria. Este índice se basa principalmente en un cuestionario de autoevaluación completado por el sujeto. Se evaluará como afecta CD la calidad de vida del sujeto y el efecto del tratamiento. El CDAI consiste de un cuestionario con respuestas puntuadas numéricamente y pesadas. Las

puntuaciones (margen 0 a 600) entonces se clasifican de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. La enfermedad activa leve se define por una puntuación de ≥ 150 y ≤ 219, la enfermedad activa moderada se define por una puntuación de ≥ 220 y ≤ 450 donde la enfermedad grave se define como una puntuación de CDAI > 450. La remisión se define como una puntuación de CDAI < 150.

[00864] El CDAI consiste de 8 variables:

- Número de heces líquidas y blandas por día (cada día durante 7 días)
- Dolor abdominal /cólicos (cada día durante 7 días)
- Bienestar general (cada día durante 7 días)
- Número de complicaciones:
  - Artritis o artralgias
  - Iritis o uveitis
  - Eritema nodoso, pioderma gangrenoso o úlceras aftosas
  - Fisuras anales, fístulas o abscesos
  - Otra fístula
  - Fiebre mayor a 37.8°C durante la semana previa
- Tomar loperamida, difenoxilato u opiatos para diarrea
- Masa abdominal
- Hematocritos de menos de 0.47 en hombres y menos de 0.42 en mujeres
- Porcentaje de desviación por encima o por debajo de un

peso estándar.

Resultados Reportados del Paciente

[00865] Los Resultados Reportados del Paciente (PROs), definidos por los pacientes para cuantificar los síntomas, se han propuesto como un aspecto importante para evaluar la actividad de IBD. PRO-2 para CD consiste de 2 artículos de CDAI: frecuencia de heces líquidas o blandas y dolor abdominal. La puntuación total de PRO-2 se calcula de forma similar que CDAI, las puntuaciones diarias de la frecuencia de heces líquidas o blandas y dolor abdominal, promediados durante 7 días, pesados con los factores de multiplicación de CDAI originales. Los valores correspondientes a las puntuaciones de CDAI de 150, 220, y 450 puntos son 8, 14, y 34 puntos, y los valores correspondientes para el cambio del valor de referencia en las puntuaciones de CDAI de 50, 70, y 100 puntos, son 2, 5, y 8 puntos para PRO-2.

Ileocolonoscopia

[00866] Se necesita que todos los sujetos tengan ileocolonoscopias realizada durante la Fase de Selección y Semana 12 de Inducción. Se necesita que la ileocolonoscopia de selección se realice al menos 14 días antes de la Consulta Inicial puesto que puede interferir con las valoraciones CDAI y PRO-2.

[00867] La biopsia de la mucosa intestinal se realizará cuando las ileocolonoscopias se hagan. Aproximadamente dos biopsias se recolectarán de las áreas involucradas (no de bordes con úlcera).

[00868] La valoración histológica convencional también se realizará y medirá al utilizar un puntuación de clasificación de tejido microscópico. Durante el procedimiento, las biopsias se recolectarán de la mucosa inflamada (no de úlceras).

Puntuación Endoscópico Simple para CD

[00869] El SES-CD es un índice endoscópico validado que se correlaciona estrechamente con el índice endocópico de la enfermedad de Crohn de gravedad (CDEIS) y es considerada amenudo el estándar para la evaluación endoscópica en sujetos con CD. Los dos índices de puntuación se correlacionan estrechamente; sin embargo, SES-CD se considera más adecuada para ensayos clínicos debido a su simplicidad y ha sido adoptado ampliamente para este propósito. La respuesta endoscópica ha sido definida como una reducción de al menos 50% en el puntuación SES-CD a partir de la remisión endoscópica, de partida definida como un SES-CD ≤ 2 y cicatrización de mucosa definida como la ausencia de ulceración.

Marcadores Farmacodinámicos/Biológicos

[00870] Se analizará la alta sensibilidad a la proteína C-reactiva (hsCRP) en muestras de sangre y pueden analizarse igualmente biomarcadores de suero adicionales. Se examinará la calprotectina fecal (FCP) en las muestras fecales. La expresión de los biomarcadores tal como, pero no limitado a CD4, CD8 y HLA-DR, en biopsias de mucosa intestinal también se analizará.

Farmacocinetica

[00871] Un subestudio PK limitado ha sido incorporado en el estudio para monitorear las exposiciones sistemáticas del COMPUESTO (I).

[00872] *Extracción Sanguínea Farmacocinética Limitada*: Para todos los sujetos reclutados, se obtendrán dos extracciones sanguíneas para muestreo PK limitado en las Semanas 4, 8, y 12 para un total de 6 muestras sanguíneas de un sujeto. Las extracciones sanguíneas ocurrirán en 2 ventanas de tiempo: 1) antes de la dosis (al menos >23 horas después de dosis previa); y 2) 1 a 6 horas después de la dosis.

[00873] En todas las Consultas PK, los sujetos deben traer su IP al centro de estudio y el IP debe administrarse a los sujetos en el centro de estudio después de la recopilación de la muestra sanguínea PK antes de la dosis.

[00874] La fecha de la última dosificación y el tiempo previo a la Extracción sanguínea PK de cada Consulta se

registrará. Cuando el sujeto proporciona una extracción sanguínea antes de la dosis el día de una Consulta de subestudio PK, el sujeto debe recordar proporcionar la fecha y hora de su última dosis a partir del día antes de la Consulta. Se registrarán las horas de recolección de muestras sanguíneas PK existentes y las horas de dosificación asociadas (*por ejemplo,* las horas de dosificación previas a las horas de muestreo PK).

Dosificación

[00875] Se darán instrucciones a los sujetos para tomar el IP en la mañana, 30 minutes antes del desayuno, con un vaso de agua.

[00876] La finalización del estudio por un sujeto individual se define como llegar a la Semana 24 de Extensión, o llegar a la Semana 52 de Observación si el sujeto no experimenta una pérdida parcial de respuesta durante 52 semanas de observación y completa la Fase de Seguimiento. Los sujetos que cumplen esta definición se considerarán finalizadores prematuros.

Población de Estudio

[00877] **Número de Sujetos y Lugares:** Aproximadamente 48 sujetos se reclutarán en este estudio.

[00878] ***Criterios de Inclusión*** - Los sujetos deben cumplir

los siguientes criterios para ser reclutados en el estudio:

- Ser hombre o mujer quien es ≥18 años al momento de firmar el ICF.
- Entender y firmar voluntariamente un ICF antes de llevar a cabo cualquier estudio relacionado a valoraciones/procedimientos.
- Ser capaz de seguir el itinerario de Consulta del estudio y otros requerimientos del protocolo.
- Diagnóstico de CD con una duración de al menos 3 meses antes del selección.
- Diagnóstico de ileítis, ileocolitis o colitis determinado por evaluación endoscópica, radiografíca o cualquier otra modalidad de procesamiento de imágenes (*por ejemplo,* MRI, exploración CT) realizada en el plazo de 2 años antes de la selección. Los sujetos con colitis restringidos al colon izquierdo no serán aceptados en el ensayo.
- Enfermedad activa, definida como puntuación CDAI ≥ 220 y ≤ 450 (rango: 0 a 600) en la selección.
- puntuación SES-CD ≥ 7 en la selección. Los sujetos con ileítis sólo requerirán SES-CD >4.
- Deben haber salido mal o experimentado intolerancia a al menos uno de lo siguiente: aminosalicilatos, budesonida, corticoesteróides sistémicos o inmunosupresores (*por ejemplo,* 6-MP, AZA, o MTX) o bloqueadores de TNFa (*por*

ejemplo, infliximab, adalimimab o certolizumab).

- Los sujetos que reciben aminosalicilatos orales pueden continuar su uso durante el estudio, siempre que el tratamiento haya iniciado al menos 6 semanas antes a la Consulta Inicial, y hayan sido dados en un una dosis estable durante al menos 2 semanas antes de la Consulta Inicial. La dosis de aminosalicilatos orales debe permanecer estable hasta el final de la duración del estudio o finalización prematura del estudio. Si los aminosalicilatos orales han sido descontinuados recientemente, el tratamiento debe habersido detenido al menos 2 semanas antes a la Consulta Inicial.
- Los sujetos que reciben corticoesteroides orales pueden continuar su uso durante la Fase de Inducción, siempre que la dosis (prednisona ≤ 20 mg/día o equivalente, budesonida ≤ 9 mg/día) haya sido estable durante 3 semanas antes de la Consulta Inicial. Si los corticoesteroides orales se descontinuaron recientemente, la descontinuación debe haber terminado al menos 4 semanas antes de la selección. Las dosis de corticoesteroides deberá permanecer estable hasta que el sujeto sea elegible para iniciar la disminución de corticoesteroides.
- Los sujetos que reciben inmunosupresores, tal como 6-MP, AZA o MTX pueden continuar su uso durante el estudio,

siempre que el tratamiento se haya iniciado ≥ 12 semanas antes de la Consulta Inicial. La dosis de inmunosupresores debe ser a una dosis estable durante ≥ 8 semanas antes de la Consulta Inicial y debe permanecer estable hasta el final de la duración del estudio o finalización prematura del estudio. Los sujetos quienes descontinuaron los inmunosupresores deberían haberlo detenido al menos 8 semanas antes de la Consulta Inicial.

- Deben cumplir los siguientes criterios de laboratorio:
  - Conteo de leucocito ≥ 3000/mm^3 (≥ 3.0 X 10^9/L) y <14,000/mm^3 (< 14.0 X 10^9/L)
  - Conteo de plaqueta ≥ 100,000/mm^3 (≥ 100 X 109/L)
  - Creatinina en suero ≤ 1.5 mg/dL (≤ 132.6 μmol/L)
  - AST (SGOT) y ALT (SGPT) ≤ 2 X límite superior de normal (ULN)
  - Bilirrubina total ≤ 2 mg/dL (≤ 34 μmol/L) o albúmina > límite inferior de normal (LLN)
  - Hemoglobina ≥ 9 g/dL (≥ 5.6 mmol/L)
  - Tiempo de tromboplatina parcial activada (APTT) ≤1.5 X ULN
- Las mujeres de maternidad potencial (FCBP) deben tener una prueba de embarazo negativa en la Selección y la Consulta Inicial.

[00879] ***Criterios de Exclusión*** – La presencia de cualquiera

de lo siguiente excluirá al sujeto del reclutamiento:

- Diagnóstico de colitis de Crohn restringida al colon izquierdo, UC, colitis indeterminada, colitis isquémica, colitis microscóspica, colitis por radiación o colitis asociada con enferdad diverticular.
- Manifestaciones locales de CD tal como estrechez, abscesos, fistula, síndrome de intestino corto u otras complicaciones de enfermedad para las cuales podría ser indicada cirugía o podría confundir la evaluación de eficacia.
- La forma de anticoncepción elegida por el sujeto femenino debe ser efectiva por el tiempo que el sujeto femenino se escoja al azar en el estudio (por ejemplo, anticoncepción hormonal debe iniciarse al menos 28 días antes de la elección al azar).
- Resección intestinal en un plazo de 6 meses o cualquier cirugía intra-abdominal en un plazo de 3 meses antes de la selección.
- Sujetos con una ileostomía o una colostomía.
- Heces positivas para cualquier patógeno entérico o toxina *C. difficile* en la selección.
- Historia de cáncer colorectal o displasia colorectal.
- Uso previo de ácido micofenólico, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, talidomida o aferesis (*por ejemplo,* Adacolumn) para el tratamiento de CD. Además, uso previo

de cualquiera de estas modalidades de tratamiento para una indicación diferente a CD en un plazo de 8 semanas de la selección también se excluye.

- El uso de corticoesteroides IV en un plazo de 2 semanas de la Consulta Inicial.
- El uso de tratamiento tópico con 5-ASA o enemas o supositorios de corticoesteroide en un plazo de 2 semanas de la Consulta Inicial.
- El uso de terapia de antibiótico para el tratamiento de CD en un plazo de 3 semanas de la selección.
- El uso de colestiramina en un plazo de 3 semanas de la selección.
- El tratamiento previo con más de 2 bloqueadores TNFa (*por ejemplo,* infliximab, adalimumab, o certolizumab) cualesquiera agentes biológicos, incluyendo bloqueadores TNF.
- El tratamiento previo con cualesquiera antagonistas de integrin (*por ejemplo,* natalizumab o vedolizumab)
- El uso de bloqueadores de TNFα en un plazo de 12 meses de la selección.
- La administración de nutrición parenteral total (TPN) en el plazo de 4 semanas de la selección.
- Historia de cualquier trastorno o enfermedad neurológico, renal, hepático, gastrointestinal, pulmonar, metabólico, cardiovascular, siquiátrico,

endocrino, hematológico clínicamente importante, o cualquier otra condición médica que, en opinión del Investigador, podría evitar la participación del sujeto en el estudio.

- Cualquier condición, incluyendo la presencia de anormalidades de laboratorio, que colocan al sujeto en riesgo inaceptable si participa el estudio o confunde la capacidad para interpretar los datos del estudio.
- Embarazo o lactancia.
- Historia de cualquiera de las siguientes condiciones cardiacas en un plazo de 6 meses de la selección: Infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, fibrilación auricular de reciente comienzo, aleteo auricular de reciente comienzo, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, insuficiencia cardiaca, cirugía cardiaca, cateterización cardiaca intervencional (con o sin una colocación de stent), procedimiento de electrofisiología intervencional, o presencia de desfibrilador implantado.
- Corriente activa conocida o historia de infecciones bacteriales, virales, fúngicas, micobacteriales u otra recurrentes (incluyendo pero no limitado a tuberculosis y enfermedad micobacterial atípica y Herpes zoster), virus de inmunodeficiencia humana (HIV), o cualquier

episodio mayor de infección que requiera hospitalización o tratamiento con antibióticos intravenosos (IV) u orales en un plazo de 4 semanas de la selección.

- Historia de inmunodeficiencia congénita o adquirida (*por ejemplo*, enfermedad de inmunodeficiencia variable común).
- Historia de afecciones, excepto para:
  - Célula basal tratada (es decir, curada) o célula epidermoide in situ de carcinomas de piel
  - Neoplasia o carcinoma intraepitelial cervical tratada (es decir, curada) in situ de la cervix sin evidencia de recurrencia en el plazo de los 5 años previos
- Sujetos quienes han recibido cualquier fármaco o dispositivo en fase de investigación en un plazo de 1 mes de la selección.
- Tratamiento previo con el COMPUESTO (I), o participación en un estudio clínico que involucra al COMPUESTO (I).
- Historia de abuso de alcohol, fármacos, o químicos en el plazo de 6 meses antes de la selección.
- Hipersensibilidad conocida a oligonucleótidos o cualquier ingrediente en el IP.

Descripción de los Tratamientos de Estudio

[00880] Descripción de Productos en Investigación: El

COMPUESTO (I) se proporcionará como tabletas revestidas con película de 40-mg. El placebo se proporcionará como tabletas que parecen idénticas.

[00881] Administración e Itinerario del Tratamiento: Los sujetos recibirán 1 botella cada Consulta. Se tomarán cuatro tabletas por el sujeto una vez al día en la Fase de Inducción y se tomara 1 tableta por día en la Fase de Extensión. Se les dará instrucciones a los sujetos detomar el IP en la mañana, 30 minutos antes del desayuno, con un vaso de agua, también se les dará instrucciones para leer en la etiqueta las instrucciones de almacenamiento. Los itinerarios de tratamiento y administración se describen en lo siguiente en la Tabla 2 y Tabla 3.

Tabla 2: Itinerario de Dosificación para Fase de Inducción

Grupo de Tratamiento	**Tratamiento**		
	Semana 0 de Inducción	**Semana 4 de Inducción**	**Semana 8 de Inducción**
COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 12 Semanas	160 mg QD	160 mg QD	160 mg QD
COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 8 Semanas	160 mg QD	160 mg QD	Placebo
COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 4 Semanas	160 mg QD	Placebo	Placebo

Tabla 3: Itinerario de Dosificación para la Fase de Extensión

Grupo de Tratamiento	**Tratamiento**					
	Semana 0	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16	Semana 20

	de Extensión	de Extensión	de Extensión	de Extensión	de Extensión	de Extensión
COMPUESTO (I) 40 mg QD	40 mg QD	Sin IP	40 mg QD	Sin IP	40 mg QD	Sin IP

Método de Asignación de Tratamiento

[00882] Aproximadamente 48 sujetos se escogerán al azar en una relación 1:1:1 para recibir 1 de 3 regímenes de tratamiento en una Fase de Inducción de 12 semanas:

- COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 12 semanas
- COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 8 semanas seguido por 4 semanas de placebo
- COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 4 semanas seguido por 8 semanas de placebo

[00883] La asignación de tratamiento al valor de referencia se estratificará mediante un IVRS/IWRS basado en la ubicación de la enfermedad (enfermedad restringida al íleon terminal y/o hasta el colon transverso medio solamente, o enfermedad que involucra al menos 1 segmento ulcerado distal al colon transverso medio). El número de sujetos con la enfermedad que involucra el colon transverso distal a medio se dirige a la población que comprende aproximadamente 50% del estudio.

[00884] Los sujetos elegibles ingresarán a la Fase de Inducción en la Consulta Inicial (Semana 0/Consulta de Inducción 1). Los sujetos se asignarán aleatoriamente para recibir el IP como se describe en lo anterior.

[00885] en la Semana 12 de Inducción, los sujetos (entrevistados) quienes logran la remisión clínica, definida como un puntuación CDAI < 150, o respuesta clínica, definida como una disminución en valor de referencia de ≥ 100 puntos en el puntuación CDAI, en cualquiera de las siguientes Consultas de Inducción (Semanas 4, 8 y/o Semana 12) ingresarán en la Fase de Observación. La Fase de Observación tendrá una duración de hasta 52 semanas. Los sujetos quienes no son capaces de alcanzar la remisión clínica o respuesta clínica (no entrevistados) en las siguientes Consultas de Inducción (Semanas 4, 8 y Semana 12), se descontinuarán del estudio.

