

1
MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON
TNF α

Campo técnico

5

La presente solicitud se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad relacionada con TNF- α mediante la administración subcutánea de un anticuerpo que se une a TNF- α (anticuerpo anti-TNF- α).

10

Antecedentes de la técnica

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es una proteína de señalización celular (citocina) que está implicada en la inflamación sistémica y es una citocina que actúa como mediador en las respuestas de fase aguda. El TNF- α se relaciona con diversas enfermedades y trastornos, incluyendo septicemia, infección, enfermedades autoinmunitarias y rechazo de injerto. El TNF- α estimula la respuesta inmunitaria y provoca muchos problemas clínicos asociados a anomalías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn en adultos, enfermedad de Crohn pediátrica, psoriasis, artritis psoriásica y similares. Dichas anomalías pueden tratarse usando inhibidores de TNF- α .

Infliximab es un tipo de anticuerpo monoclonal quimérico capaz de actuar como el inhibidor de TNF- α , y actualmente, los productos de infliximab disponibles en el comercio incluyen Remsima, Remicade, Renflexis y similares. Sin embargo, todos estos productos se proporcionan en forma de

polvos liofilizados, que se reconstituyen y diluyen, y se inyectan por vía intravenosa en una pauta de dosificación y una dosis seleccionadas de acuerdo con cada enfermedad.

- 5 Sin embargo, el método de administración intravenosa como se ha descrito anteriormente requiere que el paciente visite el hospital para tomar su medicamento y demora de 2 a 4 horas incluyendo el tiempo de espera, lo que indica que representa una carga y una incomodidad considerables en la vida diaria.
- 10 Además, existe el problema de que una persona que administra el fármaco se limita a una persona que recibió educación médica.

- Por tanto, la administración subcutánea (SC) se propone
- 15 como una vía alternativa de administración. La administración subcutánea puede autoinyectarse por un paciente entrenado y puede acortar el tiempo de administración de 30-90 minutos en una técnica convencional a 2-5 minutos.

- 20 Son productos de formulación disponibles en el comercio, desarrollados no solo para la administración intravenosa, sino también para la administración subcutánea, Rituxan (Rituximab), Simponi (Golimumab), Herceptin (Trastuzumab), Actemra (Tocilizumab), Xolair (Omalizumab) y similares, pero
- 25 aún no se ha informado de una formulación para la administración subcutánea de Infliximab.

- Para la administración subcutánea, se requiere una formulación líquida estable que contenga una alta
- 30 concentración de anticuerpo y debe demostrarse la eficacia clínica y la seguridad de la misma.

El solicitante ha demostrado la eficacia y la estabilidad de una formulación de Infliximab para la administración subcutánea, que son equivalentes a las de formulaciones convencionales para la administración intravenosa, completando de este modo una pauta de administración subcutánea que mejora la comodidad del paciente y mejora la calidad de vida del paciente.

Divulgación

10

Problema técnico

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de tratamiento que comprenda administrar por vía subcutánea a un sujeto una composición farmacéutica que contenga un anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno para el tratamiento de una enfermedad relacionada con TNF- α .

20

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad tratable con un anticuerpo anti-TNF- α , que contenga el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno y se administre por vía subcutánea a un sujeto.

25

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un kit que comprenda: una composición farmacéutica que contenga un anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno; e instrucciones que dirijan que la composición farmacéutica se administre por vía subcutánea a un sujeto con el fin de tratar una enfermedad tratable con el anticuerpo

30

anti-TNF- α .

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar el uso de un anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno en la fabricación de un medicamento que se administre por vía subcutánea a un sujeto con el fin de tratar una enfermedad tratable con el anticuerpo anti-TNF- α .

Solución técnica

10

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades tratables con un anticuerpo anti-TNF- α , comprendiendo el método una etapa de administración por vía subcutánea a un sujeto una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno.

15

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad tratable con un anticuerpo anti-TNF- α , que contiene el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno y ha de administrarse por vía subcutánea a un sujeto.

20

La presente invención también proporciona un kit que comprende: (a) una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (b) instrucciones que indican que la composición farmacéutica se administre por vía subcutánea a un sujeto con el fin de tratar una enfermedad tratable con el anticuerpo anti-TNF- α .

25

30

La presente invención también proporciona el uso de un anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno en la preparación de una composición farmacéutica que ha de administrarse por vía subcutánea a un sujeto con el fin de

5 tratar una enfermedad tratable con el anticuerpo anti-TNF- α .

En una realización de la presente invención, el anticuerpo anti-TNF- α puede comprender uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en infliximab,

10 adalimumab, certolizumab pegol, golimumab y biosimilares de los mismos.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo anti-TNF- α puede ser infliximab.

15

En una realización de la presente invención, el anticuerpo anti-TNF- α puede comprender un anticuerpo monoclonal IgG humano-de ratón quimérico.

20 En una realización de la presente invención, el anticuerpo anti-TNF- α puede comprender: una región variable de la cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, un dominio CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de la

25 SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y una región variable de la cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, un dominio CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5

30 y un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo anti-TNF- α puede comprender: una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; y una región variable de la

5 cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo anti-TNF- α puede comprender: una cadena ligera que

10 comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9; y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10.

En una realización de la presente invención, la

15 composición puede comprender: un tensioactivo; un azúcar o su derivado; y un tampón que comprenda acetato o histidina.

En una realización de la presente invención, la composición puede comprender, como tensioactivo, polisorbato

20 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 o una mezcla de los mismos.

En una realización de la presente invención, la concentración del tensioactivo en la composición puede ser

25 del 0,02 al 0,1 % (p/v).

En una realización de la presente invención, la composición puede comprender, como azúcar o su derivado, sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de los

30 mismos.

En una realización de la presente invención, la concentración del azúcar o su derivado en la composición puede ser del 1 al 10 % (p/v).

5 En una realización de la presente invención, la composición puede comprender, como tampón, acetato.

En una realización de la presente invención, la concentración del tampón en la composición puede ser de 1 a
10 50 mM.

En una realización de la presente invención, la composición puede tener un pH de 4,0 a 5,5.

15 En una realización de la presente invención, la composición puede comprender: (A) de 90 a 180 mg/ml del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno; (B) del 0,02 al 0,1 % (p/v) de polisorbato; (C) del 1 al 10 % (p/v) de sorbitol; y (D) de 1 a 50 mM de un tampón que
20 comprende acetato o histidina.

En una realización de la presente invención, la composición puede estar libre de ácido aspártico, lisina, arginina o una mezcla de los mismos.

25

En una realización de la presente invención, la composición puede estar libre de NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ o una mezcla de los mismos.

30 En una realización de la presente invención, la composición puede estar libre de un agente quelante.

En una realización de la presente invención, la composición puede tener una viscosidad de 0,5 cp a 10,0 cp después de 1 mes de almacenamiento a una temperatura de 40 °C $\pm$ 2 °C o una viscosidad de 0,5 cp a 5 cp después de 6 meses de almacenamiento a una temperatura de 5 °C $\pm$ 3 °C.

10

En una realización de la presente invención, la composición puede no someterse a una etapa de reconstitución, una etapa de dilución o ambas, antes de su uso.

En una realización de la presente invención, la composición puede cargarse en una jeringuilla precargada o un autoinyector antes de la administración al sujeto.

15

En una realización de la presente invención, el sujeto puede incluir mamíferos.

En una realización de la presente invención, el sujeto puede incluir seres humanos.

20

En una realización de la presente invención, el anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede administrarse a una dosis de 60 a 300 mg.

25

En una realización de la presente invención, el anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede administrarse a una dosis de 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 o 300 mg.

30

En una realización de la presente invención, el

anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede administrarse a una dosis de 90 a 180 mg.

En una realización de la presente invención, el
5 anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede administrarse a una dosis de 120 a 240 mg.

En una realización de la presente invención, el
anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede
10 administrarse a una dosis de 80 a 100 mg, de 110 a 130 mg, de 170 a 190 mg o de 230 a 250 mg.

En una realización de la presente invención, el
anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede
15 administrarse a una dosis de 90 mg, 120 mg, 180 mg o 240 mg.

En una realización de la presente invención, el
anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno, pueden
administrarse a una dosis de 90 a 180 mg cuando el peso
20 corporal del paciente es inferior a 80 kg y puede administrarse a una dosis de 190 a 270 mg cuando el peso corporal del paciente es superior a 80 kg.

En una realización de la presente invención, el
25 anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede administrarse a intervalos de 1 a 8 semanas.

En una realización de la presente invención, el
anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno, puede
30 administrarse a intervalos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede administrarse a intervalos de 2 o 4 semanas.

5 En una realización de la presente invención, las enfermedades tratables con el anticuerpo anti-TNF- α pueden incluir artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

10

En una realización de la presente invención, el paciente al que se le va a administrar el anticuerpo anti-TNF- α puede presentar una o más características seleccionadas entre las siguientes:

15 a) un paciente que tiene una respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluyendo metotrexato;

b) un paciente que no ha sido tratado previamente con metotrexato y otros FARME;

20 c) un paciente que presenta indicadores serológicos elevados asociados a síntomas predominantemente axiales graves e inflamación, que no muestran ninguna respuesta adecuada a las terapias habituales;

d) un paciente que no responde o tiene contraindicaciones
25 o tiene intolerancia al metotrexato, la ciclosporina o terapias sistémicas, incluyendo la terapia con psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA);

e) un paciente que tiene una respuesta inadecuada o tiene intolerancia o tiene contraindicaciones para el tratamiento
30 con corticoesteroides, 6-mercaptopurina, azatioprina o inmunosupresores; y

f) un paciente que no responde a las terapias habituales, incluyendo terapias antibióticas, de excreción o inmunosupresoras.