[00886] Los sujetos quienes ingresan en la Fase de Observación se evaluarán por puntuación CDAI cada 4 semanas. Los sujetos no recibirán IP durante la Fase de Observación. Los sujetos quienes experimentan una pérdida parcial de respuesta o sean incapaces de disminuir corticoesteroides durante la Fase de Observación ingresará a la Fase de Extensión. La pérdida parcial de respuesta se define como 2 Consultas consecutivas con tanto un puntuación CDAI ≥ 150 y un incremento del puntuación CDAI ≥ 50 puntos del puntuación CDAI en la Consulta cuando el sujeto fue primero un entrevistado durante la Fase de Inducción. La pérdida parcial de respuesta debe confirmarse 2 a 4 semanas después de la identificación inicial de pérdida parcial de respuesta. Los

sujetos quienes no experimentan una pérdida parcial de respuesta hasta la Semana 52 de Observación tendrán una Consulta de fun del estudio.

[00887] Los sujetos quienes ingresaron a la Fase de Extensión recibirán el COMPUESTO (I) 40 mg QD en un itinerario de dosificación alternativo de 4-semanas, (4 semanas de tratamiento con el COMPUESTO (I), seguido por 4 semanas sin tratamiento con el COMPUESTO (I)) durante 24 semanas.

Medicamentos Concomitantes Permitidas y Procedimientos

[00888] Se permiten los siguientes medicamentos concomitantes durante el estudio:

- Aminosalicilatos orales (sulfasalazina [SSZ] o compuestos 5-ASA) se permiten durante el estudio, siempre que el tratamiento se haya iniciado al menos 6 semanas antes de la Consulta Inicial, y haya sido dada una dosis estable durante al menos 2 semanas antes de la Consulta Inicial. La dosis de aminosalicilatos orales debe permanecer estable hasta el final de la duración del estudio o finalización prematura del estudio. Si los aminosalicilatos orales han sido descontinuados recientemente, el tratamiento debe haberse detenido al menos 2 semanas antes de la Consulta Inicial.
- Se permiten corticoesteroides orales durante la Fase de

Inducción, siempre que la dosis (prednisona ≤ 20 mg/día o equivalente, budesonida ≤ 9 mg/día) haya sido estable durante 4 semanas antes de la Consulta Inicial. Si los corticoesteroides orales se descontinuaron recientemente, descontinuación debe haber terminado al menos 4 semanas antes de la selección. La dosis de corticoesteroide deberá permanecer estable hasta que el sujeto sea elegible para comenzar la disminución de corticoesteroides.

- Se permiten los Inmunosupresores, tales como AZA, 6-MP o MTX durante el estudio, siempre que el tratamiento se inició ≥ 12 semanas antes de la Consulta Inicial. La dosis de inmunosupresores debe ser en una dosis estable durante ≥ 8 semanas antes de la Consulta Inicial y debe permanecer estable hasta el final de la duración del estudio o finalización prematura del estudio. Los sujetos quienes descontinuaron los inmunosupresores deben haberlos detenido al menos 8 semanas antes de la Consulta Inicial.
- Se permiten el acetaminofe y aspirina de baja dosis para profilaxis cardiovascular. La dosis de medicamentos concomitantes observada en lo anterior no puede aumentarse encima de la dosis del valor de referencia durante el estudio. Ninguna nueva terapia de CD puede prescribirse una vez que el sujeto ha sido escogido al

azar para el estudio.

[00889] Los sujetos quienes ingresan a la Fase de Observación y recibieron corticoesteroides al valor de referencia comenzarán la disminución de corticoesteroides al final de la Fase de Inducción (Semana 12 de Inducción). Los sujetos quienes no fueron capaces de disminuir corticoesteroides durante la Fase de Observación pueden comenzar la disminución durante la Fase de Extensión a Criterio del Investigados. El itinerario de disminución es como sigue:

- Para dosis de prednisona > 10 mg (o equivalente) de la dosis diaria, cada semana la dosis diaria se disminuirá en 5 mg hasta que se alcance una dosis de 10 mg/día, Después de eso cada semana la dosis diaria se disminuirá en 2.5 mg hasta la descontinuación.
- Para dosis de prednisona ≤ 10 mg (o equivalente), cada semana la dosis diaria se disminuirá en 2.5 mg hasta la descontinuación.
- Los sujetos que reciben budesonida deberán tener sus dosis diaria disminuidas en 3 mg cada semana.

Medicamentos Concomitantes Prohibidos y Procedimientos

[00890] Los siguientes medicamentos concomitantes están prohibidos:

- Los usos de cualesquiera agentes biológicos, incluyendo

bloqueadores TNF hasta el final de la duración del estudio.

- El uso de ácido micofenólico, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, talidomida o aferesis (*por ejemplo,* Adacolumn) hasta el final de la duración del estudio.
- El uso de tratamiento tópico con 5-ASA o enemas o supositorios de corticoesteroide en un plazo de 2 semanas de la Consulta Inicial y hasta el final de la duración del estudio.
- El uso de corticoesteroides IV en un plazo de 2 semanas de la Consulta Inicial y hasta el final de la duración del estudio.
- La administración de TPN en un plazo de 4 semanas de la selección y hasta el final de la duración del estudio.
- El uso crónico de fármacos anti-inflamatorios no esteroidales (NSAIDs).
- El uso de terapia de antibióticos para el tratamiento de CD en el plazo de 3 semanas de la selección y hasta el final de la duración del estudio.
- El uso de colestiramina en el plazo de 3 semanas de la selección y hasta el final de la duración del estudio.

Medicamentos concomitantes requeridos y Procedimientos

[00891] No existen medicamentos concomitantes requeridos.

[00892] Los procedimientos requeridos incluyen ileocolonoscopia y biopsia mucosa intestinal.

Eventos Adversos

[00893] *Monitoreo, Registro e Informe de Eventos Adversos:* Un evento adverso (AE) es cualquier ocurrencia médica nociva, no intencional, o desafortunada que puede aparecer o agravar en un sujeto durante el curso de un estudio. Puede ser una enfermedad interpuesta nueva, una enfermedad concomitante agravante, una lesión, o cualquier deterioro concomitante de la salud del sujeto, incluyendo valores de prueba de laboratorio, sin importar etiología. Cualquier agravamiento (es decir, cualquier cambio adverso clínicamente importante en la frecuencia o intensidad de una condición pre-existente) debe considerarse un AE.

[00894] El abuso, retiro, sensibilidad o toxicidad a un producto en investigación deb informarse como un AE.

[00895] Todos los sujetos se monitorearán para AE durante el estudio. Las valoraciones pueden incluir el monitoreo de cualquier o todos de los siguientes parámetros: los sítomas clínicos del sujeto, hallazgos de laboratorio, patológicos, radiológicos o quirúrgicos, hallazgos de examen físico, o hallazgos de otras pruebas y/o procedimientos.

[00896] *Evaluación de Eventos Adversos*: Un Investigador competente evaluará todos los Eventos Adversos en cuanto a:

[00897] Seriedad: Un evento adverso serie (SAE) es cualquier AE que ocurre en cualquier dosis que:

- Resulta en la muerte;
- Es potencialmente mortal (es decir, en la opinión del Investigador, el sujeto está en riesgo inmediato de muerte desde el AE);
- Requiere hospitalización del paciente o prolongación de hospitalización existente (hospitalización se define como una admisión del paciente, sin importar la duración de la estadía);
- Resulta en discapacidad/incapacidad persistente o significante (una disrupción sustancial de la capacidad del sujeto para llevar a cabo las funciones vitales normales);
- Resulta en anomalía congénita/defecto genético;
- Constituya un evento médico importante.

[00898] Eventos médicos importantes se definen como aquellas ocurrencias que no pueden ser amenazas para la vida inmediatamente o resultar en muerte, hospitalización, o discapacidad, pero pueden perjudicar al sujeto o requiere intervención médica o quirúrgica para evitar una de las otras consecuencias listadas en lo anterior. Debe ejercerse buen juicio médico y científico al decidir si tal AE debe considerarse serio.

[00899] Los eventos **no considerados** ser SAE son hospitalizaciones para:

- Un procedimiento estándar para administración de terapia

de protocolo. Sin embargo, la hospitalización u hospitalización a largo plazo por una complicación de la administración de la terapia se informará como un SAE.

- Tratamiento de rutina o monitoreo de la indicación estudiada no asociada con ninguna deterioración en la condición.
- La administración de sangre o transfusión de plaquetas como tratamiento de rutina de la indicación estudiada. Sin embargo, la hospitalización u hospitalización a largo plazo por una complicación de tal transfusión sigue siendo un SAE reportable.
- Un procedimiento para investigaciones relacionadas a protocolo/enfermedad (*por ejemplo,* cirugía, escaneos, endoscopia, muestreo para pruebas de laboratorio, muestreo de médula espinal). Sin embargo, la hospitalización o hospitalización a largo plazo por una complicación de tales procedimientos sigue siendo un SAE reportable.
- La hospitalización o prolongación de hospitalización por razones técnicas, prácticas, o sociales, en ausencia de un AE.

Ejemplo 2: Un Estudio Aleatorizado, Doble-Ciego, Controlado con Placebo, Multicéntrico para Investigar la Eficacia y Seguridad del COMPUESTO (I) para el Tratamiento de Sujetos

con Enfermedad de Crohn Activa

Objetivos del Estudio

[00900] El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia del COMPUESTO (I) comparado con el placebo en la actividad clínica, como se mide por el CDAI en sujetos con CD activa.

[00901] Los objetivos secundarios del estudio son:

- Evaluar la eficacia del COMPUESTO (I) comparado con el placebo en consecuencias endoscópicas, como se mide por la SES-CD en sujetos con CD activa;
- Evaluar la eficacia del COMPUESTO (I) comparado con el placebo en remisión clínica libre de corticoesteroide en sujetos con CD activa;
- Evaluar la eficacia a largo plazo del COMPUESTO (I) comparado con el placebo en actividad clínica y consecuencias endoscópicas en sujetos con CD activa;
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad del COMPUESTO (I) en sujetos con CD activa.

[00902] Los objetivos investigativos son:

- Evaluar mediciones adicionales de eficacia corta y a largo plazo del COMPUESTO (I) comparadas con el placebo en actividad clínica y consecuencias endoscópicas en sujetos con CD activa;
- Evaluar el cambio en biomarcadores tal como hsCRP y FCP en respuesta al COMPUESTO (I), comparado con el placebo,

en sujetos con CD activa;

- Evaluar el cambio en calidad de vida y salud, consecuencias económicas en respuesta al COMPUESTO (I), comparado con el placebo, en sujetos con CD activa;
- Evaluar la exposición sistémica del COMPUESTO (I) en sujetos con CD activa.

Identificación de Fármaco

[00903] El fármaco probado es el COMPUESTO (I) como en el Ejemplo 1.

Diseño del Estudio

[00904] Un diagrama esquemático que ilustra el diseño del estudio se muestra en la FIGURA 3.

[00905] Este es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de 3 regímenes de tratamiento del COMPUESTO (I) oral contra placebo en sujetos con CD activa (definida por un puntuación CDAI ≥ 220 y <= 450 y un total de SES-CD ≥ 6 en la selección, o el íleo segmental SES-CD ≥ 4 en la selección). Aproximadamente 1064 sujetos se escogieron al azar en una relación 1:1:1:1 (266 sujetos por subdivisión de COMPUESTO (I) [total 798**]** y 266 sujetos en la subdivisión de placebo) para recibir 1 de 3 regímenes de tratamiento doble ciego, COMPUESTO (I) oral, o placebo que aparece idéntica una

vez al día (QD) durante 52 semanas.

[00906] La asignación de tratamiento a valor de referencia (Semana 0/Consulta 2) se estratificará mediante una Respuesta Web Interactiva (IWRS) basada en el uso concomitante de corticoesteroides (si/no); el uso concomitante de inmunosupresores (*por ejemplo,* azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP], o metotrexato [MIX]) (si/no), y exposición previa a biológicos (*por ejemplo,* infliximab, adalimumab, certolizumab o vedolizumab) (si/no). El número total de sujetos con exposición previa a biológicos es se dirige a comprender aproximadamente 35% del Población de Estudio.

[00907] Los sujetos recibirán el COMPUESTO (I) doble ciego, oral o placebo que parece idéntico (QD) como sigue (véase Table 5):

- COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 12 semanas; seguido por placebo QD durante 4 semanas; seguido por COMPUESTO (I) 160 mg QD que alternan durante 4 semanas y placebo QD durante 4 semanas, hasta la Consulta de la Semana 52;
- COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 12 semanas; seguido por placebo QD durante 4 semanas; seguido por COMPUESTO (I) 40 mg QD que alternan durante 4 semanas y placebo QD durante 4 semanas, hasta la Consulta de la Semana 52;
- COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 12 semanas; seguido por COMPUESTO (I) 40 mg QD continuo, hasta la Consulta de la

Semana 52;

- Placebo QD hasta la Consulta de la Semana 52.

Tabla 5: Itinerario de Suministro de IP: Periodo de Tratamiento Doble ciego

Semana 0 hasta el final de la Semana 11	Semana 12 hasta el final de la Semana 15	Semana 16 hasta el final de la Semana 19	Semana 20 hasta el final de la Semana 23	Semana 24 hasta el final de la Semana 27	Semana 28 hasta el final de la Semana 31	Semana 32 hasta el final de la Semana 35	Semana 36 hasta el final de la Semana 39	Semana 40 hasta el final de la Semana 43	Semana 44 hasta el final de la Semana 47	Semana 48 hasta el final de la Semana 51
COMP(I) 160 mg QD	Placebo QD	COMP(I) 160 mg QD	Placebo QD	COMP(I) 160 mg QD	Placebo QD	COMP(I) 160 mg QD	Placebo QD	COMP(I) 160 mg QD	Placebo QD	COMP(I) 160 mg QD
	Placebo QD	COMP(I)40 mg QD	Placebo QD	COMP(I) 40 mg QD	Placebo QD	COMP(I) 40 mg QD	Placebo QD	COMP(I) 40 mg QD	Placebo QD	COMP(I) 40 mg QD
	COMP(I) 40 mg QD	COMP(I)40 mg QD	COMP(I) 40 mg QD	COMP(I) 40 mg QD	COMP(I)40 mg QD	COMP(I) 40 mg QD	COMP(I) 40 mg QD	COMP(I) 40 mg QD	COMP(I) 40 mg QD	COMP(I) 40 mg QD
Placebo QD	Placebo QD	Placebo QD	Placebo QD	Placebo QD	Placebo QD	Placebo QD	Placebo QD	Placebo QD	Placebo QD	Placebo QD

COMP(I) = COMPUESTO (I)

[00908] Después de la Consulta de la Semana 12 y después de eso, hasta la Consulta de la Semana 52, los sujetos quienes cumplieron los criterios para "escape prematuro," serán elegibles para ingresar al estudio de tratamiento activo de larga duración (Ejemplo 3), o pueden descontinuar el estudio. Los criterios para el "escape prematuro" se definen como un CDAI ≥ 180 y no lograr o mantener una reducción de al menos 70 puntos en el puntuación CDAI, como se compara con el valor de referencia durante 2 Consultas de estudio consecutivas, al menos 14 días de diferencia.

[00909] Los sujetos quienes terminaron el estudio descrito en este Ejemplo en la Consulta de la Semana 52 tendrán la opción de ingresar en el Estudio de tratamiento Activo de larga duración del Ejemplo 3.

Criterios de Valoración del Estudio

[00909] El **criterio principal de valoración** del estudio es la proporción de sujetos que alcanzan la remisión clínica definida como un puntuación CDAI < 150 a la Semana 4.

[00911] Los **Criterios de valoración secundarios** del estudio son:

- La proporción de sujetos con cicatrización mucosa definida como SES-CD ≤ 2 en la Semana 12 y Semana 52;
- La proporción de sujetos con una reducción de al menos

50% del valor de referencia en SES-CD en la Semana 12 y Semana 52;

- La proporción de sujetos que alcanzan la remisión clínica defina como un puntuación CDAI < 150 en la Semana 12 y Semana 52;
- La proporción de sujetos quienes alcanzan la remisión clínica libre de corticoesteroide a la Semana 52 entre los sujetos que reciben corticoesteroides orales a valor de referencia;
- La proporción de sujetos con un promedio diario de frecuencia de heces liquidas o suaves ≤ 3 y puntuación de dolor abdominal ≤ 1 en la Semana 4, Semana 12 y Semana 52;
- La proporción de sujetos con un promedio diario de frecuencia de heces líquidas o blandas ≤ 1.5 y puntuación de dolor abdominal ≤ 1 punto en la Semana 4, Semana 12, y Semana 52;
- Tipo, frecuencia, severidad, seriedad, y relación de AEs a IP;
- Número de sujetos quienes interrumpen el IP debido a cualquier AE;
- Cambios clínicamente significantes en signos vitales, ECG y/o hallazgos de laboratorio.

[00912] Los **Criterios de valoración exploratorios** de este estudio incluyen los criterios de valoración de eficacia

exploratoria, farmacodinámica exploratoria (PD) / criterios de valoración de biomarcador, criterios de valoración de farmacocinética exploratoria (PK), calidad exploratoria de criterios de valoración de vida, y criterios de valoración económicos de sal exploratoria.