5 En una realización de la presente invención, el paciente puede ser un paciente al que se le ha administrado, al menos una vez, por vía intravenosa, el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno antes de la administración subcutánea.

10

En una realización de la presente invención, el paciente puede ser un paciente al que se le ha administrado por vía intravenosa el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno a una dosis de 1 a 10 mg/kg para cada
15 administración antes de la administración subcutánea.

En una realización de la presente invención, la primera administración subcutánea puede realizarse de 2 a 8 semanas después de la última administración intravenosa.

20

En una realización de la presente invención, la primera administración subcutánea puede realizarse 4 semanas después de la última administración intravenosa.

25 En una realización de la presente invención, la composición que contiene el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno puede administrarse simultáneamente con, antes o después de la administración de uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en
30 infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab y biosimilares de los mismos.

En una realización de la presente invención, la composición que contiene el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno puede administrarse simultáneamente con, antes o después de la administración de metotrexato, lefuromida y sulfasalazina, hidroxicloroquina o una mezcla de los mismos.

En una realización de la presente invención, el paciente después de la administración subcutánea puede presentar una o más características seleccionadas entre las siguientes:

a) una disminución en la DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints) de al menos 2,0; y

b) una disminución en el CDAI (Crohn's disease activity index) de al menos 70.

Efectos ventajosos

El método de tratamiento, composición, kit o uso de acuerdo con la presente invención hace posible tratar una enfermedad relacionada con el TNF- α mediante la administración por vía subcutánea del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno. Además, el método de tratamiento, composición, kit o uso de acuerdo con la presente invención reduce el tiempo de administración y el tiempo de permanencia de los pacientes en los hospitales, mejorando de este modo la comodidad del paciente y la calidad de vida del paciente. Esto proporciona la ventaja de mejorar la satisfacción del paciente.

Además, el método de tratamiento, composición, kit o uso de acuerdo con la presente invención se añade como una nueva

opción de tratamiento con infliximab, con el resultado de que los pacientes a los que se les ha administrado por vía intravenosa infliximab, así como los profesionales sanitarios, no tienen la carga y el rechazo provocados por los cambios de fármacos.

Descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra esquemáticamente un diseño de un ensayo clínico para la administración subcutánea de infliximab a pacientes con artritis reumatoide (AR).

La FIG. 2 muestra esquemáticamente un diseño de un ensayo clínico para la administración subcutánea de infliximab a pacientes con la enfermedad de Crohn (EC).

Modo de la invención

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad tratable con un anticuerpo anti-TNF- α , comprendiendo el método una etapa de administración por vía subcutánea a un sujeto de una composición farmacéutica que contiene anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno.

25

Para facilitar la comprensión de la presente invención, los términos utilizados en la presente invención se definen como se indica a continuación.

"TNF- α " tiene por objeto referirse a una citocina humana que existe como una forma secretada de 17 kD y una forma

asociada a la membrana de 26 kD, cuya forma biológicamente activa está compuesta por un trímero de moléculas de 17 kD unidas no covalentemente. La estructura de TNF- α se describe adicionalmente, por ejemplo, en Pennica, D., et al. (1984)

- 5 *Nature* 312: 724-729; Davis, J.M., et al. (1987) *Biochemistry* 26: 1322-1326; y Jones, E.Y., et al. (1989) *Nature* 338: 225-228.

El término "anticuerpo" se refiere a moléculas de
10 inmunoglobulina compuestas por cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras interconectadas por enlaces disulfuro. También se incluyen en la presente definición otros anticuerpos de origen natural que tienen una estructura alterada, por ejemplo, anticuerpos de camélidos
15 Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de la cadena pesada y una región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada está compuesta por tres dominios (CH1, CH2 y CH3). Cada cadena ligera está compuesta por una región variable de la cadena ligera y una
20 región constante de la cadena ligera. La región constante de la cadena ligera está compuesta por un dominio (CL). La región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones
25 determinantes de complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco conservadas (FR, por sus siglas en inglés). Cada una de las regiones variables de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera está
30 compuesta por tres CDR y cuatro FR, que están dispuestas del extremo amino al extremo carboxi en el siguiente orden: FR1,

CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

La expresión "fragmento-de unión a antígeno" se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente a un antígeno. Los ejemplos de fragmentos de unión a antígeno incluyen, pero no se limitan a, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv y similares.

El término "biosimilar" se refiere a un producto biológico que es muy similar a un producto biológico aprobado por la FDA (fármaco de referencia) y no tiene diferencias clínicamente significativas en términos de farmacocinética, seguridad y eficacia con respecto al producto de referencia.

El término "administración" se refiere a la administración de una sustancia (por ejemplo, anticuerpo anti-TNF- α) para conseguir fines terapéuticos (por ejemplo, enfermedad relacionada con TNF- α).

La expresión "enfermedad relacionada con TNF- α " se refiere a una enfermedad fisiológica local y/o sistémica en la que el TNF- α es un mediador primario que conduce a la manifestación de la enfermedad. Las expresiones "enfermedad relacionada con TNF- α ", "enfermedad tratable con anti-TNF- α " y "enfermedad en la que la actividad de TNF- α es nociva" se usan indistintamente en el presente documento.

El término "sujeto" incluye a todos los seres humanos o animales no humanos. La expresión "animales no humanos" incluye, pero no se limita a, vertebrados, tales como primates no humanos, ovejas, perros, gatos, conejos y

hurones, roedores, tales como ratones, ratas y cobayas, especies de aves tales como pollos, anfibios y reptiles. En una realización preferida, los sujetos son mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, perros, gatos, conejos, hurones o roedores. En una realización más preferida, el sujeto es un ser humano. Los términos "sujeto", "paciente" e "individuo" se usan indistintamente en el presente documento.

El término "CI50" tiene por objeto referirse a la concentración de un inhibidor, que es necesaria para inhibir el resultado biológico de interés, por ejemplo, para neutralizar la actividad citotóxica.

El término "kit" se refiere a un producto envasado que comprende componentes para la administración del anticuerpo TNF- α de la presente invención para tratar una enfermedad relacionada con TNF- α . El kit preferentemente comprende una caja o recipiente que contiene los componentes del kit. La caja o recipiente lleva fijada una etiqueta o un protocolo aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. La caja o recipiente contiene componentes de la presente invención que están contenidos dentro de recipientes de plástico, polietileno, polipropileno, etileno o propileno. Los recipientes pueden ser tubos dotados de una tapa o frascos. El kit también puede incluir instrucciones para la administración del anticuerpo anti-TNF- α .

Se describirán con más detalle diversos aspectos de la presente invención.

- Anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno de

la presente invención

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica puede contener, como el anticuerpo, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo monocatenario, un anticuerpo híbrido, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo. La expresión "anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo que comprende secuencias de región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera de una especie y secuencias de región constante de otra especie. En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica puede contener, como el anticuerpo, un anticuerpo monoclonal IgG humano-de ratón quimérico. El anticuerpo monoclonal IgG humano-de ratón quimérico está compuesto por regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera de ratón y regiones constantes de la cadena pesada y de la cadena ligera humanas unidas al mismo. El anticuerpo monoclonal IgG humano-de ratón quimérico puede producirse de acuerdo con un método conocido en la técnica. Por ejemplo, infliximab puede producirse de acuerdo con un método descrito en la Patente de los EE.UU. N.º 6.284.471.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica puede contener, como el anticuerpo, un anticuerpo que se une a TNF- α o al epítipo de TNF- α . El anticuerpo que se une a TNF- α o al epítipo de TNF- α puede comprender infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab o biosimilares de los mismos. En una realización de la presente invención, el anticuerpo puede comprender

infliximab.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno (A) puede comprender: una región variable de la cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, un dominio CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y una región variable de la cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, un dominio CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno (A) puede comprender: una región variable de la cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; y una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno (A) puede comprender: una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9; y una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10.

- Composición que contiene anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno de la presente invención

Como se usa en el presente documento, la expresión "composición que contiene anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno de la presente invención" se usa indistintamente con "formulación farmacéutica líquida estable".

Una formulación farmacéutica líquida estable de acuerdo con la presente invención contiene: (A) un anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno; (B) un tensioactivo; (C) un azúcar o su derivado; y (D) un tampón.

Como se usa en el presente documento, la expresión "libre de" significa que la formulación está completamente libre del componente correspondiente. Además, el término significa que la formulación está sustancialmente libre del componente correspondiente, es decir, contiene el componente correspondiente en una cantidad que no afecta a la actividad del anticuerpo ni a la estabilidad y la viscosidad de la formulación farmacéutica líquida. Por ejemplo, el término significa que la formulación contiene el componente correspondiente en una cantidad del 0 al 1 % (p/v), de 0 a 1 ppm (p/v) o de 0 a 1 ppb (p/v), basada en el peso total de la formulación farmacéutica líquida.

(A) Anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno

La concentración del anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede controlarse libremente dentro de un intervalo que no afecte adversamente de forma sustancial a la estabilidad ni la viscosidad de la formulación farmacéutica líquida estable de acuerdo con la presente invención. En una

realización de la presente invención, la concentración del anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede ser de 10 a 200 mg/ml. En otra realización de la presente invención, la concentración del anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede ser de 50 a 200 mg/ml. En otra realización más de la presente invención, la concentración del anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede ser de 80 a 150 mg/ml.

En otra realización más de la presente invención, la concentración del anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede ser de 90 a 145 mg/ml. En otra realización más de la presente invención, la concentración del anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede ser de 110 a 130 mg/ml. Si la concentración del anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno se encuentra dentro del intervalo descrito anteriormente, el alto contenido del anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno hace posible aumentar el grado de libertad de dosis y de ciclo de administración, y la formulación farmacéutica puede presentar una estabilidad excelente a largo plazo y una viscosidad baja.