[00913] *Los criterios de valoración de eficacia exploratoria son*:

- La proporción de sujetos con una reducción de al menos 50% en el SES-CD comparado con el valor de referencia en tanto la Semana 12 como la Semana 52;
- La proporción de sujetos con cicatrización de mucosa definida como SES-CD ≤ 2 en la Semana 12 y la Semana 52;
- La proporción de sujetos quienes están en remisión clínica, definida como un puntuación CDAI < 150 en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- La proporción de sujetos quienes tienen una respuesta clínica definida como una disminución del valor de referencia en CDAI ≥ 100 puntos en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- La proporción de sujetos quienes tienen remisión clínica libre de corticoesteroide por al menos 12 semanas consecutivas entre los sujetos que reciben corticoesteroides orales un valor de referencia en cada punto de tiempo comenzado en la Semana 24;
- La proporción de sujetos quienes tienen remisión clínica

libre de corticoesteroide por al menos 26 semanas consecutivas, entre los sujetos que reciben corticoesteroides orales a valor de referencia en cada punto de tiempo que comienza en la Semana 40;

- El cambio del valor de referencia en el promedio diario del puntuación de dolor abdominal en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- El cambio del valor de referencia en el promedio diario de frecuencia de heces líquidas o blandas en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- La proporción de sujetos con resultado informado de paciente (PRO-2) puntuación < 8 en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- La proporción de sujetos con una reducción de ≤ 8 del valor de referencia en PRO-2 en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- La proporción de sujetos con un promedio diario de frecuencia de heces líquidas o blandas ≤ 3 y puntuación de dolor abdominal ≤ 1 en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- La proporción de sujetos con un promedio diario de frecuencia de heces líquidas o blandas ≤ 1.5 y puntuación de dolor abdominal ≤ 1 en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- El cambio del valor de referencia en el puntuación CDAI

en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;

- El cambio del valor de referencia en el SES-CD en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- El cambio del valor de referencia en el puntuación PRO-2 en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- El cambio del valor de referencia en el puntuación del Índice Harvey-Bradshaw (HBI) en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52.

[00914] Los *criterios de valoración de PD exploratorio /biomarcador* son:

- El cambio del valor de referencia en hsCRP en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- El cambio del valor de referencia en el FCP en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52.

[00915] El *criterio principal del PK exploratorio* es la concentración de plasma del COMPUESTO (I) en la Semana 4 y Semana 8.

[00916] Los criterios de valoración *de calidad de vida exploratorios* son:

- El cambio en la puntuación del Formulario 36 Corto Encuesta de Producto de Salud, version 2 (SF-36v2) comparada con el valor de referencia en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- El cambio en el Cuestionario de Enfermedad del Intestino Inflamatorio (IBDQ) comparado con el valor de referencia

en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;

- El cambio en el Cuestionario de Productividad en el trabajo y Deterioro de la Actividad – Enfermedad de Crohn (WPAI-CD) comparado con el valor de referencia en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52;
- El cambio en el Cuestionario de Dimensiones de Calidad de Vida 5 Europea (EQ-5D) comparado con el valor de referencia en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52.

[00917] El *criterio principal de salud exploratoria económica* es el cambio en la Utilización de los Recursos del Cuidado de la Salud (HRU) comparado con el valor de referencia en cada punto de tiempo hasta el final de la Semana 52.

Duración del Estudio

[00918] los sujetos participarán durante un máximo de 60 semanas en este estudio: hasta 4 semanas en el Periodo de Selección; 52 semanas en el Periodo de Tratamiento de Doble Ciego; y 4 semanas en el Periodo de Seguimiento.

Conclusión del Estudio

[00919] La Conclusión del Estudio se define como ya sea la fecha de la última Consulta del último sujeto para completar el post-tratamiento de seguimiento, o la fecha de recepción

de los últimos datos del último sujeto que se requieren para análisis primario, secundario y/o exploratorio, como se pre-especifica en el protocolo, independiente de la última fecha.

Población del Estudio

[00920] ***Número de sujetos***: Aproximadamente 1064 sujetos con CD activa se reclutarán en este estudio. El número total de sujetos con exposición previa a biológicos se dirige a comprender aproximadamente 35% of el Población de Estudio.

[00921] ***Criterios de Inclusión***: Los sujetos deben cumplir los siguientes criterios para ser reclutados en el estudio:

- El sujeto es un hombre o mujer ≥ 18 años al momento de firmar el formulario de consentimiento informado (ICF);
- El sujeto debe entender y firmar voluntariamente un ICF antes de llevar a cabo cualquier estudio-relacionado a valoraciones/procedimientos;
- El sujeto está dispuesto y es capaz de seguir el itinerario de Consultas del estudio y otros requisitos de protocolo;
- El sujeto debe tener un diagnóstico de CD con una duración de al menos 3 meses antes de la Consulta de Selección;
- El sujeto debe tener un diagnóstico de ileitis, ileocolitis o colitis, como se determina por modalidad endoscópica, radiográfica o cualquier otro procesamiento

de imágenes (*por ejemplo*, procesamiento de imágenes por resonancia magnética [MRI], termografía computarizada [CT] escaneo);

- El sujeto debe tener enfermedad CD activa, definida como una puntuación CDAI ≥ 220 y ≤ 450 en la selección;
- El sujeto debe tener frecuencia de heces promedio de 7 días ≥ 3.5 o dolor abdominal ≥ 1.5 en la selección.
- El sujeto debe tener un SES-CD total ≥ 6 en la selección, o el SES-CD segmental del íleo ≥ 4 en la selección;
- Los sujetos deben haber salido mal o experimentado intolerancia a al menos uno de lo siguiente: aminosalicilatos; budesonida; corticoesteroides sistémicos; inmunosupresores (*por ejemplo*, AZA, 6 MP, o MTX); o biológicos para el tratamiento de CD;
- Sujetos quienes tienen un riesgo incrementado de cáncer colorectal (definido como que tiene una historia de 8-años de pan-colitis o historia de 12-años de colitis del lado izquierdo) deben haber experimentado una colonoscopia con biopsias de supervisión pan-colónicas, en el plazo de 2 años de la Consulta de Selección. Las biopsias deben ser negativas para displasia;
- El sujeto debe cumplir los siguientes criterios de laboratorio
    - Cantidad de Leucocito ≥ 3000/mm3 (≥ 3.0 x 109/L)

- cantidad de plaqueta ≥ 100,000/mm3 (≥ 100 x 109/L)
- Creatinina en suero ≤ 1.5 mg/dL (≤ 132.6 µmol/L)
- Aspartato aminotransferasa (AST)/suero glutámico oxaloacético transaminasa (SGOT), alanina aminotransferasa (ALT)/suero glutámico pirúvico transaminasa (SGPT) ≤ 2.5 x límite superior de (ULN) normal
- Bilirrubina Total ≤ 2 mg/dL (34 µmol/L), a menos que el sujeto tenga un diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gilbert
- Hemoglobina ≥ 8 g/dL (≥ 4.97 mmol/L)
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) ≤ 1.5 x ULN

• Femeninas con maternidad potential (FCBP) deben tener una prueba de embarazo negativa en la Selección y Consulta Inicial.

• Sujetos hombres (incluyendo aquellos quienes han tenido una vasectomía) cuando participan en actividad sexual con mujeres quienes son capaces de quedar embarazadas deben usar anticoncepción de barrera mientras prueban el IP y durante al menos 28 días después la última dosis.

[00922] ***Criterios de Exclusión***: La presencia de cualquiera de lo siguiente excluirá al sujeto del reclutamiento:

• El sujeto tiene un diagnóstico de colitis ulcerativa (UC), colitis indeterminada, colitis isquémica, colitis

microscópica, colitis por radiación o colitis asociada a enfermedad diverticular;

- El sujeto tiene manifestaciones locales de CD tal como estrechez, abscesos, síndrome de intestino corto; u otras complicaciones de enfermedad para las cuales la cirugía podría ser indicada o podría confundir la evaluación de la eficacia;
- El sujeto tuvo alguna resección intestinal en el plazo de 6 meses o cualquier cirugía intra-abdominal en el plazo de 3 meses antes a la Consulta de Selección;
- El sujeto tiene una ileostomía o una colostomia;
- El sujeto tuvo antes tratamiento con ácido micofenólico, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, talidomida o aferesis (*por ejemplo*, Adacolumn®) en el plazo de 8 semanas antes de la Consulta de Selección;
- El uso de corticoesteroides intravenosos (IV) en el plazo de 2 semanas antes de la Consulta de Selección;
- El uso de tratamiento tópico tal como ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) o enemas corticoesteroides o supositorios en el plazo de 2 semanas antes a la Consulta de Selección;
- El sujeto a cambiado o descontinuado la dosis permitida de aminosalicilatos orales en el plazo de 2 semanas antes de la Consulta de Selección;
- El uso de colestiramina en el plazo de 3 semanas antes

de la Consulta de Selección;

- El sujeto ha cambiado o descontinuado la dosis permitida de corticoesteroides orales (prednisona ≤ 20 mg/día o equivalente, budesonida ≤ 9 mg/día) en el plazo de 3 semanas antes de la Consulta de Selección;
- El sujeto ha iniciado inmunosupresores (*por ejemplo*, AZA, 6-MP, o MTX) en el plazo de 12 semanas antes de la Consulta de Selección y ha cambiado o descontinuado la dosis permitida de inmunosupresores en el plazo de 8 semanas antes de la Consulta de Selección;
- El sujeto ha recibido tratamientos tópicos, tales como, ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) o enemas corticoesteroides o supositorios en el plazo de 2 semanas antes de la Consulta de Selección;
- El sujeto recibió colestiramina en el plazo de 3 semanas antes de la Consulta de Selección;
- El sujeto cambio o descontinuo los antibióticos utilizados para el tratamiento de CD (*por ejemplo*, ciprofloxacin, metronidazol) en el plazo de 2 semanas antes de la Consulta de Selección;
- El sujeto tuvo tratamiento previo con más de 3 biológicos para el tratamiento de CD;
- El sujeto tuvo tratamiento con un biológico en el plazo de 8 semanas antes de la Consulta de Selección;
- El sujeto tuvo tratamiento previo con natalizumab;

- El sujeto ha recibido nutrición parenteral total en el plazo de 4 semanas antes de la Consulta de Selección;
- El sujeto tiene evidencia de infección entérica o toxina *C. difficile* en la Consulta de Selección;
- El sujeto tiene una historia de algún trastorno o enfermedad neurológica, renal, hepática, gastrointestinal, pulmonar, metabólica, cardiovascular, siquiátrica, endócrina, hematológica clínicamente significante, o cualquier otra condición médica que, en la opinión del Investigador, podría evitar que el sujeto participe en el estudio;
- El sujeto tiene cualquier condición, incluyendo la presencia de anormalidades de laboratorio, que colocan al sujeto en riesgo inaceptable si participa en el estudio o confunde la capacidad para interpretar los datos del estudio;
- El sujeto esta embarazado o amamantando;
- El sujeto tiene una historia de cualquier de las siguientes condiciones cardiacas en el plazo de 6 meses antes de la Consulta de Selección y en cualquier momento durante el Periodo de Selección, hasta la primera dosis de IP: Infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, fibrilación auricular de reciente comienzo, aleteo auricular de reciente comienzo, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, fibrilación

ventricular, taquicardia ventricular, insuficiencia cardiaca, cirugía cardiaca, cateterización cardiaca intervencional (con o sin una colocación de stent), procedimiento de electrofisiología intervencional, o presencia de desfibrilador implantado.

- El sujeto tiene una corriente activa conocida o historia de infecciones bacteriales, virales, fúngicas, micobacteriales u otras recurrentes (incluyendo pero no limitado a tuberculosis y enfermedad micobacterial atípica y Herpes zoster), virus de inmunodeficiencia humana (HIV), o cualquier episodio mayor de infección que requiera hospitalización o tratamiento con antibióticos IV u orales en un plazo de 4 semanas antes de la Consulta de Selección y en cualquier momento durante el Periodo de Selección, hasta la primera dosis de IP.
- El sujeto tiene una historia de inmunodeficiencia congénita o adquirida (*por ejemplo,* enfermedad de inmunodeficiencia variable común).
- El sujeto tiene una historia de cáncer colorectal o displasia colorectal (con la excepción de pólipos colónicos adenomatosos que han sido resecados completamente);
- El sujeto tiene una historia de afecciones, excepto para:

- Célula basal tratada (es decir, curada) o célula epidermoide in situ de carcinomas de piel
- Neoplasia o carcinoma intraepitelial cervical tratada (es decir, curada) in situ de la cervix sin evidencia de recurrencia en el plazo de los 5 años previos a la Consulta de Selección.

- El sujeto ha recibido cualquier fármaco o dispositivo en fase de investigación en un plazo de 1 mes previo a la Consulta de Selección.
- El sujeto tiene una historia de abuso de alcohol, fármacos, o químicos en el plazo de 6 meses antes a la Consulta de Selección.
- El sujeto tiene una hipersensibilidad conocida a oligonucleótidos o cualquier ingrediente en el IP;
- El sujeto ha recibido tratamiento previo con el COMPUESTO (I), o participó en un estudio clínico que involucra el COMPUESTO (I).
- El paracetamol y dosis baja de aspirina para profilazis cardiovascular se permiten

Procedimiento de Disminución de Corticoesteroide

[00923] Los sujetos son elegibles para comenzar la disminución de corticoesteroide comenzando en la Consulta de la Semana 12, a criterio del Investigador, de acuerdo con el siguiente itinerario:

- Para dosis de prednisona > 10 mg (o equivalente), cada semana la dosis diaria se disminuirá en 5 mg hasta que se alcance una dosis de 10 mg/día, después de eso cada semana la dosis diaria se disminuirá en 2.5 mg hasta la descontinuación.
- Para dosis de prednisona < 10 mg (o equivalente), cada semana la dosis diaria se disminuirá en 2.5 mg hasta la descontinuación.
- Los sujetos que reciben budesonida deberán tener sus dosis diaria disminuida en 3 mg cada 3 semanas.

Descripción de los Tratamientos de Estudio

[00924] *Descripción del Producto(s) en Investigación*: Se proporcionará el COMPUESTO (I) como tabletas de 40-mg revestidas con película. Se proporcionará el placebo como tabletas que parecen idénticas.

[00925] *Administración e Itinerario del Tratamiento*: Los sujetos recibirán el COMPUESTO (I) (160 mg QD) o el placebo durante las primeras 12 semanas del estudio, seguido por uno de 3 regímenes de dosis del COMPUESTO (I) (40 mg QD o 160 mg QD) o placebo QD, hasta la conclusión del estudio (Consulta de la Semana 52). Todos los sujetos recibirán 4 tabletas diariamente durante el Periodo de Tratamiento de Doble Ciego. También se proporcionarán tabletas placebo coincidentes. Se les darán instrucciones a los sujetos para tomar el IP en la

mañana, 30 minutos antes del desayuno, con un vaso de agua. El tratamiento e itinerario de administración se describen en la Tabla 5.

[00926] Los sujetos recibirán doble ciego, COMPUESTO (I) oral, o placebo que parece idéntico diariamente (QD) como sigue (Tabla 4):

- COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 12 semanas; seguido por placebo QD durante 4 semanas; seguido por COMPUESTO (I) alternativo 160 mg QD durante 4 semanas y placebo QD durante 4 semanas, hasta la Consulta de la Semana 52;
- COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 12 semanas; seguido por placebo QD durante 4 semanas; seguido por COMPUESTO (I) alternativo 40 mg QD durante 4 semanas y placebo QD durante 4 semanas, hasta la Consulta de la Semana 52;
- COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 12 semanas; seguido por COMPUESTO (I) continuo 40 mg QD, hasta la Consulta de la Semana 52;
- Placebo QD hasta la Consulta de la Semana 52.

Medicamentos y Procedimientos Concomitantes

[00927] Los medicamentos concomitantes permitidos durante el estudio incluyen:

- Aminosalicilatos orales (SSZ o compuestos 5-ASA), siempre que el tratamiento haya sido dado a una dosis estable durante al menos 2 semanas antes de la Consulta

de Selección. La dosis de aminosalicilatos orales debe permanecer estable hasta el final de la duración del estudio o finalización prematura del estudio. Si los aminosalicilatos orales han sido descontinuados recientemente, el tratamiento debe haberse detenido al menos 2 semanas antes de la Consulta de Selección.

- Corticoesteroides orales, siempre que la dosis (prednisona < 20 mg/día o equivalente, budesonida < 9 mg/día) haya sido estable durante 3 semanas antes de la Consulta de Selección, y la dosis debe permanecer estable hasta que el sujeto sea elegible para comenzar la disminución de corticoesteroides. Si los corticoesteroides orales han sido descontinuados recientemente, la descontinuación debe haber terminado al menos 3 semanas antes de la Consulta de Selección.
- Inmunosupresores, tales como AZA, 6-MP, o MTX, siempre que tratamiento se haya iniciado > 12 semanas antes de la Consulta de Selección, debe ser a una dosis estable durante > 8 semanas antes de la Consulta de Selección y permanecer estable durante la duración del estudio.
- Paracetamol y aspirina de baja dosis para profilaxis cardiovascular se permiten.

[00928] Los siguientes medicamentos concomitantes están prohibidos durante el Periodo de Tratamiento de Doble Ciego del estudio, Consulta Inicial (Semana 0/Consulta 2) hasta el

final de la Consulta 52, o la Consulta ET para sujetos quienes descontinuaron prematuramente durante el estudio:

- Están prohibidos los usos de cualesquiera biológicos durante el estudio y deben descontinuarse al menos 8 semanas antes de la Consulta de Selección.
- Está prohibido el uso de colestiramina durante el estudio y debe descontinuarse al menos 3 semanas antes de la Consulta de Selección.
- Está prohibido el uso de antibióticos para el tratamiento de CD durante el estudio y deben descontinuarse al menos 3 semanas antes de la Consulta de Selección.
- Está prohibido el uso de ácido micofenólico, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, talidomida o aferesis (*por ejemplo,* Adacolumn®) durante el estudio y debe descontinuarse al menos 8 semanas antes de la Consulta de Selección.
- Está prohibido el uso de tratamientos tópicos con 5-ASA o enemas o supositorios de corticoesteroide durante el estudio y deben descontinuarse al menos 2 semanas antes de la Consulta de Selección.
- Está prohibido el uso de corticoesteroides IV durante el estudio y debe descontinuarse al menos 2 semanas antes de la Consulta de Selección.
- Está prohibida la administration de nutrición parenteral

total (TPN) y debe descontinuarse al menos 4 semanas antes de la Consulta de Selección.