(B) Tensioactivo

Los ejemplos del tensioactivo incluyen, pero no se limitan a, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitano (por ejemplo, polisorbato), polioxietileno alquil éter (por ejemplo, Brij), alquilfenil polioxietileno éter (por ejemplo, Tritón-X), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (por ejemplo, Poloxámero, Pluronic), dodecilsulfato de sodio (SDS) y similares.

En una realización de la presente invención, el tensioactivo puede comprender éster de ácido graso de polioxietileno sorbitano (polisorbato). El polisorbato puede comprender polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 o una mezcla de dos o más de los mismos. En una realización de la presente invención, el polisorbato puede comprender polisorbato 20, polisorbato 80 o una mezcla de los mismos. En otra realización de la presente invención, el polisorbato puede comprender polisorbato 80.

10

En una realización de la presente invención, la concentración del tensioactivo puede controlarse libremente dentro de un intervalo que no afecte adversamente de forma sustancial a la estabilidad ni la viscosidad de la formulación farmacéutica líquida estable de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, la concentración del tensioactivo puede ser del 0,001 al 5 % (p/v), del 0,01 al 1 % (p/v) o del 0,02 al 0,1 % (p/v). Si la concentración del tensioactivo está dentro del intervalo descrito anteriormente, la composición farmacéutica puede presentar una estabilidad excelente a largo plazo y una viscosidad baja.

15

20

(C) Azúcar o su derivado

25

El azúcar puede comprender un monosacárido, un disacárido, un oligosacárido, un polisacárido o una mezcla de dos o más de los mismos. Los ejemplos del monosacárido incluyen, pero no se limitan a, glucosa, fructosa, galactosa y similares. Los ejemplos del disacárido incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa y similares.

30

Los ejemplos del oligosacárido incluyen, pero no se limitan a, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, mananooligosacáridos y similares. Los ejemplos del polisacárido incluyen, pero no se limitan a, almidón, glucógeno, celulosa, quitina, pectina y similares.

El derivado de azúcar puede comprender alcohol de azúcar, ácido de azúcar o una mezcla de los mismos. Los ejemplos del alcohol de azúcar incluyen, pero no se limitan a, glicerol, eritritol, treitol, arabitol, xilitol, ribitol, manitol, sorbitol, galactitol, fucitol, iditol, inositol, volemitol, isomalt, maltitol, lactitol, maltotriitol, maltotetraitol, poliglicitol y similares. Los ejemplos del ácido de azúcar incluyen, pero no se limitan a, ácido aldónico (ácido glicérico, etc.), ácido ulosónico (ácido neuramínico, etc.), ácido urónico (ácido glucurónico, etc.), ácido aldárico (ácido tartárico, etc.) y similares.

En una realización de la presente invención, el azúcar o su derivado (C), puede comprender sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de los mismos.

En una realización de la presente invención, la concentración del azúcar o su derivado puede controlarse libremente dentro de un intervalo que no afecte adversamente de forma sustancial a la estabilidad ni la viscosidad de la formulación farmacéutica líquida estable de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, la concentración del azúcar o su derivado puede ser del 0,1 al 30 % (p/v), del 1 al 20 % (p/v) o del 1 al 10 % (p/v). Si la concentración del azúcar o su derivado puede estar dentro de este intervalo, la

composición farmacéutica puede presentar una estabilidad excelente a largo plazo y una viscosidad baja.

(D) Tampón

5

El tampón que se usa en la presente invención es una sustancia neutralizante que minimiza el cambio en el pH provocado por un ácido o álcali. Los ejemplos del tampón incluyen fosfato, acetato, succinato, gluconato, glutamato, 10 citrato, histidina y similares. En una realización de la presente invención, el tampón puede comprender acetato o histidina. Si el tampón comprende tanto acetato como histidina, la estabilidad de la formulación farmacéutica puede reducirse.

15

En una realización de la presente invención, el tampón puede comprender acetato. Los ejemplos del acetato incluyen, pero no se limitan a, acetato de sodio, acetato de cinc, acetato de aluminio, acetato de amonio, acetato de potasio y 20 similares. Para el ajuste del pH, el tampón puede comprender adicionalmente un ácido, por ejemplo, ácido acético. Cuando el tampón comprende acetato, puede ser más preferible en términos de ajuste y estabilidad del pH.

25

En una realización de la presente invención, el tampón puede comprender histidina. Cuando el tampón comprende histidina, puede comprender una sal de histidina, por ejemplo, cloruro de histidina, acetato de histidina, fosfato de histidina, sulfato de histidina o similares. Para el 30 ajuste del pH, el tampón puede comprender un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico,

ácido sulfúrico o similares.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede estar libre de
5 citrato, fosfato o una mezcla de los mismos.

En una realización de la presente invención, la concentración del tampón (o el anión del tampón) puede controlarse libremente dentro de un intervalo que no afecte
10 adversamente de forma sustancial a la estabilidad ni la viscosidad de la formulación farmacéutica líquida estable de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, la concentración del tampón o su anión puede ser de 1 a 50 mM, de 5 a 30 mM o de 10 a 25 mM. Si la concentración del tampón
15 o su anión está dentro de este intervalo, la composición farmacéutica puede presentar una estabilidad excelente a largo plazo y una viscosidad baja.

(E) pH

20 En una realización de la presente invención, el pH de la composición farmacéutica líquida estable puede ser de 4,0 a 5,5 o de 4,7 a 5,3. Si el pH está dentro de este intervalo, la composición farmacéutica puede presentar una estabilidad excelente a largo plazo y una viscosidad baja. El pH de la
25 formulación farmacéutica puede ajustarse usando el tampón. En otras palabras, si la formulación farmacéutica contiene un cierto contenido del tampón, puede presentar el pH en el intervalo descrito anteriormente sin tener que usar un agente de ajuste del pH por separado. Si se usa citrato, fosfato o
30 una mezcla de los mismos como el tampón, puede ser difícil mostrar el pH en el intervalo descrito anteriormente. Si la

formulación farmacéutica contiene adicionalmente un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) o una base (por ejemplo, hidróxido de sodio) como agente de ajuste del pH por separado, la estabilidad del anticuerpo puede reducirse.

5

(F) Otros componentes

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede estar libre de ácido aspártico, lisina, arginina o mezclas de los mismos. Si
10 la formulación farmacéutica líquida estable contiene estos aminoácidos, puede volverse sólida. En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede contener uno o más aminoácidos, excluyendo los tres aminoácidos descritos anteriormente. En este caso, la
15 formulación farmacéutica líquida estable puede contener uno o más aminoácidos en una cantidad del 5 % (p/v) o menos, por ejemplo, del 0,001 al 5 % (p/v), del 0,001 al 1 % (p/v), del 0,01 al 5 % (p/v), del 0,01 al 1 % (p/v), del 0,1 al 5 % (p/v) o del 0,1 al 1 % (p/v).

20

En otra realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede contener taurina. En este caso, la taurina puede estar contenida en una cantidad del 5 % (p/v) o menos, por ejemplo, del 0,001 al
25 5 % (p/v), del 0,001 al 1 % (p/v), del 0,01 al 5 % (p/v), del 0,01 al 1 % (p/v), del 0,1 al 5 % (p/v) o del 0,1 al 1 % (p/v).

En una realización de la presente invención, la
30 formulación farmacéutica líquida estable puede estar libre de una sal metálica, tal como NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄,

NaSCN, K_2SO_4 o similar. Si la formulación farmacéutica líquida estable contiene estas sales metálicas, puede producirse precipitación en la formulación, y la formulación puede gelatinizarse y puede tener una estabilidad deficiente.

5

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede estar libre de un agente quelante (por ejemplo, EDTA). Si la formulación farmacéutica contiene un agente quelante, la velocidad de oxidación de la misma puede aumentar.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede estar libre de un conservante. Los ejemplos del conservante incluyen cloruro de octadecil dimetilbencil amonio, cloruro de hexametonio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, fenol, alcohol butílico, alcohol bencílico, alquil parabeno, catecol, resorcinol, ciclohexanol, 3-pentanol, m-cresol y similares. Si la formulación farmacéutica contiene el conservante, el conservante puede no ayudar a mejorar la estabilidad de la formulación farmacéutica.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable de la presente invención puede contener adicionalmente un aditivo conocido en la técnica, que no afecte adversamente de forma sustancial la actividad del anticuerpo ni la estabilidad ni la viscosidad baja de la formulación. Por ejemplo, la formulación farmacéutica puede contener adicionalmente un vehículo acuoso, un antioxidante o una mezcla de dos o más de los mismos. El vehículo acuoso es un vehículo que es

farmacéuticamente aceptable (seguro y atóxico cuando se administra a seres humanos) y es útil para la preparación de formulaciones farmacéuticas líquidas. Los ejemplos del vehículo acuoso incluyen, pero no se limitan a, agua estéril para inyección (AEPI), agua bacteriostática para inyección (ABPI), solución salina estéril, solución de Ringer, dextrosa y similares. Los ejemplos del antioxidante incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y similares.

10 **(G) Formulación farmacéutica líquida "estable"**

El término "estable" en la formulación farmacéutica líquida "estable" de la presente invención significa que el anticuerpo de acuerdo con la presente invención conserva esencialmente su estabilidad física y/o estabilidad química y/o actividad biológica durante la producción y/o tras el almacenamiento. Hay diversas técnicas analíticas para la medición de la estabilidad de la proteína fácilmente disponibles en la técnica.