- Está prohibido el uso de fármacos no esteroidales anti-inflamatorios (NSAIDs).

[00929] No existen medicamentos concomitantes requeridos. Los procedimientos requeridos incluyen ileocolonoscopia.

Eventos Adversos

[00930] *Monitoreo, Registro e Informe de Eventos Adversos:* Un evento adverso (AE) es cualquier ocurrencia médica nociva, no intencional, o desafortunada que puede aparecer o agravar en un sujeto durante el curso de un estudio. Puede ser una enfermedad interpuesta nueva, una enfermedad concomitante agravante, una lesión, o cualquier deterioro concomitante de la salud del sujeto, incluyendo valores de prueba de laboratorio, sin importar etiología. Cualquier agravamiento (es decir, cualquier cambio adverso clínicamente importante en la frecuencia o intensidad de una condición pre-existente) debe considerarse un AE.

[00931] El abuso, retiro, sensibilidad o toxicidad a un producto en investigación deb informarse como un AE.

[00932] Todos los sujetos se monitorearán para AE durante el estudio. Las valoraciones pueden incluir el monitoreo de cualquier o todos de los siguientes parámetros: los sítomas clínicos del sujeto, hallazgos de laboratorio, patológicos,

radiológicos o quirúrgicos, hallazgos de examen físico, o hallazgos de otras pruebas y/o procedimientos.

[00933] *Evaluación de Eventos Adversos*: Un Investigador competente evaluará todos los Eventos Adversos en cuanto a:

- Seriedad: Un evento adverso serie (SAE) es cualquier AE que ocurre en cualquier dosis que:
  - Resulta en la muerte;
  - Es potencialmente mortal (es decir, en la opinión del Investigador, el sujeto está en riesgo inmediato de muerte desde el AE);
  - Requiere hospitalización del paciente o prolongación de hospitalización existente (hospitalización se define como una admisión del paciente, sin importar la duración de la estadía);
  - Resulta en discapacidad/incapacidad persistente o significante (una disrupción sustancial de la capacidad del sujeto para llevar a cabo las funciones vitales normales);
  - Resulta en anomalía congénita/defecto genético;
  - Constituya un evento médico importante.

[00934] Los eventos **no considerados** ser SAE son hospitalizaciones para:

- Un procedimiento estándar para administración de terapia de protocolo. Sin embargo, la hospitalización u hospitalización a largo plazo por una complicación de la

administración de la terapia se informará como un SAE.

- Tratamiento de rutina o monitoreo de la indicación estudiada no asociada con ninguna deterioración en la condición.
- Un procedimiento para investigaciones relacionadas a protocolo/enfermedad (*por ejemplo*, cirugía, escaneos, endoscopia, muestreo para pruebas de laboratorio, muestreo de médula espinal). Sin embargo, la hospitalización o hospitalización a largo plazo por una complicación de tales procedimientos sigue siendo un SAE reportable.
- La hospitalización o prolongación de hospitalización por razones técnicas, prácticas, o sociales, en ausencia de un AE.
- Un procedimiento que se planea (es decir, planeado antes de comenzar el tratamiento en el estudio); debe documentarse en el documento fuente y el eCRF. La hospitalización u hospitalización a largo plazo por una complicación sigue siendo un SAE reportable.
- Un tratamiento optativo de o un procedimiento optativo para una condición pre-existente, no relacionada a la indicación estudiada que no ha empeorado desde el valor de referencia.
- Tratamiento ambulatorio de emergencia u observación que no resulta en la admisión, a menos que cumpla con otros

criterios de seriedad anteriores.

Ejemplo 3: Un Estudio de Extensión de Tratamiento Activo Prolongado del Compuesto (I) en Sujetos con Enfermedad de Crohn

Objetivos del Estudio

[00935] El objetivo principal del estudio es evaluar la seguridad a largo plazo del COMPUESTO (I) oral en sujetos con CD.

[00936] Los objetivos exploratorios del estudio son:

- Explorar la eficacia clínica a largo plazo del COMPUESTO (I) con el paso del tiempo en sujetos con CD quienes han participado en un estudio del COMPUESTO (I) previo (véase, *por ejemplo,* Ejemplo 2);
- Evaluar el beneficio a largo plazo del COMPUESTO (I) sobre la calidad de vida relacionada a la salud (HRQOL) consecuencias medidas en sujetos con CD quienes participaron en un estudio del COMPUESTO (I) previo (véase, *por ejemplo,* Ejemplo 2);
- Evaluar los cambios a largo plazos en biomarcadores tales como hsCRP y FCP en respuesta al COMPUESTO (I) en sujetos con CD quienes participaron en un estudio del COMPUESTO (I) previo (véase, *por ejemplo,* Ejemplo 2).

Identificación del Fármaco

[00937] El fármaco probado es el COMPUESTO (I), como se describe en el Ejemplo 1.

Diseño del Estudio

[00938] Un diagrama esquemático que ilustra el diseño del estudio se muestra en la FIGURE 4.

[00939] Este es un estudio del tratamiento activo a largo plazo, doble ciego para evaluar la seguridad a largo plazo, tolerabilidad y eficacia exploratoria del COMPUESTO (I) en sujetos con CD quienes participaron previamente en un estudio del COMPUESTO (I) (véase, *por ejemplo,* Ejemplo 2).

[00940] Los sujetos del Estudio del Ejemplo 2 quienes completaron el estudio en la Semana 52, o quienes cumplieron el criterio de escape prematuro y se descontinuaron después de la Semana 12 hasta el final de la Semana 52, pueden ser elegibles para ingresar a este estudio. Los sujetos quienes descontinuaron el Estudio del Ejemplo 2 no son elegibles para este estudio.

[00941] El estudio consistirá de 3 periodos de estudio:

- Periodo de Selección – hasta 4 semanas (es decir, 1 día a 28 días dependiendo de cuando esté disponible el tratamiento activo de larga duración para el sujeto);
- Periodo de Tratamiento Activo de Larga Duración – 208 Semanas (Semana 0 a Semana 208);
- Periodo de Seguimiento – 4 semanas (es decir, sin tomar

IP).

[00942] Los sujetos quienes completan este estudio hasta el final de la Semana 208 tendrán una Consulta de Seguimiento en la semana 4. Los sujetos quienes descontinuaron prematuramente el tratamiento de este estudio antes de la Semana 208 tendrán una Consulta de Finalización Prematura (ET) y una Consulta de Seguimiento en la semana 4. La Consulta ET debe programarse tan proto como sea posible después de la última dosis de IP. Si la Consulta ET ocurre 28 días después de la última dosis de IP, entonces no se requiere la Consulta de Seguimiento.

[00943] Una vez que el sujeto es elegible y se registra, el tratamiento asignado se basa en criterios de mejora clínica para determinar el curso del tratamiento del sujeto para las 208 semanas completas en este estudio.

[00944] Los criterios de mejora clínicos se definen como un sujeto quien tiene un CDAI < 180, O una reducción ≥ 70 puntos en la puntuación CDAI en comparación con el valor de referencia, en el estudio del COMPUESTO (I) en el que participó previamente, en comparación con el valor de referencia durante 2 Consultas de estudio consecutivas, al menos 14 días de diferencia. El valor del valor de referencia es la medición tomada al inicio del estudio del COMPUESTO (I) anterior (*por ejemplo*, Ejemplo 2), y es la puntuación compuesta constituida por 8 factores (Índice de Actividad de

la Enfermedad de Crohn), y luego comparada con el último valor medido (*por ejemplo,* semana 52 para el Ejemplo 2) del estudio del COMPUESTO (I).

[00945] Los sujetos previamente tratados con el COMPUESTO (I) en el Estudio del Ejemplo 2 quienes no cumplen los criterios de mejora clínicos a la Semana 52:

Continuarán recibiendo su mismo tratamiento a ciegas, que consistirá de:

a. PBO QD durante 4 semanas / COMPUESTO (I) 40 mg QD durante 4 semanas, o

b. COMPUESTO (I) 40 mg QD, o

c. PBO QD durante 4 semanas / COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 4 semanas.

[00946] Sujetos previamente tratados con el COMPUESTO (I) tratados en un estudio del COMPUESTO (I) anterior quienes cumplen los criterios de mejora clínicos en la Semana 12 recibirán el tratamiento a ciegas con PBO QD durante 4 semanas / COMPUESTO (I) 160 mg durante 4 semanas.

[00947] Sujetos previamente tratados con placebo quienes cumplieron los criterios de mejora clínicos en la Semana 52 en el Estudio del Ejemplo 2 o en la Semana 12 en otro estudio del COMPUESTO (I) anterior recibirán el tratamiento a ciegas con COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 4 semanas / PBO QD durante 4 semanas.

[00948] Sujetos previamente tratados con el COMPUESTO (I) o

placebo quienes no cumplen los criterios de mejora clínicos después de la Semana 12 hasta el final de la Semana 52 en el estudio del Ejemplo 2, o en la Semana 12 en otro estudio del COMPUESTO (I) anterior, recibirán el tratamiento a ciegas con:

a. COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 4 semanas / PBO QD durante 4 semanas, si el sujeto recibió previamente Tratamiento con el COMPUESTO (I), o

b. COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 12 semanas, seguido por PBO QD durante 4 semanas / COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 4 semanas, si el sujeto recibió previamente el placebo.

Criterios de Valoración del Estudio

[00949] El ***criterio principal primario*** del estudio es la evaluación de seguridad y tolerabilidad del COMPUESTO (I), examinado por el tipo, frecuencia y severidad de Eventos Adversos, y su relación con el Producto en Investigación (IP), descontinuación debido a Eventos Adversos, y cambios clínicamente significantes en electrocardiogramas (ECGs), signos vitales, y/o hallazgos de laboratorio.

[00950] Los ***Criterios de valoración exploratorios*** de este estudio incluyen criterios de valoración de eficacia exploratoria como siguen:

• El cambio en el CDAI comparado con el valor de

referencia con el paso del tiempo hasta el final de la Semana 12;

- El cambio en el HBI comparado con el valor de referencia con el paso del tiempo hasta el final de la Semana 208;
- El cambio en la puntuación EQ-5D comparado con el valor de referencia con el paso del tiempo hasta el final de la Semana 208;
- El cambio en la puntuación EQ-5D comparado con el valor de referencia con el paso del tiempo hasta el final de la Semana 208;
- El cambio en los HRU comparado con el valor de referencia con el paso del tiempo hasta el final de la Semana 208;
- El cambio en la concentración hsCRP comparado con el valor de referencia con el paso del tiempo hasta el final de la Semana 208;
- El cambio en la concentración FCP comparado con el valor de referencia con el paso del tiempo hasta el final de la Semana 52.

Duración del Estudio

[00951] Los sujetos pueden participar durante un máximo de 216 semanas con 3 periodos de estudio diferentes: hasta 4 semanas en el Periodo de Selección; 208 semanas en el Periodo de Tratamiento Activo de Larga Duración; y 4 semanas en el

Periodo de Seguimiento.

Conclusión del Estudio

[00952] La Conclusión del Estudio se define como ya sea la fecha de la útima Consulta del último sujeto para completar el post-tratamiento de seguimiento, o la fecha de recepción de los últimos datos del último sujeto que se requieren para el análisis primario y/o exploratorio, como se pre-especifica en el protocolo, cualquier que sea la fecha posterior. No existen objetivos o criterios secundarios en este estudio.

Población de Estudio

[00953] *Número de sujetos*: El número de sujetos planeado para reclutar en este estudio tratamiento activo de larga duración se basará en el número de sujetos elegibles quienes ingresan desde los estudios del COMPUESTO (I) conducidos previamente, tal como el estudio del Ejemplo 2, que incluye participación de sujetos de todo el mundo.

[00954] ***Criterio de Inclusión***: Los sujetos deben cumplir los siguientes criterios para ser reclutados en el estudio:

- El sujeto es un hombre o mujer ≥ 18 años al momento de firmar el formulario de consentimiento informado (ICF);
- El sujeto debe entender y firmar voluntariamente un ICF antes de llevar a cabo cualquier estudio relacionado a valoraciones/procedimientos;

- El sujeto está dispuesto y es capaz de seguir el itinerario de Consultas del estudio y otros requisitos de protocolo;
- El sujeto debe haber completado hasta el final de la Semana 12 del estudio del COMPUESTO (I) previo **Y** ya sea:
  - Completado la participación por la última Consulta del estudio tratamiento en la Semana 52 en el Estudio del Ejemplo 2, o en la Semana 12 en otro Estudio del COMPUESTO (I); **O**
  - Cumplir el "criterio de escape prematuro" y ser descontinuado después de la Semana 12 en el Estudio del Ejemplo 2.

[00955] ***Criterios de Exclusión***: La presencia de cualquiera de lo siguiente excluirá a un sujeto del reclutamiento:

- El sujeto experimentó un SAE relacionado con el IP mientras participó en el estudio del COMPUESTO (I) previo;
- El sujeto tiene alguna condición médica seria permanente, anormalidades de laboratorio, o enfermedad siquiátrica que ocurrió mientras participaba en el estudio del COMPUESTO (I) previo;
- El sujeto tiene o tuvo una exacerbación o agravamiento de CD que, en la opinión del Investigador, podría no estar en el mejor interés para el sujeto participar en este estudio de tratamiento activo de larga duración;

- El sujeto ha iniciado con agentes biológicos, tales como bloqueadores TNF-α o antagonistas de integrin;
- El sujeto ha sido diagnosticado con cáncer colorectal o displasia colorectal mientras participa en el estudio del COMPUESTO (I) previo (con la excepción de pólipos colonicos adenomatosos que han sido resecados completamente);
- El sujeto tiene una afección diagnosticada recientemente mientras participa en el estudio del COMPUESTO (I) previo.
- El sujeto está embarazado o amamantando;
- El sujeto ha sido diagnosticado recientemente con abuso de sustancia;
- El sujeto ha desarrollado una hipersensibilidad conocida a oligonucleotides, COMPUESTO (I) o cualquier ingrediente en el IP.

Procedimiento de Disminución de Corticoesteroide

[00956] Los sujetos son elegibles para iniciar la disminución de corticoesteroide comenzando en la Consulta de la Semana 4, a criterio del Investigador, de acuerdo al siguiente itinerario:

- Para dosis de prednisona > 10 mg (o equivalente) dosis diaria, cada semana la dosis diaria se disminuirá en 5 mg hasta que se alcance una dosis de 10 mg/día.

Posteriormente, cada semana la dosis diaria se disminuirá en 2.5 mg hasta la descontinuación.

- Para dosis de prednisona ≤ 10 mg (o equivalente), cada semana la dosis diaria se disminuirá en 2.5 mg hasta la descontinuación.
- Los sujetos que reciben budesonida deberán tener sus dosis diaria disminuida en 3 mg cada 3 semanas.

Descripción de los Tratamientos de Estudio

[00957] *Descripción del Producto(s) en Investigación [Mismo que el Ej. 2]:* El COMPUESTO (I) se proporcionará como tabletas de 40-mg revestidas con película. Se proporcionará el placebo como tabletas que parecen idénticas.

[00958] *Administración e Itinerario del Tratamiento*: Comenzando en la Semana 0 hasta el final de la Semana 12, los sujetos recibirán el tratamiento del COMPUESTO (I) activo a ciegas (160 mg QD o 40 mg QD) como uno de los siguientes grupos de tratamiento numerados (véase FIGURA 4):

1) 160 mg QD continuos durante 12 semanas;
2) 160 mg QD durante 4 semanas, PBO QD durante 4 semanas, 160 mg QD durante 4 semanas;
3) PBO QD durante 4 semanas, 160 mg QD durante 4 semanas, PBO QD durante 4 semanas;
4) 40 mg QD continuos durante 12 semanas;
5) PBO QD durante 4 semanas, 40 mg QD durante 4 semanas,

PBO QD durante 4 semanas.

[00959] Comenzando en la Semana 12 hasta el final de la Semana 208, los sujetos de los grupos de tratamiento numerados en lo anterior continuarán recibiendo el tratamiento del COMPUESTO (I) activo a ciegas durante 196 semanas como sigue:

1) PBO QD alternativo durante 4 semanas con 160 mg QD durante 4 semanas, hasta el final de la Semana 208;
2) PBO QD alternativo durante 4 semanas con 160 mg QD durante 4 semanas, hasta el final de la Semana 208;
3) 160 mg QD alternativo durante 4 semanas con PBO QD durante 4 semanas, hasta el final de la Semana 208;
4) 40 mg QD continuos, hasta el final de la Semana 208;
5) 40 mg QD alternativo durante 4 semanas con PBO QD durante 4 semanas, hasta el final de la Semana 208.

[00960] Los sujetos recibirán 1 envoltorio en burbuja donde es administrado el IP. Se toman cuatro tabletas una vez al día durante el Periodo de Tratamiento Activo de Larga Duración de 208-semanas. Se les dará instrucciones a los sujetos para tomar el IP en la mañana, 30 minutos antes del desayuno, con un vaso de agua, y también se les darán instrucciones para leer la etiqueta para instrucciones de almacenamiento.

[00961] El tratamiento e itinerario de administración se describen en lo siguiente Comenzando en la Tabla 8.

Tabla 8: Itinerario de Dosificación para el Periodo de Tratamiento en el Año 1

Grupo de Tratamiento del Estudio del Ejemplo 2	Periodo de Tratamiento Activo de Larga Duración (Todo el Tratamiento es a Ciegas) (Año 1)													
	Semanas 0-3	Semanas 4-7	Semanas 8-11	Semanas 12-15	Semanas 16-19	Semanas 20-23	Semanas 24-27	Semanas 28-31	Semanas 32-35	Semanas 36-39	Semanas 40-43	Semanas 44-47	Semanas 48-51	Semanas 52-55
Placebo (sin mejora)	160 mg QD	160 mg QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD
COMP(I) 40 mg o 160 mg activo/ inactivo, o 40 mg diarios, o 160 mg QD durante 12 semanas (sin mejora), o PBO (con mejora)	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD
COMP(I) 160 mg activo/ inactivo o 160 mg QD durante 12 semanas (con mejora)	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD
COMP(I) 40 mg diarios (con mejora)	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD
COMP(I) 40 mg activo/ inactivo (con mejora)	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD

Tabla 9: Itinerario de Dosificación para el Periodo de Tratamiento en el Año 2

Grupo de Tratamiento del Estudio del Ejemplo 2	Periodo de Tratamiento Activo de Larga Duración (Todo el Tratamiento es a Ciegas) (Año 2)												
	Semanas 56-59	Semanas 60-63	Semanas 64-67	Semanas 68-71	Semanas 72-75	Semanas 76-79	Semanas 80-83	Semanas 84-87	Semanas 88-91	Semanas 92-95	Semanas 96-99	Semanas 100-103	Semanas 104-107
Placebo (sin mejora)	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD
COMP(I) 40 mg o 160 mg activo/inactivo, o 40 mg diario, o 160 mg QD durante 12 semanas (sin mejora), o PBO (con mejora)	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD
COMP(I) 160 mg activo/inactivo o 160 mg QD durante 12 semanas (con mejora)	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD
COMP(I) 40 mg daily (con mejora)	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD
COMP(I) 40 mg activo/inactivo (con mejora)	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD

Tabla 10: Itinerario de Dosificación durante el Periodo de Tratamiento en el Año 3

Grupo de Tratamiento del Estudio del Ejemplo 2	Periodo de Tratamiento Activo de Larga Duración (Todo el Tratamiento es a Ciegas) (Año 3)												
	Semanas 108-111	Semanas 112-115	Semanas116-119	Semanas 120-123	Semanas 124-127	Semanas 128-131	Semanas 132-135	Semanas 136-139	Semanas 140-143	Semanas 144-147	Semanas 148-151	Semanas 152-155	Semanas 156-
Placebo (sin mejora)	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD
COMP(I) 40 mg o 160 mg activo/ inactivo, o 40 mg diarios, o 160 mg QD durante 12 semanas (sin mejora), o PBO (con mejora)	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD
COMP(I) 160 mg activo/ inactivo o 160 mg QD durante 12 semanas (con mejora)	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD
COMP(I) 40 mg diarios (con mejora)	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD
COMP(I) 40 mg activo/ inactivo (con mejora)	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD

Tabla 11: Itinerario de Dosificación para el Periodo de Tratamiento en el Año 4

Grupo de Tratamiento de Estudio del Ejemplo 2	Periodo de Tratamiento Activo de Larga Duración (Todo el Tratamiento es a Ciegas) (Año 4)												
	Semanas 160-133	Semanas 164-167	Semanas 168-171	Semanas 172-175	Semanas 176-179	Semanas 180-183	Semanas 184-187	Semanas 188-191	Semanas 192-195	Semanas 196-199	Semanas 200-203	Semanas 204-207	Semanas 208-211
Placebo (sin mejora)	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	No IP
COMP(I) 40 mg o 160 mg activo/ inactivo, o 40 mg diarios, o 160 mg QD durante 12 semanas (sin mejora), o PBO (con mejora)	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	No IP
COMP(I) 160 mg activo/ inactivo o 160 mg QD durante 12 semanas (con mejora)	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	PBO QD	160 mg QD	No IP
COMP(I) 40 mg diarios (con mejora)	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	No IP
COMP(I) 40 mg activo/ inactivo (con mejora)	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	PBO QD	40 mg QD	No IP

[00962] El tratamiento descrito en cada recuadro es el tratamiento suministrado en una consulta semanal particular. Por ejemplo, si el sujeto estuvo previamente en placebo (sin mejora) en el estudio del COMPUESTO (I) previo, el sujeto debería recibir el IP en este estudio como:

- COMPUESTO (I) 160 mg QD a ciegas durante un suministro de 4-semanas en la Consulta de la Semana 0;
- COMPUESTO (I) 160 mg QD a ciegas durante un suministro de 4 semanas en la Consulta de la Semana 4;
- PBO QD a ciegas durante un suministro de 4 semanas en la Consulta de la Semana 52;
- COMPUESTO (I) 160 mg QD a ciegas durante un suministro de 4 semanas en la Consulta de la Semana 104;
- PBO QD a ciegas durante un suministro de 4 semanas en la Consulta de la Semana 156; y
- sin IP en la Consulta de la Semana 208.

[00963] *Método de Asignación de Tratamiento*: los sujetos elegibles recibirán el tratamiento del COMPUESTO (I) por intervalos de 4-semanas durante este Estudio de Tratamiento Activo de Larga Duración de 208-semanas como ya sea: 1) cuatro tabletas de 40-mg; 2) una tableta de 40-mg y tres tabletas placebo; o 3) cuatro tabletas placebo.

Medicamentos y Procedimientos Concomitantes

[00964] Los medicamentos concomitantes permitidos durante

el estudio incluyen:

- Aminosalicilatos orales (tal como compuestos de sulfasalazina [SSZ] o ácido 5-aminosalicílico [5-ASA]); o inmunosupresores (tal como AZA, 6-MP, o MTX) pueden iniciarse o cambiarse durante la selección o continuación de un estudio del COMPUESTO (I) previo, siempre que la dosis permanezca estable hsata el final de las primeras 12 semanas de este estudio a partir de la Semana 0 hasta la Semana 12. Después de la Semana 12, los sujetos pueden disminuir la dosis o descontinuar completamente cualquiera de estas medicaciones de CD antecedentes o pueden incrementar la dosis o agregar cualesquiera medicaciones de CD novedosas como se indica clínicamente, excepto para biológicos, a criterio del Investigador.
- Corticoesteroides orales (sin restricción de dosis) pueden iniciarse o cambiarse durante la selección, o continuarse desde un estudio del COMPUESTO (I) previo, siempre que la dosis permanezca estable hasta el final de las primeras 4 semanas de este estudio a partir de la Semana 0 hasta la Semana 4. Después de la Semana 4, los sujetos pueden disminuir la dosis de corticoesteroides como se indica clínicamente, a criterio del Investigador.
- La dosis de los medicamentos concomitantes CD indicados

en lo anterior no se cambiarán de la dosis estable comenzando en la Consulta de Reclutado 2 (Semana 0) hasta el final de la Semana 12. Sin embargo, los corticoesteroides pueden cambiarse comenzando en la Semana 4. Ninguna terapia de CD nueva pueden prescribirse una vez que el sujeto ha sido reclutado en la Consulta 2/Semana 0 en el estudio, hsata la Semana 12.

[00965] Los siguientes medicamentos concomitantes están prohibidos durante el Periodo de Selección y a partir de la Consulta de Reclutado (es decir, Semana 0/Consulta 2) hasta el final de la consulta del tratamiento del estudio (es decir, Semana 208/Consulta 54), o la Consulta ET para sujetos quienes se descontinúan prematuramente durante el estudio:

- El uso de cualesquiera agentes biológicos, incluyendo bloqueadores TNF-α o antagonistas de integrin. Si los agentes biológicos se inician, el sujeto debe descontinuarse del estudio.

[00966] No existen Medicamentos y Procedimientos Concomitantes requeridos en este estudio.

Eventos Adversos

[00967] *Monitoreo, Registro e Informe de Eventos Adversos:* Un evento adverso (AE) es cualquier ocurrencia médica nociva, no intencional, o desafortunada que puede aparecer o agravar

en un sujeto durante el curso de un estudio. Puede ser una enfermedad interpuesta nueva, una enfermedad concomitante agravante, una lesión, o cualquier deterioro concomitante de la salud del sujeto, incluyendo valores de prueba de laboratorio, sin importar etiología. Cualquier agravamiento (es decir, cualquier cambio adverso clínicamente importante en la frecuencia o intensidad de una condición pre-existente) debe considerarse un AE.

[00968] El abuso, retiro, sensibilidad o toxicidad a un producto en investigación deb informarse como un AE.

[00969] Todos los sujetos se monitorearán para AE durante el estudio. Las valoraciones pueden incluir el monitoreo de cualquier o todos de los siguientes parámetros: los sítomas clínicos del sujeto, hallazgos de laboratorio, patológicos, radiológicos o quirúrgicos, hallazgos de examen físico, o hallazgos de otras pruebas y/o procedimientos.

[00970] *Evaluación de Eventos Adversos*: Un Investigador competente evaluará todos los Eventos Adversos en cuanto a:

- Seriedad: Un evento adverso serie (SAE) es cualquier AE que ocurre en cualquier dosis que:
  - Resulta en la muerte;
  - Es potencialmente mortal (es decir, en la opinión del Investigador, el sujeto está en riesgo inmediato de muerte desde el AE);
  - Requiere hospitalización del paciente o

prolongación de hospitalización existente (hospitalización se define como una admisión del paciente, sin importar la duración de la estadía);

- Resulta en discapacidad/incapacidad persistente o significante (una disrupción sustancial de la capacidad del sujeto para llevar a cabo las funciones vitales normales);
- Resulta en anomalía congénita/defecto genético;
- Constituya un evento médico importante.

[00971] Eventos médicos importantes se definen como aquellas ocurrencias que no pueden ser amenazas para la vida inmediatamente o resultar en muerte, hospitalización, o discapacidad, pero pueden perjudicar al sujeto o requiere intervención médica o quirúrgica para evitar una de las otras consecuencias listadas en lo anterior. Debe ejercerse buen juicio médico y científico al decidir si tal AE debe considerarse serio.

[00972] Los eventos **no considerados** ser SAE son hospitalizaciones para:

- Un procedimiento estándar para administración de terapia de protocolo. Sin embargo, la hospitalización u hospitalización a largo plazo por una complicación de la administración de la terapia se informará como un SAE.
- Tratamiento de rutina o monitoreo de la indicación

estudiada no asociada con ninguna deterioración en la condición.

- Un procedimiento para investigaciones relacionadas a protocolo/enfermedad (*por ejemplo*, cirugía, escaneos, endoscopia, muestreo para pruebas de laboratorio, muestreo de médula espinal). Sin embargo, la hospitalización o hospitalización a largo plazo por una complicación de tales procedimientos sigue siendo un SAE reportable.
- La hospitalización o prolongación de hospitalización por razones técnicas, prácticas, o sociales, en ausencia de un AE.
- Un procedimiento que se planea (es decir, planeado antes de comenzar el tratamiento en el estudio); debe documentarse en el documento fuente y el eCRF. La hospitalización u hospitalización a largo plazo por una complicación sigue siendo un SAE reportable.
- Un tratamiento optativo de o un procedimiento optativo para una condición pre-existente, no relacionada a la indicación estudiada que no ha empeorado desde el valor de referencia.
- Tratamiento ambulatorio de emergencia u observación que no resulta en la admisión, a menos que cumpla con otros criterios de seriedad anteriores.

Ejemplo 4: Estudio Multicéntrico, de Etiqueta Abierta Para Explorar Los Efectos Farmacodinámicos Del COMPUESTO (I) En Sujetos Con Enfermedad de Crohn Activa

Objetivos del Estudio

[00973] El objetivo principal del estudio es explorar los mecanismos de acción del COMPUESTO (I) 160 mg una vez al día (QD) en sujetos con Enfermedad de Crohn Activa (CD).

[00974] Los objetivos secundarios son:

- Explorar el efecto del COMPUESTO (I) 160 mg QD en citocinas inflamatorias, y expresión de gen en la mucosa intestinal
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad del COMPUESTO (I) 160 mg QD en sujetos con CD activa

[00975] Los objetivos explicatorios son:

- Explorar el efecto del COMPUESTO (I) 160 mg QD sobre la actividad clínica en sujetos con CD activa
- Explorar el efecto del COMPUESTO (I) 160 mg QD sobre las consecuencias endoscópicas en sujetos con CD activa
- Explorar el efecto del COMPUESTO (I) 160 mg QD sobre la expresión de biomarcadores inmunes sobre células mononucleares circulantes
- Explorar la asociación de marcadores farmacodinámicos (PD) con consecuencias clínicas y endoscópicas en sujetos con CD activa recibiendo el COMPUESTO (I) 160 mg QD. Explorar el efecto del COMPUESTO (I) 160 mg QD sobre

biomarcadores de inflamación intestinal y daño de tejido tal como alta sensibilidad a proteína C-reactiva (hsCRP), regenerar 3-alfa islet-derivado (Reg-3α), y calprotectin fecal (FCP), en sujetos con CD activa

5

Criterios de Valoración del Estudio

[00976] Los Criterios de Valoración del Estudio se listan en la Tabla 12.

Tabla 12 Criterios de Valoración del Estudio

Criterio de Valoración	Nombre	Descripción	Margen de Tiempo
Primario	PD	Cambio del valor de referencia de la expresión SMAD7 en la mucosa intestinal en la Semana 12, de las muestras de biopsia tomadas durante la ileocolonoscopia	Semana 12
Secundario	PD	Cambio del valor de referencia en la expresión de ARN mensajero (mARN) de citocinas inflamatorias tal como, pero no limitado a, interleucina (IL)-10, IL-25, chemocina (C-C motif) ligando 20 (CCL20) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) en la mucosa intestinal en la Semana 12, de las muestras de biopsia durante ileocolonoscopia	Semana 12
	Seguridad	La evaluación de seguridad y tolerabilidad del COMPUESTO (I), examinadas por el tipo, frecuencia y severidad de Eventos Adversos, y su relación con el Producto en Investigación (IP), descontinuación debido a Eventos Adversos, y cambios clínicamente significantes en electrocardiogramas (ECGs), signos vitales, y/o hallazgos de laboratorio	Hasta el final de la Semana 52 y 4 semanas después de la dosis
Exploratorio	Eficacia	La proporción de sujetos que logran la remisión clínica, definida como un Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) puntuación < 150, en la Semanas 4, 8, y 12	Semanas 4, 8, 12
	Eficacia	La proporción de sujetos que logran una respuesta clínica, definida como una disminución del valor de referencia de ∃ 100 puntos en la puntuación CDAI, en la Semanas 4, 8, y 12	Semanas 4, 8, 12
	Eficacia	Cambio del valor de referencia en la puntuación CDAI en la Semanas 4, 8, y 12	Semanas 4, 8, 12
	Eficacia	Cambio del valor de referencia en las consecuencias reportadas del paciente de dos puntos (PRO-2) puntuación en la Semanas 4, 8, y 12	Semanas 4, 8, 12
	Eficacia	Cambio del valor de referencia en el Índice Harvey-Bradshaw (HBI) puntuación hasta el final de la Semana 52 y 4 semanas después de la dosis	Hasta el final de la Semana 52 y 4 semanas después de

			la dosis
	Eficacia	Cambio del valor de referencia en la Puntuación Endoscópica Simple para la Enfermedad de Crohn (SES-CD) en la Semana 12	Semana 12
	PD	Cambio del valor de referencia en porcentajes de células mononucleares circulantes que expresan los marcadores tal como, pero no limitado a, IL-17A, Foxp3 y CCR9 en la Semanas 4, 8, y 12, como se mide por el flijo citométrico	Semanas 4, 8, 12
	PD	Cambio del valor de referencia en alta sensibilidad a la proteciona C-reactiva (hsCRP) en la Semanas 4, 8, 12, 24, 52 y 4 semanas después de la dosis	Semanas 4, 8, 12, 24, 52 y 4 semanas después de la dosis
	PD	Cambio del valor de referencia en calprotectin fecal (FCP) en la Semanas 4, 8, 12, 24, 52 y 4 semanas después de la dosis	Semanas 4, 8, 12, 24, 52 y 4 semanas después de la dosis
	PD	Cambio del valor de referencia en biomarcadores de suero tal como, pero no limitado a, regeneración de 3-alfa islet-derivada (Reg-3a) y CCL20, en la Semanas 4, 8, 12, 24, 52 y 4 semanas después de la dosis	Semanas 4, 8, 12, 24, 52 y 4 semanas después de la dosis
	PD	Cambio del valor de referencia en microbioma de feces y mucosa instestinal en la Semana 12	Semana 12
	PD / Eficacia	La correlación entre biomarcadores y consecuencias endoscópicas hasta el final de la Semana 12, y consecuencias clínicas en la Semanas 4, 8, 12, 52 y 4 semanas después de la dosis	Semanas 4, 8, 12, 24, 52 y 4 semanas después de la dosis

Diseño del Estudio

[00977] Un diagrama esquemático que ilustra el diseño del estudio se muestra en la FIGURA 5.

[00978] Este es un estudio muticéntrico de etiqueta abierta para explorar el efecto del COMPUESTO (I) oral sobre consecuencias PD durante 12 semanas en sujetos con CD activa, definido como que tiene un Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) puntuación ≥220 y ≤450 y una

Puntuación Endoscópica Simple para la Enfermedad de Crohn (SES-CD) ≥ 7 (o SES-CD ≥4 si el sujeto tiene ileitis solamente).

[00979] Lo sujetos se seleccionarán para proporcionar 16 sujetos reclutados quienes completan 12 semanas del tratamiento del COMPUESTO (I) 160 mg QD como terapia de etiqueta abierta. Sujetos quienes descontinúan el estudio antes de la Consulta de la Semana 12 se reemplazarán.

[00980] Los sujetos elegibles se reclutarán e ingresarán en el Periodo de Tratamiento en la Consulta Inicial (Semana 0/Consulta 2), y se asignarán para recibir el IP como COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 12 semanas.