La estabilidad física puede evaluarse mediante métodos conocidos en la técnica, que incluyen la medición de la atenuación aparente de la luz (absorbancia o densidad óptica) de una muestra. Una medición de este tipo de la atenuación de la luz se relaciona con la turbidez de una formulación. Además, para la estabilidad física, pueden medirse el contenido de componentes de alto peso molecular, el contenido de componentes de bajo peso molecular, las cantidades de proteínas intactas, el número de partículas subvisibles y similares.

30

La estabilidad química puede evaluarse, por ejemplo,

detectando y cuantificando formas químicamente alteradas del anticuerpo. La estabilidad química incluye la alteración de carga (por ejemplo, que se produce como resultado de la desamidación u oxidación) que puede evaluarse, por ejemplo, mediante cromatografía de intercambio iónico. Para la estabilidad química, pueden medirse variantes de carga (picos ácidos o básicos).

La actividad biológica puede evaluarse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la afinidad de unión a antígeno puede medirse mediante ELISA.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida puede ser estable durante un período de tiempo largo.

En una realización de la presente invención, la expresión formulación farmacéutica líquida "estable" significa una formulación farmacéutica líquida que satisface uno o más de los siguientes criterios.

Turbidez

- una formulación farmacéutica líquida que tiene una absorbancia A_{600} de 0 a 0,0300 o de 0 a 0,0700, medida mediante un espectrofotómetro después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$;

- una formulación farmacéutica líquida que tiene una absorbancia A_{600} de 0 a 0,0300 o de 0 a 0,0700, medida mediante un espectrofotómetro después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del $75 \pm 5\%$ en estado cerrado;

Contenido del componente principal (pico principal)

- una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de un componente principal después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ es del 98 %

5 al 100 % medido mediante HPLC-ET;

- una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de un componente principal después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del $75 \pm 5\%$ en estado cerrado es del 98 %

10 al 100 % medido mediante HPLC-ET;

Contenido de componentes de alto peso molecular (un pico cuyo tiempo de retención es anterior al del pico principal (IgG intacta))

- una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de componentes de alto peso molecular después de 12 meses de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ es del 0 al 1,00 % medido mediante HPLC-ET;

15 - una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de componentes de alto peso molecular después de 12 meses de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en estado cerrado es del 0 al 1,00 % medido mediante HPLC-ET;

Contenido de componentes de bajo peso molecular (un pico cuyo tiempo de retención es más tardío que el del pico principal (IgG intacta))

25 - una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de componentes de bajo peso molecular después de 12 meses de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ es del 0 al 0,40 % medido mediante HPLC-ET;

30 - una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de componentes de bajo peso molecular después de 12 meses de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en

estado cerrado es del 0 al 0,40 % medido mediante HPLC-ET;

Contenido de inmunoglobulina G intacta

- una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de inmunoglobulina G intacta (% de IgG intacta)

5 después de 12 meses de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ es del 94,0 % al 100 % medido mediante EC-DSS no reductora;

- una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de inmunoglobulina G intacta (% de IgG intacta)

10 después de 12 meses de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en estado cerrado es del 94,0 % al 100 % medido mediante EC-DSS no reductora;

- una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de inmunoglobulina G intacta (% de IgG intacta)

15 después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ es del 94,0 % al 100 % medido mediante EC-DSS no reductora;

- una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de inmunoglobulina G intacta (% de IgG intacta)

20 después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del $75 \pm 5\%$ en estado cerrado es del 94,0 % al 100 % medido mediante EC-DSS no reductora;

Contenido de cadena pesada y cadena ligera intactas

25 - una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de cadena pesada y cadena ligera intactas (% de HC + LC intactas) después de 12 meses de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ es del 99,0 % al 100 % medido mediante EC-DSS reductora;

30 - una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de cadena pesada y cadena ligera intactas (% de HC

+ LC intactas) después de 12 meses de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en estado cerrado es del 99,0 % al 100 % medido mediante EC-DSS reductora;

- una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de cadena pesada y cadena ligera intactas (% de HC + LC intactas) después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ es del 98,0 % al 100 % medido mediante EC-DSS reductora;

- una formulación farmacéutica líquida en la que el contenido de cadena pesada intacta y el contenido de cadena ligera intacta (% de HC + LC intactas) después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ en estado cerrado es del 98,0 % al 100 % medido mediante EC-DSS reductora;

15 **Número de partículas subvisibles**

- una formulación farmacéutica líquida en la que el número de partículas subvisibles ($\geq 10,00\text{ }\mu\text{m}$, $< 400,00\text{ }\mu\text{m}$) después de 12 meses de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ es de 0 a 1.000 medido mediante HIAC;

- una formulación farmacéutica líquida en la que el número de partículas subvisibles ($\geq 10,00\text{ }\mu\text{m}$, $< 400,00\text{ }\mu\text{m}$) después de 12 meses de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en estado cerrado es de 0 a 1.000 medido mediante HIAC;