[00981] Este estudio también ofrece sujetos con la opción para continuar con el tratamiento de mantenimiento a criterio del Investigador, Comenzando con no alterar el IP durante 4 semanas, seguido por COMPUESTO (I) 160 mg QD durante 4 semanas, hasta la Semana 52 durante el Periodo de Mantenimiento.

[00982] El estudio consistirá de 4 periodos:

- Periodo de Selección - hasta 4 semanas
- Periodo de Inducción - 12 semanas (Semana 0 a Semana 12)
- Periodo de Mantenimiento - 40 semanas (Semana 12 a Semana 52)
- Periodo de Seguimiento - 4 semanas (es decir, sin tomar IP)

[00983] Los sujetos quienes descontinúan prematuramente el tratamiento de este estudio antes de la Semana 52 tendrán una Consulta de Finalización Prematura y también ingresará al Periodo de Seguimiento de 4 semanas.

[00984] El número de sujetos con posición previa a los bloqueadores TNF-α se dirige a ser aproximadamente 40% (es decir, aproximadamente 6 sujetos).

Duración del Estudio

[00985] La Duración General del Estudio será hasta 60 semanas con 4 periodos diferentes: hasta 4 semanas en el Periodo de Selección; 12 semanas en el Periodo de Inducción; 40 semanas en el Periodo de Mantenimiento; y 4 semanas en el Periodo de Seguimiento.

Población de Estudio

[00986] ***Número de sujetos***: Aproximadamente 16 sujetos con CD activa quienes completaron 12 semanas de tratamiento se reclutarán de Europa.

[00987] **Criterio de Inclusión**: Los sujetos deben satisfacer los siguientes criterios para ser seleccionado y reclutados en el estudio:

- El sujeto es un hombre o mujer ≥18 años de edad al momento de firmar el formulario de consentimiento informado (ICF).

- El sujeto debe entender y firmar voluntariamente un ICF antes de que se lleve a cabo cualquier estudio-relacionado a valoraciones/procedimientos.
- El sujeto está dispuesto y es capaz de seguir el itinerario de Consultas del estudio y otros requisitos de protocolo;
- El sujeto debe tener un diagnóstico de CD con una duración de al menos 3 meses antes de la Consulta de Selección 1;
- El sujeto debe tener un diagnóstico de ileitis, ileocolitis o colitis, como se determina por modalidad endoscópica, radiográfica o cualquier otro procesamiento de imágenes (*por ejemplo*, procesamiento de imágenes por resonancia magnética [MRI], termografía computarizada [CT] escaneo);
- El sujeto debe tener enfermedad CD activa, definida como una puntuación CDAI ≥ 220 y ≤ 450 en la selección;
- El sujeto debe tener un SES-CD ≥ 7 en la selección; sujetos con ileitis sólo deben tener un SES-CD ≥ 4 en la selección.
- El sujeto debe haber salido mal o experimentado intolerancia a al menos uno de lo siguiente: aminosalicilatos; budesonida; corticoesteroides sistémicos; inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP], o metotrexat [MTX]); o

bloqueadores TNF-α (por ejemplo, infliximab o adalimumab).

- El sujeto debe cumplir los siguientes criterios de laboratorio:
- (Se permite repetir una prueba de laboratorio durante el Periodo de Selección después de consultar con el monitor médico.)
- Conteo de Leucocito (WBC) ≥ 3000/mm3 (≥3.0 x 109/L)
- Conteo de plaqueta ≥ 100,000/mm3 (≥ 100 x 109/L)
- Creatinina en suero ≤ 1.5 mg/dL (≤ 132.6 µmol/L)
- Aspartato aminotransferasa (AST)/suero glutámico oxaloacético transaminasa (SGOT), alanina aminotransferasa (ALT)/suero glutámico pirúvico transaminasa (SGPT) ≤ 2.5 x límite superior de (ULN normal)
- Bilirrubina total ≤ 2 mg/dL (34 µmol/L), a menos que el sujeto tenga un diagnóstico conformidad de la enfermedad de Gilbert
- Hemoglobina ≥ 8 g/dL (≥ 4.98 mmol/L)
- Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT) ≤ 1.5 x ULN

[00988] ***Criterios de Exclusión***: La presencia de cualquier de lo siguiente excluirá al sujeto de la selección y reclutamiento:

- El sujeto tiene intervención de la CD del tracto

gastrointestinal superior.

- El sujeto tiene un diagnóstico de UC, colitis indeterminada, colitis isquémica, colitis microscópica, colitis por radiación o colitis asociada a enfermedad diverticular.
- El sujeto tiene manifestaciones locales de la CD tal como estrechez, abscesos, síndrome de intestino corto u otras complicaciones de enfermedad para las cuales podría indicarse cirugía o podría confundirse la evaluación de eficacia.
- El sujeto tuvo una resección intestinal resection en el plazo de 6 meses o cualquier cirugía intra-abdominal en el plazo de 3 meses antes de la Consulta de Selección 1.
- El Sujeto tiene una ileostomía o una colostomia.
- El sujeto tuvo tratamiento previo con ácido micofenólico, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, talidomida o aferesis (*por ejemplo,* Adacolumn®) en el plazo de 8 semanas antes de la Consulta de Selección 1.
- El sujeto ha recibido corticoesteroides intravenosos (IV) en el plazo de 2 semanas antes de la Consulta de Selección 1.
- El sujeto ha iniciado, descontinuado o cambiado la dosis de aminosalicilatos orales en el plazo de 2 semanas antes de la Consulta de Selección 1.
- El sujeto ha iniciado, cambiado o descontinuado la dosis

permitida de corticoesteroides orales (prednisona ≤ 20 mg/día o equivalente, budesonida ≤ 9 mg/día) en el plazo de 3 semanas antes de la Consulta de Selección 1.

- El sujeto ha iniciado inmunosupresores (*por ejemplo,* AZA, 6-MP, or MTX) en el plazo de 12 semanas antes de la Consulta de Selección 1.
- El sujeto ha descontinuado o cambiado la dosis permitida de inmunosupresores (por ejemplo, AZA, 6-MP, o MTX) en el plazo de 8 semanas antes de la Consulta de Selección 1.
- El sujeto ha recibido tratamientos GI tópicos, tal como, ácido 5-aminosalicíco (5-ASA) o enemas o supositorios de corticoesteroide en el plazo de 2 semanas antes de la Consulta de Selección 1.
- El sujeto ha recibido colestiramina en el plazo de 3 semanas antes de la Consulta de Selección 1.
- El sujeto ha recibido antibióticos para el tratamiento de CD en el plazo de 3 semanas antes de la Consulta de Selección 1.
- El sujeto tuvo tratamiento previo con más de 2 bloqueadores TNF-α (por ejemplo, infliximab o adalimumab).
- El sujeto tuvo tratamiento con un bloqueador TNF-α en el plazo de 8 semanas antes de la Consulta de Selección 1.
- El sujeto tuvo tratamiento previo con cualesquiera

antagonistas de integrin (por ejemplo, natalizumab o vedolizumab).

- El sujeto ha recibido nutrición parenteral total (TPN) en el plazo de 4 semanas antes de la Consulta de Selección 1.
- El sujeto es positivo en heces para cualquier patógeno entérico o toxina *Clostridium difficile* (*C difficile*) en la Consulta de Selección 1.
- El sujeto tiene una historia de cualquier trastorno o enfermedad neurológico, renal, hepático, gastrointestinal, pulmonar, metabólico, cardiovascular, siquiátrico, endócrino, hematológico, clínicamente importante, o cualquier otra condición médica que, en opinión del Investigador, podría evitar al sujeto participar en el estudio.
- El sujeto tiene cualquier condición, incluyendo la presencia de anormalidades de laboratorio, las cuales podrían poner al sujeto en riesgo innecesario si fuera a participar en el estudio o podría confundir la capacidad para interpretar los datos del estudio.
- El sujeto está embarazado o amamantando.
- El sujeto tine una historia de cualquiera de las siguientes condiciones cardiacas en el plazo de 6 meses antes de la Consulta de Selección 1 y en cualquier momento durante el Periodo de Selección, hasta el final

de la primer dosis del IP: infarto del miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, fibrilación atrial de reciente comienzo, reciente comienzo aleteo auricular, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, insuficiencia cardiaca, cirugía cardiaca, cateterización cardiaca intervencional (con o sin una colocación de stent), procedimiento de electrofisiología intervencional, o presencia de desfibrilador implantado.

- El sujeto tiene una corriente activo conocida o historia de infecciones bacteriales, virales, fúngicas, micobacteriales u otras recurrentes (incluyendo pero no limitado a tuberculosis y enfermedad micobacterial atípica y herpes zoster), virus de inmunodeficiencia humana (HIV), o cualquier episodio mayor de infección que requiera hospitalización o tratamiento con antibióticos IV u orales en el plazo de 4 semanas antes de la Consulta de Selección 1 y en cualquier momento durante el Periodo de Selección, hasta el final de la primera dosis de IP.
- El sujeto tiene una historia de inmunodeficiencia congénita o adquirida (por ejemplo, enfermedad de inmunodeficiencia variable común).
- El sujeto tiene una historia de cáncer colorectal o displasia colorectal.

- El sujeto tiene una historia de afección, excepto para:
  - Célula basal tratada (es decir, curada) o célula epidermoide in situ de carcinoma de piel
  - Neoplasia o carcinoma intraepitelial cervical tratado (es decir, curado) in situ del cervix sin evidencia de recurrencia en el plazo de los 5 años previos
- El sujeto ha recibido cualquier fármaco o dispositivo en fase de investigación en un plazo de 1 mes previo a la Consulta de Selección 1.
- El sujeto tiene una historia de abuso de alcohol, fármacos, o químicos en el plazo de 6 meses antes a la Consulta de Selección 1.
- El sujeto tiene una hipersensibilidad conocida a oligonucleótidos o cualquier ingrediente en el IP;
- El sujeto ha recibido tratamiento previo con el COMPUESTO (I), o participó en un estudio clínico que involucra el COMPUESTO (I).

Biomarcadores

[00989] Se analizará la alta sensibilidad a la proteína C-reactiva en muestras sanguíneas. Se examinará la calprotectin fecal en las muestras fecales. El itinerario y frecuencia de estas recopilaciones se presentan, *por ejemplo*, en la FIGURA 5 (indicada por "B" en círculos abiertos).

Descripción de los Tratamientos de Estudio

[00990] *Descripción del Producto(s) en Investigación*: El COMPUESTO (I) se proporcionará como tabletas de 40-mg revestidas con película.

[00991] *Administración e Itinerario del Tratamiento*: Los sujetos recibirán 1 botella donde se administra en IP. Se tomarán cuatro tabletas por los sujetos QD durante el Periodo de Inducción de 12 semanas y QD en los meses cuando el IP se toma durante el Periodo de Mantenimiento de 40 semandas. Es decir, los sujetos tomarán el IP como cuatro tabletas de 40-mg para dosificar 160 mg QD. Todo el IP se proporcionará como tratamiento de etiqueta abierto durante el estudio completo. Se les darán instrucciones a los sujetos para tomar el IP en la mañana, 30 minutos antes del desayuno, con un vaso de agua, y también se les darán instrucciones para leer la etiqueta para instrucciones de almacenamiento. El tratamiento e itinerario de administración se describen en lo siguiente en la Tabla 13.

Tabla 13 Itinerario de Dosificación para el Grupo de Tratamiento de los Periodos de Tratamiento.

	Periodo de Inducción			Periodo de Mantenimiento						
	Semanas 0-3	Semanas 4-7	Semanas 8-11	Semanas 12-15	Semanas 16-23	Semanas 24-31	Semanas 32-40	Semanas 40-47	Semanas48-51	Semanas 52-55
COMP(I) 160 mg QD	160 mg QD	160 mg QD	160 mg QD	No IP	160 mg QD	No IP	160 mg QD	No IP	160 mg QD	No IP

Procedimientos de Medicación Concomitante

[00992] Los siguientes medicamentos concomitantes están permitidos durante el estudio:

- Aminosalicilatos orales (sulfasalazina [SSZ] o compuestos 5-ASA) están permitidos durante el estudio, siempre que la dosis haya sido estable durante al menos 2 semanas antes de la Consulta de Selección 1.
  - La dosis de aminosalicilatos orales debe permanecer estable hasta el final de la Semana 12, y deberá permanecer estable hasta el final de la Consulta de Finalización Prematura si la finalización prematura ocurre antes de Semana 12.
  - Si los aminosalicilatos orales han sido descontinuados recientemente, el tratamiento debe haberse detenido al menos 2 semanas antes de la Consulta de Selección 1.
  - La dosis de aminosalicilatos orales puede cambiarse (es decir, reducirse, detenerse o incrementarse),

como se indica clínicamente, a criterio del Investigador después de la Semana 12.

- Los corticoesteroides orales se dejan durante el Periodo de Inducción, siempre que la dosis (prednisona < 20 mg/día o equivalente, budesonida < 9 mg/día) haya sido estable durante 3 semanas antes de la Consulta de la Selección 1.
    - La dosis de corticoesteroides orales debe permanecer estable hasta el final de la Semana 12, y deberá permanecer estable hasta la Consulta de Finalización Prematura si la finalización prematura ocurre antes de la Semana 12.
    - Si los corticoesteroides orales se descontinuaron recientemente, el tratamiento debe haberse detenido al menos 3 semanas antes de la Consulta de la Selección 1.
- La dosis de corticoesteroides orales puede cambiarse (es decir, ahusarse, detenerse o incrementarse), como se indica clínicamente, al criterio del Investigador después de la Semana 12. Los inmunosupresores, tales como AZA, 6-MP o MTX se dejan durante el estudio, siempre que el tratamiento se haya iniciado > 12 semanas antes de la Consulta de la Selección 1.
    - La dosis de inmunosupresores debe ser a una dosis estable durante > 8 semanas antes de

la Consulta de la Selección 1 y debe permanecer estable hasta el final de la Semana 12, y deberá permanecer estable hasta la Consulta de Finalización Prematura si la finalización prematura ocurre antes de la Semana 12.

- Si los inmunosupresores se descontinuaron recientemente, el tratamiento debe haberse detenido al menos 8 semanas antes de la Consulta de la Selección 1.

- La dosis de inmunosupresores puede cambiarse (es decir, ahusarse, detenerse o incrementarse), como se indica clínicamente, a criterio del Investigador después de la Semana 12.
- Nota: La dosis de medicamentos concomitantes observados en lo anterior no pueden cambiarse a partir de la dosis del valor de referencia hasta el final de la Semana 12 durante el estudio. Ninguna terapia de CD nueva puede preescribirse una vez que el sujeto ha sido registrado en el estudio hasta el final de la Semana 12.

[00993] Se prohíben los siguientes medicamentos concomitantes:

- Los usos de cualquiera de los agentes biológicos, incluyendo bloqueadores TNF-α en el plazo de 8 semanas antes de la Consulta de la Selección 1 y a través de la

duración completa del estudio.

- El uso de ácido micofenólico, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, talidomida o aferesis (por ejemplo,, Adacolumn) en el plazo de 8 semanas antes de la Consulta de la Selección 1 y hasta el final de la Semana 12 del estudio.
- El uso de tratamiento tópico con 5-ASA o enemas o supositorios de corticoesteroide en el plazo de 2 semanas antes de la Consulta de la Selección 1 y hasta el final de la Semana 12 del estudio.
- El uso de corticoesteroides IV en el plazo de 2 semanas antes de la Consulta de la Selección 1 y hasta el final de la Semana 12 del estudio.
- La administración de TPN en el plazo de 4 semanas antes de la Consulta de la Selección 1 y hasta el final de la Semana 12 del estudio.
- El uso crónico de los fármacos antiinflamatorios no esteroidales (NSAIDs) hasta la duración completa del estudio. Sin embargo, se permite la aspirina de baja dosis para profilaxis cardiovascular.
- El uso de la terapia de antibiótico para el tratamiento of CD en el plazo de 3 semanas antes de la Consulta de la Selección 1 y hasta el final de la Semana 12 del estudio.
- El uso de colestiramina en el plazo de 3 semanas antes

de la Consulta de la Selección 1 y hasta el final de la Semana 12 del estudio.

Eventos Adversos

[00994] Eventos Adversos se definen y reportan como se describe en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5: Estudio Multicéntrico, Abierto al Público para Explorar la Eficacia y Seguridad del COMPUESTO (I) en Sujetos con Colitis Ulcerativa Activa

Objetivos del Estudio

[00995] El objetivo principal del estudio es explorar el efecto del COMPUESTO (I) en la actividad clínica, como se mide por la MMS en sujetos con UC activa.

[00996] Los objetivos secundarios son:

- Explorar el efecto del COMPUESTO (I) en resultado endoscópico, como se mide por la Subpuntuación endoscópica Mayo, en sujetos con UC activa
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad del COMPUESTO (I) en sujetos con UC activa

[00997] Los objetivos exploratorios son:

- Evaluar el cambio en biomarcadores tales como hsCRP y FCP en respuesta al COMPUESTO (I) en sujetos con UC activa

- Explorar los efectos del COMPUESTO (I) en puntuaciones histológicas en biopsias de mucosa intestinal de los sujetos con UC activa
- Explorar los efectos PD del COMPUESTO (I) en la expresión del gen en la mucosa intestinal en sujetos con UC activa
- Explorar la asociación de los parámetros PD con la eficacia del COMPUESTO (I) en sujetos con UC activa
- Para medir la exposición sistémica of COMPUESTO (I) en sujetos con UC activa

Criterios Principales del Estudio

[00998] Los Criterios Principales del Estudio se listan en la Tabla 14.

Tabla 14 Criterios Principales del Estudio

Criterio de valoración	Nombre	Descripción	Marco de Tiempo
Primario	Eficacia	La proporción de sujetos que logran la remisión clínica en la MMS, definida como una MMS de ≤ 2, sin subpuntuación individual > 1	Semana 8
Secundario	Eficacia	La proporción de sujetos que logran una MMS de ≤ 2, con subpuntuación de sangrado rectal de 0 y subpuntuación de frecuencia de heces y Subpuntuación endoscópica Mayo ≤ 1	Semana 8
	Eficacia	La proporción de sujetos que logran una Subpuntuación endoscópica Mayo ≤ 1	Semana 8

Criterio de valoración	**Nombre**	**Descripción**	**Marco de Tiempo**
	Eficacia	La proporción de sujetos que logran una Subpuntuación endoscópica Mayo por segmento individual (recto, sigmoide, colon descendente, colon transversal, colon ascendente/ciego) ≤ 1	Semana 8
	Eficacia	La proporción de sujetos que logran respuesta clínica en la MMS, definida como una disminución del valor de referencia de al menos 2 puntos y al menos 25%, junto con una reducción en la RBS de al menos 1 punto o una RBS absoluta ≤ 1	Semana 8
	Eficacia	La proporción de sujetos que logra respuesta endoscópica, definida como una disminución del valor de referencia de al menos 1 punto en la subpuntuación endoscópica Mayo	Semana 8
	Eficacia	La proporción de sujetos que logran la remisión clínica en la TMS, definida como una TMS de ≤ 2, sin subpuntuación individual > 1	Semana 8
	Eficacia	La proporción de sujetos que logran respuesta clínica en la TMS, definida como una disminución del valor de referencia en la TMS of al menos 3 puntos y al menos 30%, junto con una reducción en la RBS de al menos 1 ´punto o una RBS absoluta de ≤ 1	Semana 8
	Safety	La evaluación de seguridad y tolerabilidad del COMPUESTO (I), evaluado por el tipo, frecuencia y severidad of Eventos Adversos, y su relación con el IP, descontinuación debido a Eventos Adversos, y cambios clínicamente significantes en signos vitales, ECGs, y/o hallazgos de laboratorio	Hasta el final de la Semana 52
Exploratorio	Eficacia	La proporción de sujetos que logra remisión endoscópica, definida como una Subpuntuación endoscópica Mayo de 0	Semana 8 Semana 32
	Eficacia	La proporción de sujetos que logran remisión endoscópica por segmento (recto, sigmoide, colon descendente, colon transversal, colon ascendente/ciego), definida como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0	Semana 8 Semana 32
	Eficacia	La proporción de sujetos que logra remisión clínica en la PMS, definida como una PMS de ≤ 2, sin subpuntuación individual > 1	Semana 8
	Eficacia	La proporción de sujetos que logran respuesta clínica en la PMS, definida como una disminución del valor de referencia en la PMS al menos 2 puntos y al menos 25%, junto con una reducción en la RBS de al menos 1 punto o una RBS absoluta de ≤ 1 punto	Semana 8

Criterio de valoración	Nombre	Descripción	Marco de Tiempo
	Eficacia	La proporción de sujetos quienes logran remisión clínica libre de corticoesteroide en la PMS, entre los sujetos que reciben corticoesteroides orales a valor de referencia	Semana 52
	Eficacia	La proporción de sujetos quienes están libre de corticoesteroide, entre los sujetos que reciben corticoesteroide oral a valor de referencia	Semana 52
	Eficacia	La proporción de sujetos que logran una RBS ≤ 1	Semana 8
	Eficacia	La proporción de sujetos que están en remisión clínica por la PMS en cada punto de tiempo	Hasta el final de la Semana 52
	Eficacia	La proporción de sujetos que están en respuesta clínica por la PMS en cada punto de tiempo	Hasta el final de la Semana 52
	Eficacia	El cambio del valor de referencia en MMS	Semana 8 Semana 32
	Eficacia	El cambio del valor de referencia en TMS	Semana 8 Semana 32
	Eficacia	El cambio del valor de referencia en Subpuntuación endoscópica Mayo	Semana 8 Semana 32
	Eficacia	La proporción de sujetos que logran una MMS de ≤ 2, con RBS de 0 y frecuencia de las heces y subpuntuación de endoscopía ≤ 1	Semana 32
	Eficacia	La proporción de sujetos que logran respuesta clínica en la MMS	Semana 32
Exploratorio	Eficacia	La proporción de sujetos que logran la remisión clínica en la TMS	Semana 32
	Eficacia	La proporción de sujetos que logran respuesta clínica en la TMS	Semana 32
	Eficacia	El cambio del valor de referencia en PMS en cada punto de tiempo	Hasta el final de la Semana 52
	Eficacia	El cambio del valor de referencia en puntuaciones histológicas de la mucosa intestinal	Semana 8 Semana 32
	Biomarcadores	El cambio del valor de referencia en hsCRP en cada punto de tiempo	Hasta el final de la Semana 52
	Biomarcadores	El cambio del valor de referencia en FCP en cada punto de tiempo	Hasta el final de la Semana 52
	Farmacodinámico	El cambio del valor de referencia en la expresión de gen de los marcadores PD tales como, pero no limitados a, TNF-α, IL-5, IL-13, y IL-17 en mucosa intestinal	Semana 8 Semana 32
	Farmacocinéticos	La concentración de plasma del COMPUESTO (I)	Semana 4 Semana 12

ECG = electrocardiograma; FCP = calprotectina fecal; hsCRP =

proteína reactiva C de alta sensibilidad; IL = interleucina; IP = Producto en Investigación; MMS = puntuación Mayo modificada; PD = Farmacodinámico; PMS = puntuación Mayo parcial; RBS = subpuntuación de sangrado rectal; TMS = total Mayo puntuación; TNF- α = tumor necrosis factor α.

Diseño del Estudio

[00999] Un diagrama esquemático que ilustra el diseño del estudio se muestra en FIGURE 6.

[001000] Este es un Estudio Multicéntrico, abierto al público para explorar la eficacia y seguridad de COMPUESTO (I) oral en sujetos con UC activa, definida como una MMS ≥ 4 y ≤ 9 y a Subpuntuación endoscópica Mayo ≥ 2.

[001001] Aproximadamente 40 sujetos se reclutarán para recibir el COMPUESTO (I) oral 160 mg, abierto al público para duración de 52 semanas de tratamiento. Reclutamiento de sujetos con exposición previa a bloqueadores TNF-α se limitarán a aproximadamente 15 sujetos. El número de sujetos con colitis extensiva se dirige a comprender aproximadamente 50% del total de la Población de Estudio.

[001002] Los sujetos elegibles tendrán la Consulta Inicial (Semana 0/ Consulta 2) y reciben los siguientes tratamientos:

- Fase de Inducción - COMPUESTO (I) 160 mg una vez al día (QD) durante 8 semanas;
- Fase de Extensión - COMPUESTO (I) 160 mg en un programa

de dosis alterna por unas 44 semanas adicionales. El programa de dosis alterno comprende seis periodos de 4-semanas del COMPUESTO (I) 160 mg QD, los tratamientos que se alteran con cuatro periodos de 4-semanas sin tratamiento con el COMPUESTO (I). Véase, *por ejemplo*, Tabla 15. Sujetos quienes no logran al menos a 20% de disminución en PMS del valor de referencia en la Semana 12 se descontinuaran del estudio.

[001003] Basado en la seguridad continua y las valoraciones de la Eficacia realizadas durante el estudio, el estudio puede continuar con el COMPUESTO (I) 160 mg de dosis QD, una dosis QD del COMPUESTO (I) hasta 320 mg puede agregarse, o el estudio puede terminarse.

[001004] Si el COMPUESTO (I) 160 mg de grupo de dosis QD se descontinúa y un nuevo grupo de dosis se agrega, unos 40 sujetos adicionales se reclutarán en el nuevo grupo de dosis. Los sujetos reclutados subsecuentes a la decisión para el ajuste de la dosis del COMPUESTO (I), recibirán los siguientes tratamientos:

- Fase de Inducción – COMPUESTO (I), hasta 320 mg QD, durante 8 semanas;
- Fase de Extensión- COMPUESTO (I), hasta 320 mg QD en un programa de dosis alterno durante unas 44 semanas adicionales. El programa de dosis alterno comprende seis periodos de 4-semanas del COMPUESTO (I) hasta 320 mg QD

tratamientos que se alternan con periodos de 4 semanas sin Tratamiento con el COMPUESTO (I). Véase, *por ejemplo,* Tabla 16. Sujetos quienes no logran al menos a 20% de reducción en la PMS del valor de referencia en la Semana 12 se descontinuaran del estudio.

[001005] Los sujetos reclutados activamente no se afectarán por el ajuste de la dosis.

[001006] Los sujetos que reciben corticoesteroides a valor de referencia comenzarán a disminuir su corticoesteroides en la Semana 8 (al final de la Fase de Inducción) si logran respuesta clínica, definida como una disminución del valor de referencia de al menos 2 puntos y al menos 25%, junto con una reducción en la RBS de al menos 1 punto o una RBS absoluta ≤ 1 en la MMS. La subpuntuación de endoscopía evaluada por el Investigador se utilizarán para el cálculo de la Semana 8 MMS.

[001007] El estudio consistirá de 4 fases:

- Fase de Selección– hasta 4 semanas
- Fase de Inducción – 8 semanas
- Fase de Extensión – 44 semanas
- Fase de Seguimiento Observacional – 4 semanas

[001008] Los sujetos quienes completan la Fase de Extensión, y aquellos sujetos quienes se discontinúan prematuramente del estudio por cualquier razón, ingresarán en la Fase de Seguimiento observacional de post-tratamiento, el periodo de

4 semanas después de la última dosis de IP.

Duración del Estudio

[001009] La duración del estudio completo será hasta 60 semanas, con diferentes fases como sigue: hasta 4 semanas en la fase de Selección; 8 semanas en la Fase de Inducción; 44 semanas en la Fase de Extensión, y 4 semanas en la Fase de Seguimiento Observacional de post-tratamiento.

Farmacocinéticos

[001010] Un subestudio PK esparcido e intensivo se ha incorporado en el estudio para monitorear la exposición sistemática del COMPUESTO (I).

[001011]

El muestreo de PK es obligatorio para todos los sujetos que no participan en el subestudio de PK intensivo opcional. El muestreo intensivo opcional de PK se realizará en un subconjunto de aproximadamente 5 sujetos.

[001012] La extracción sanguínea de los *Farmacocinéticos*: Para todos los sujetos quienes no participan en el subestudio PK intensivo opcional, 3 extracciones sanguíneas se obtendrán para el muestreo PK escaso en la Semana 4 y Semana 12, para un total de 6 especímenes de sangre a partir de un sujeto. Las extracciones de sangre ocurrirán en 3 etapas: 1) predosis (al menos > 23 horas después de la dosis previa); 2) 1 a 6

horas postdosis; y 3) 6 a 12 horas postdosis.

[001013] *Extracción de Sangre de Farmacocinéticos Intensiva*: La colección frecuente de muestras de sangre PK se obtendrán en un subconjutno de sujetos que están de acuerdo con the Extracción sanguínea PK intensiva. Las muestras se extraerán de aproximadamente 5 sujetos. La extracción sanguínea ocurrirá en el siguiente punto de tiempo en la Semana 4: Predosis, y 2, 4, 6, 8, y 24 horas postdosis.

Población de Estudio

[001014] Número de sujetos: Aproximadamente 40 sujetos se reclutarán en todo el mundo. El número total de sujetos puede incrementarse hasta 80 su se explora un nuevo grupo de dosis.

[001015] Criterio de Inclusión: Los sujetos deberán cumplir los siguientes criterios para ser reclutados en el estudio:

- El sujeto es masculino o femenino ≥ de 18 años de edad en el momento de la señalización de ICF.
- El sujeto es capaz de entender y firmar voluntariamente un ICF antes de llevar a cabo cualquier estudio relacionado a valoraciones/procedimientos.
- Debe cumplir los siguientes criterios para ser el programa de visita de estudio y otros requerimientos de protocolo.
- El sujeto debe tener un diagnóstico de UC con una duración de al menos 3 meses antes de la selección.

- El sujeto debe tener UC de moderado a severo, definido como MMS ≥ 4 a ≤ 9 con RBS ≥ 1 en la selección.
- El sujeto debe tener a Subpuntuación endoscópica Mayo ≥ 2 en la selección.
- El sujeto debe tener intolerancia fracasada o experimentada a al menos uno de lo siguiente: aminosalicilatos; budesonida; corticoesteroides cistémica; inmunosupresores (por ejemplo, 6 mercaptopurina [6 MP], o azatioprina [AZA]) o bloqueadores TNF-α (*por ejemplo,* infliximab, adalimumab, o golimumab).
- Los sujetos deben cumplir con los siguientes criterios de laboratorio a:
  a. recuento de leucocito ≥ 3000/mm^3 (≥ 3.0 X 10^9/L)
  b. recuento de plaquetas ≥ 100,000/mm^3 (≥ 100 X 10^9/L)
  c. Creatinina de suero ≤ 1.5 mg/dL (≤ 132.6 μmol/L)
  d. Aspartato transaminasa (AST/suero glutámico oxaloacético transaminasa [SGOT]) y alanina transaminasa (ALT/suero piruvárico transaminasa [SGPT]) ≤ 2.5 X límite superior de lo normal (ULN)
  e. Total de bilirrubina ≤ 2 mg/dL (≤ 34 μmol/L) al menos existe un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gilbert.
  f. Hemoglobina ≥ 9 g/dL (≥ 5.6 mmol/L)
  g. Tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) ≤

1.5 X ULN

<u>Definición de Fracaso e Intolerancia de Tratamiento de Colitis Ulcerativa</u>

[001016] ***Aminosalicilatos***

- Se define la falla como que tiene señales y síntomas de enfermedad activa a pesar del antecedentes de que recibe ≥ 8 semanas de tratamiento con mesalamina o sulfasalazina ≥ gramos.
- La intolerancia incluye, pero no se limita a dolor de cabeza, nausea, vómito, reacciones de hipersensitivilidad (erupción cutánea, eosinofilia, fiebre y linfadenopatía), nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, trastornos sanguíneos, oligospermia e infertilidad.

[001017] ***Corticoesteroides Sistémica***

- Se define la falla como que tiene señales y síntomas de enfermedad activa a pesar de un largo antecedentes de que recibe al menos un régimen de curso de 4 semanas con prednisona ≥ 075 mg/kg diariamente en forma oral o equivalente, o 1 semana de corticoesteroides intravenosa; o 2 intentos fallidos para disminuir corticoesteroides a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente en 2 ocasiones.
- La intolerancia incluye, pero no se limita a, síndrome

de Cushing, osteopenia/osteoporosis, hiperglucemia, insomnio e infección.

[001018] ***Budenosida***

- Se define la falla como que tiene señales y síntomas de enfermedad activa a pesar de un antecedentes de que recibe ≥ 8 semanas de tratamiento con budenosida en dosis de ≥ 9 gramos.
- La intolerancia es similar a la intolerancia de corticoesteroides sistémica.

[001019] ***Inmunosupresores***

- Se define la falla como signos y síntomas de UC activa a pesar de un antecedentes de ≥ 8 semanas de tratamiento con azatioprina (≥ 1.5 mg/kg), o 6-mercaptopurina (≥ 0.75 mg/kg).
- La intolerancia incluye, pero no se limita a nausea, vómito, dolor abdominal, pancreatitis, anomalías en la función hepática, linfopenia e infección.

[001020] ***Bloqueadores TNF-α***

- Se define la falla como que tiene una respuesta inicial inadecuada (ningún respondedor primario) después de un régimen de dosis etiquetado aprobado utilizado para terapia de inducción o recurrencia de la actividad de la enfermedad a pesar de la terapia de mantenimiento programada.
- La intolerancia incluye fiebre, escalofríos, sarpullido, rubor, picazón, hipotensión, urticaria, mialgia y artralgia;

Que estaban relacionados con el tratamiento.

[001021] ***Criterio de exclusión***: La presencia de cualquiera de los siguientes elementos excluirá a un Reclutamiento.

- El sujeto tiene un diagnóstico de CD, colitis indeterminada, colitis isquémica, colitis microscópica, colitis por radiación y colitis asociada a enfermedad diverticular.
- El sujeto tiene colitis ulcerosa restringida a distal 15 cm o menos (por ejemplo, proctitis ulcerativa).
- El sujeto tuvo cirugía como tratamiento para UC o que, en opinión del Investigador, es probable que requiera cirugía para UC durante el estudio.
- Sujeto tiene signos clínicos sugestivos de colitis fulminante y megacolon tóxico.
- El sujeto es positivo para las heces de cualquier agente patógeno entérico o toxina *Clostridium difficile (C. difficile*) a la selección.
- El sujeto tiene antecedentes de cáncer colorrectal o displasia colorrectal.
- Tratamiento previo con más de 2 bloqueadores TNF-α (por ejemplo, infliximab, adalimumab, or golimumab).
- Tratamiento previo con cualquier antagonistas de integrina (por ejemplo, natalizumab o vedolizumab).
- El uso de bloqueadores TNF-α en el plazo de 8 semanas de la selección.

- El sujeto tuvo tratamiento previo con ácido micofenólico, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, talidomida o aferesis (por ejemplo, Adacolumn®) para el tratamiento de UC. Además, antes del uso de cualquiera de estas modalidades de tratamiento para una indicación diferente a UC en el plazo de 8 semanas de selección también se excluyó.
- El subjecto ha recibido (IV) corticoesteroides intravenosa en el plazo de 2 semanas de selección.
- El sujeto ha recibido tratamiento tópico con 5-ASA o enemas o supositorios de corticoesteroide en el plazo de 2 semanas de selección.
- El sujeto ha recibido nutrición parenteral total (TPN) en el plazo de 4 semanas de selección.
- El sujeto tiene un antecedentes de cualquier trastorno neurológico, renal, hepático, gastrointestinal, pulmonar, metabólico, cardiovascular, psiquiátrico, endocrino, hematológico clínicamente significativo o cualquier otra padecimiento médica que, a juicio del Investigador, impida que el sujeto participe en el estudio.
- El sujeto tiene alguna padecimiento, incluso la presencia de anormalidades de laboratorio, lo que coloca al sujeto en riesgo inaceptable si él/ella iba a participar en el estudio o confunde la capacidad de

interpretar datos del estudio.

- Sujeto está embarazada o amamantando.
- El sujeto tiene antecedentes de cualquiera de las siguientes condiciones cardiacas en el plazo de 6 meses de selección: Infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, fibrilación auricular de comienzo reciente, fluctuación auricular de comienzo reciente, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, insuficiencia cardiaca, cirugía cardíaca, cateterización cardiaca intervencionista (con o sin colocación de stent), procedimiento electrofisiológico intervencionista, o presencia de desfibrilador implantado.
- El sujeto tiene una corriente activa conocida o antecedentes de infecciones recurrentes bacterianas, virales, fúngicas, micobacterianas u otras infecciones infecciosas (VIH), o cualquier episodio importante de infección que requiera hospitalización o tratamiento con IV o antibióticos orales en el plazo de 4 semanas de selección.
- El sujeto tiene antecedentes de inmunodeficiencia congénita o adquirida (por ejemplo, enfermedad de inmunodeficiencia variable común).
- El sujeto tiene un antecedente de malignidad, excepto

para:/*/*

[0100] Tratado (es decir, curada) carcinomas de célula basal o piel in situ de célula escamosa.

[0101] Tratado (es decir, curada) neoplasia intraepitelial cervical y carcinoma in situ del cuello uterino sin evidencia de recurrencia en el plazo de los 5 años previos

- El sujeto ha recibido fármaco o dispositivo investigacional en el plazo de 1 mes de la selección.
- El sujeto tiene antecedentes alcohol, droga, o abuso químico en el plazo de los 6 meses antes de la selección.
- El sujeto tiene una hipersensitivilidad conocida en los oligonucleotidos o cualquier ingrediente en el IP.
- El sujeto tiene tratamiento previo con el COMPUESTO (I) o participó en un estudio clínico que involucra al COMPUESTO (I).

Descripción del Producto en Investigación

[001022] El COMPUESTO (I) es de 21 nucleótidos (21-mer) de longitud. El COMPUESTO (I) es un AS ODN (21-mer) con un esqueleto de fosforotioato. El COMPUESTO (I) se proporcionará como tabletas de 40-mg revestidas con película.

Programa de Administración de Tratamiento

[001023] Los sujetos recibirán 1 botella en cada visita. Se

tomarán cuatro tabletas por el sujeto una vez al día para el COMPUESTO (I) 160 mg QD grupo de dosis. Hasta ocho tabletas tomarse por el sujeto una vez al día para un nuevo grupo de dosis. A los sujetos se les instruirá para tomar el IP en la mañana, 30 minutos antes del desayuno, con un vaso de agua. Los sujetos también se instruirán para referirse a la etiqueta para las instrucciones de almacenamiento. El tratamiento IP y los programas de administración se describen la siguiente Tabla 15 y Tabla 16.

- El sujeto ha recibido corticosteroides intravenosos (IV) dentro de dos semanas del cribado.
- El sujeto ha recibido tratamiento tópico con 5-ASM o enemas o supositorios de corticosteroides dentro de dos semanas del cribado.
- El sujeto ha recibido nutrición parenteral total (TPN) dentro de 4 semanas del cribado.
- El sujeto tiene un historial de cualquier trastorno o enfermedad neurológica, renal, hepática, gastrointestinal, pulmonaria, metabólica, cardiovascular, psiquiátrica, endócrina, hematológica, clínicamente significativa, o cualquier otro padecimiento médico que, en la opinión del investigador, evitaría que el sujeto participe en el

estudio.

- El sujeto tiene cualquier padecimiento, incluyendo la presencia de anormalidades de laboratorio, que colocan al sujeto en riesgo inaceptable si él/ella participa en el estudio o confunde la capacidad de interpretar los datos del estudio.
- EL sujeto se encuentra gestando o amamantando.
- El sujeto tiene un historial de cualquiera de los siguientes padecimientos cardiacos dentro de seis meses del cribado: infarto al miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, nueva aparición de fibrilación atrial, nuevo aleteo auricular atrial en curso, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, falla cardiaca, cirugía al corazón, cateterización cardiaca intervencionista (con o sin colocación de un stent), procedimiento de electrofisiología intervencionista, o presencia de desfibrilador implantado.
- El sujeto tiene un activo o historial conocido de infecciones bacterianas, virales, fúngicas, microbacterianas u otras recurrentes (incluyendo pero no limitada a tuberculosis y enfermedad microbiana atípica y Herpes zoster), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o cualquier episodio principal de infección que requiera hospitalización o tratamiento con antibióticos

intravenosos (IV) u orales dentro de 4 semanas de cribado.

- El sujeto tiene un historial de inmunodeficiencia congénita o adquirida (*por ejemplo,* enfermedad de inmunodeficiencia variable común).
- El paciente tiene un historial de tumores malignos, excepto para:

  Carcinomas de piel in situ de células basales o células escamosas tratados (es decir, curados)

  Neoplasia o carcinoma en situ intraepitelial cervical tratado (es decir, curado) del cérvix sin evidencia de reaparición dentro de los 5 años previos.
- El sujeto ha recibido el fármaco en investigación o dispositivo dentro de 1 mes del cribado.
- El sujeto tiene un historial de abuso de alcohol, drogas o químicos dentro de 6 meses antes del cribado.
- El sujeto tiene una hipersensibilidad conocida a oligonucleótidos o cualquier ingrediente en el IP.
- El sujeto tiene tratamiento previo con el COMPUESTO (I) o participó en un estudio clínico que involucra el COMPUESTO (I).

Descripción del Producto en Investigación

El COMPUESTO (I) es de 21 nucleótidos (21-mer) de longitud, el COMPUESTO (I) es un ODN de AS (21-mer) con un esqueleto de fosforotioato. El COMPUESTO (I) se

proporcionará como tabletas revestidas de película de 40-mg.

Programa de Administración de Tratamiento

Los sujetos recibirán una botella en cada consulta. Se tomarán cuatro tabletas por el sujeto una vez al día para el grupo de dosis del COMPUESTO (I) 160mg QD. Pueden tomarse hasta 8 tabletas por el sujeto una vez al día para el nuevo grupo de dosis. Se instruirá a los sujetos que tomen el IP en la mañana, 30 minutos antes del desayuno, con un vaso de agua. También se instruirá a los sujetos a referirse a la etiqueta para las instrucciones de almacenamiento. El tratamiento de IP y los programas de administración se describen a continuación en la Tabla 15 y Tabla 16.

Tabla 15 *Programa de Dosificación para el Grupo de Dosis del COMPUESTO (I) 160 mg*

Grupo de Tratamiento	Tratamiento													
	Wks 0-3	Wks 4-7	WK 8	Wks 12-15	Wks 16-19	Wks 20-23	Wks 24-27	Wks 28-31	Wks 32-35	Wks 36-39	Wks 40-43	Wks 44-47	Wks 48-51	Wks 52-55
COMP(I) 160 mg QD	160 mg QD	160 mg QD	160 mg QD	Sin IP	160 mg QD	Sin IP	160 mg QD	Sin IP	160 mg QD	Sin IP	160 mg QD	Sin IP	160 mg QD	Sin IP

IP = producto en investigación; QD = una vez al día; WK = semana.

Tabla 16 *Programa de Dosificación para un Nuevo Grupo de Dosis hasta 320 mg QD*

Grupo de Tratamiento	Tratamiento													
	Wks 0-3	Wks 4-7	Wks 8-11	Wks 12-15	Wks 16-19	Wks 20-23	Wks 24-27	Wks 28-31	Wks 32-35	Wks 36-39	Wks 40-43	Wks 44-47	Wks 48-51	Wks 52-55
COMP(I) QD dosis hasta 320 mg	QD dosis hasta 320 mg	QD dosis hasta 320 mg	QD dosis hasta 320 mg	Sin IP	QD dosis hasta 320 mg	Sin IP	QD dosis hasta 320 mg	Sin IP	QD dosis hasta 320 mg D	Sin IP	QD dosis hasta 320 mg	Sin IP	QD dosis hasta 320 mg	Sin IP

IP = producto en investigación; QD = una vez al día; WK = semana

Medicamentos Concomitantes

[001024] Los siguientes medicamentos concomitantes se permiten durante el estudio:

- Los aminosalicilatos orales (compuestos de sulfasalazina [SSZ] o 5-ASA) se permiten durante el estudio, siempre que el tratamiento se inicie al menos 6 semanas antes del cribado, y se haya dado una dosis estable durante al menos 2 semanas antes del cribado. La dosis de aminosalicilatos orales debe permanecer estable a través de la duración del estudio o terminación temprana del estudio. Si los aminosalicilatos orales se han descontinuado recientemente, el tratamiento debe haberse detenido al menos 2 semanas antes del cribado.
- Los corticosteroides orales se permiten durante la Fase de Inducción, siempre que la dosis (prednisona ≤ 20 mg/día o equivalente, budesónida ≤ 9 mg/día) haya estado estable durante 3 semanas antes del cribado. Si los corticosteroides orales se descontinuaron recientemente, la descontinuación debe haberse completado al menos 3 semanas antes del cribado. La dosis de corticosteroides debe permanecer estable hasta que el sujeto sea elegible para iniciar corticosteroides que reducen en la Semana 8. El programa de reducción es de la siguiente forma:
  - Para dosis de prednisona > 10 mg (o equivalentes) de dosis diaria, cada semana la dosis diaria debe

reducirse por 5 mg hasta que una dosis de 10 mg/día se alcance, después de eso cada semana la dosis diaria debe reducirse por 2.5 mg hasta la descontinuación.

- Para dosis de prednisona ≤ 10 mg (o equivalente), cada semana la dosis diaria debe reducirse por 2.5 mg hasta la discontinuación.
- Los sujetos que reciben budesónida deben tener su dosis diaria reducida por 3 mg cada 3 semanas.

• Los inmunosupresores, tales como AZA, 6-MP o MTX se permiten durante el estudio, siempre que el tratamiento se inicie ≥ 12 semanas antes del cribado. La dosis de inmunosupresores debe ser una dosis estable durante ≥ 8 semanas antes del cribado y debe permanecer estable a través de la duración del estudio o terminación temprana del estudio. Los sujetos que descontinuaron los inmunosupresores los deberían haber detenido al menos 8 semanas antes del cribado.

• Se permiten acetaminofen y aspirina en dosis bajas para profilaxis cardiovascular.

Nota: La dosis de medicamentos concomitantes indicada en lo anterior puede no aumentarse por encima de la dosis de valor de referencia durante el estudio. No puede prescribirse ninguna terapia de UC nueva una vez que el sujeto se ha reclutado en el estudio.

[001025] Los siguientes medicamentos concomitantes se prohíben:

- Uso de cualquier agente biológico, incluyendo bloqueadores de TNF-α dentro de 8 semanas antes del cribado y a través de la duración del estudio.
- Uso de ácido micofenólico, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, talidomida o aféresis (*por ejemplo,* Adacolumn) dentro de 8 semanas antes del cribado y a través de la duración del estudio.
- El uso de tratamiento tópico, tal como 5-ASA o enemas o supositorios de corticosteroides se prohíbe durante el estudio y debe descontinuarse 2 semanas antes del cribado.
- el use de corticosteroides IV se prohíbe durante el estudio y debe descontinuarse 2 semanas antes del cribado.
- Administración de TPN dentro de 4 semanas del cribado y a través de la duración del estudio.
- Uso crónico de fármacos anti-inflamatorios no esteroidales NSAIDs.

Eventos Adversos

[001026] Los Eventos Adversos se definen y reportan como se describe en el Ejemplo 3.

Criterios de Detención

Criterios de Detención de Sujeto Individuales y del Estudio Generales

[001027] ***Criterios de Detención del Sujeto Individuales:*** Las siguientes condiciones se consideran razones suficientes para detener la administración de IP a los sujetos:

- Los sujetos con un PT (tiempo de protrombina) o un APTT (tiempo de tromboplastina parcial activado) > 2 X ULN (límite superior al normal), que se confirma en la prueba de repetición;
- Los sujetos con alteraciones hemodinámicas clínicamente significativas o signos de respuesta inflamatoria sistémica asociada con productos de activación de complemento elevados.

[001028] ***Criterios de Detención del Estudio***: Las siguientes condiciones se consideran razones suficientes para detener todo el estudio:

- Cuando 3 o más sujetos se han retirado del estudio por anormalidades en parámetros de laboratorio de coagulación o factores de activación de complemento;
- Determinaciones del patrocinador (de seguridad y clínicas) de carencia de equilibrio beneficio/riesgo apropiado en pacientes con colitis ulcerativa.

TABLA 4 – LISTADO DE SECUENCIAS

ID	SEQUENCIA
SEQ ID NO: 1	ATG TTCAGGACCA AACGATCTGC GCTCGTCCGG CGTCTCTGGA GGAGCCGTGC GCCCGGCGGC GAGGACGAGG AGGAGGGCGC AGGGGGAGGT GGAGGAGGAG GCGA***GCTGCG GGGAGAAGGG*** ***GCGACG***GACA GCCGAGCGCA TGGGGCCGGT GGCGGCGGCC CGGGCAGGGC TGGATGCTGC CTGGGCAAGG CGGTGCGAGG TGCCAAAGGT CACCACCATC CCCACCCGCC AGCCGCGGGC GCCGGCGCGG CCGGGGGCGC CGAGGCGGAT CTGAAGGCGC TCACGCACTC GGTGCTCAAG AAACTGAAGG AGCGGCAGCT GGAGCTGCTG CTCCAGGCCG TGGAGTCCCG CGGCGGGACG CGCACCGCGT GCCTCCTGCT GCCCGGCCGC CTGGACTGCA GGCTGGGCCC GGGGGCGCCC GCCGGCGCGC AGCCTGCGCA GCCGCCCTCG TCCTACTCGC TCCCCCTCCT GCTGTGCAAA GTGTTCAGGT GGCCGGATCT CAGGCATTCC TCGGAAGTCA AGAGGCTGTG TTGCTGTGAA TCTTACGGGA AGATCAACCC CGAGCTGGTG TGCTGCAACC CCCATCACCT TAGCCGACTC TGCGAACTAG AGTCTCCCCC CCCTCCTTAC TCCAGATACC CGATGGATTT TCTCAAACCA ACTGCAGACT GTCCAGATGC TGTGCCTTCC TCCGCTGAAA CAGGGGGAAC GAATTATCTG GCCCCTGGGG GGCTTTCAGA TTCCCAACTT CTTCTGGAGC CTGGGGATCG GTCACACTGG TGCGTGGTGG CATACTGGGA GGAGAAGACG AGAGTGGGGA GGCTCTACTG TGTCCAGGAG CCCTCTCTGG ATATCTTCTA TGATCTACCT CAGGGGAATG GCTTTTGCCT CGGACAGCTC AATTCGGACA ACAAGAGTCA GCTGGTGCAG AAGGTGCGGA GCAAAATCGG CTGCGGCATC CAGCTGACGC GGGAGGTGGA TGGTGTGTGG GTGTACAACC GCAGCAGTTA CCCCATCTTC ATCAAGTCCG CCACACTGGA CAACCCGGAC TCCAGGACGC TGTTGGTACA CAAGGTGTTC CCCGGTTTCT CCATCAAGGC TTTCGACTAC GAGAAGGCGT ACAGCCTGCA GCGGCCCAAT GACCACGAGT TTATGCAGCA GCCGTGGACG GGCTTTACCG TGCAGATCAG CTTTGTGAAG GGCTGGGGCC AGTGCTACAC CCGCCAGTTC ATCAGCAGCT GCCCGTGCTG GCTAGAGGTC ATCTTCAACA GCCGGTAG
SEQ ID	5'-GTCGCCCCTTCTCCCCGCAG-3'

NO: 2	
SEQ ID NO: 3	5'-GTCGCCCCTTCTCCCCGCAGC-3'
SEQ ID NO: 4	5'-GTXGCCCCTTCTCCCXGCAG-3', en donde X es 5-metil 2'-desoxicitidina
SEQ ID NO: 5	5'-GTXYCCCCTTCTCCCXYCAG-3', por lo cual X es un nucleótido que comprende una base nitrogenada seleccionada del grupo que consiste de citosina, 5-metilcitosina y 2-O-metilcitosina, y en donde Y es un nucleótido que comprende una base nitrogenada seleccionada del grupo que consiste de guanina, 5-metilguanina y 2-O-metilguanina, opcionalmente siempre que al menos one of the nucleótidos X o Y comprende a metilated base nitrogenada. En algunas modalidades, al menos one of the enlaces internucleosídicos del AON para SMAD7 es un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, todos los enlaces internucleosídicos del AON para SMAD7 son enlaces fosforotioato.
SEQ ID NO: 6	5'-GTXGCCCCTTCTCCCXGCAGC-3', por lo cual X es un nucleótido que comprende 5-metil-2'-desoxicitidina. En algunas modalidades, al menos one of the enlaces internucleosídicos del AON para SMAD7 es un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, todos los enlaces internucleosídicos del AON para SMAD7 son enlaces fosforotioato.

INCORPORACIÓN PARA REFERENCIA

[001029] Toda la descripción de cada uno de los documentos

de patente y artículos científicos citados en la presente se incorpora para referencia para todos los efectos.

EQUIVALENTES

[001030] La invención puede representarse de otras formas específicas sin apartarse de las características esenciales de la misma. Las modalidades anteriores por lo tanto deben considerarse ilustrativas en lugar de limitantes de la invención descrita en la presente. El alcance de la invención se indica por las reivindicaciones anexas en lugar de por la descripción anterior, y todos los cambios que entren en el significado y margen de equivalencia de las reivindicaciones se pretende que se abarquen en la presente.