- una formulación farmacéutica líquida en la que el número de partículas subvisibles ($\geq 1,00\text{ }\mu\text{m}$, $< 100,00\text{ }\mu\text{m}$) después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ es de 0 a 30.000 medido mediante IMF;

- una formulación farmacéutica líquida en la que el número de partículas subvisibles ($\geq 1,00\text{ }\mu\text{m}$, $< 100,00\text{ }\mu\text{m}$) después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del $75 \pm 5\%$ en estado cerrado es de 0 a

30.000 medido mediante IMF;

- una formulación farmacéutica líquida en la que el número de partículas subvisibles ($\geq 10,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$

5 es de 0 a 200 medido mediante IMF;

- una formulación farmacéutica líquida en la que el número de partículas subvisibles ($\geq 10,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del $75 \pm 5 \%$ en estado cerrado es de 0

10 a 200 medido mediante IMF;

- una formulación farmacéutica líquida en la que el número de partículas subvisibles ($\geq 10,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) después de 6 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ es de 0 a 500 medido mediante IMF;

15 - una formulación farmacéutica líquida en la que el número de partículas subvisibles ($\geq 10,00 \mu\text{m}$, $< 100,00 \mu\text{m}$) después de 6 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del $75 \pm 5 \%$ en estado cerrado es de 0 a 500 medido mediante IMF;

20 **Tasa de oxidación**

- una formulación farmacéutica líquida en la que la tasa de oxidación de Met 255 de la cadena pesada después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ es del 0 % al 2,5 % medida mediante CL-EM;

25 - una formulación farmacéutica líquida en la que la tasa de oxidación de Met 255 de la cadena pesada después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del $75 \pm 5 \%$ en estado cerrado es del 0 % al 2,5 % medida mediante CL-EM;

30 **Variantes de carga**

- una formulación farmacéutica líquida que muestra un pico

ácido del 20 % al 35 % medido mediante HPLC-CII después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$;

- una formulación farmacéutica líquida que muestra un pico ácido del 20 % al 35 % medido mediante HPLC-CII después de 4

5 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del $75 \pm 5\%$ en estado cerrado;

- una formulación farmacéutica líquida que muestra un pico básico del 33 % al 40 % medido mediante HPLC-CII después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$;

10 - una formulación farmacéutica líquida que muestra un pico básico del 33 % al 40 % medido mediante HPLC-CII después de 4 semanas de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del $75 \pm 5\%$ en estado cerrado;

Afinidad de unión a TNF- α

15 - una formulación farmacéutica líquida que tiene una afinidad de unión a TNF- α del 80 % al 120 % medida mediante ELISA después de 12 meses de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$; y

- una formulación farmacéutica líquida que tiene una
20 afinidad de unión a TNF- α del 80 % al 120 % medida mediante ELISA después de 12 meses de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en estado cerrado.

En una realización de la presente invención, la
25 formulación farmacéutica puede tener una viscosidad de 0,5 cp a 10,0 cp medida después de 1 mes de almacenamiento a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. En otra realización de la presente invención, la formulación farmacéutica puede tener una viscosidad de 0,5 cp a 5,0 cp medida después de 6 meses
30 de almacenamiento a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

(H) Método para la preparación de una formulación farmacéutica líquida estable

La formulación farmacéutica líquida estable de la presente invención puede prepararse usando cualquier método conocido que no se limita a un método particular. Por ejemplo, la formulación farmacéutica líquida estable puede prepararse mediante la adición de un tampón a una solución que contiene un tensioactivo y un azúcar o su derivado ajustado al mismo tiempo el pH de la solución, y después añadiendo un anticuerpo a la solución mixta. Como alternativa, la formulación farmacéutica líquida puede prepararse mediante la preparación de una solución que contiene algunos excipientes en la etapa final de un proceso de purificación y después añadiendo el componente restante a la solución. Por ejemplo, la formulación farmacéutica líquida puede prepararse mediante la preparación de una solución que contiene un anticuerpo, un tampón y un azúcar o su derivado, y después añadiendo un tensioactivo a la solución.

Además, el método para la preparación de la formulación puede comprender o no comprender una etapa de liofilización.

Cuando el método de preparación no comprende la etapa de liofilización, por ejemplo, la formulación farmacéutica líquida preparada de acuerdo con la presente invención puede tratarse mediante esterilización y después puede ponerse inmediatamente en un recipiente cerrado.

Cuando el método de preparación comprende la etapa de liofilización, por ejemplo, la formulación farmacéutica líquida preparada de acuerdo con la presente invención puede

liofilizarse o puede liofilizarse y almacenarse, y después los componentes retirados o modificados mediante liofilización y/o almacenamiento pueden complementarse o reemplazarse, preparando de este modo la formulación

5 farmacéutica líquida de acuerdo con la presente invención.

Como alternativa, solo los componentes de la formulación farmacéutica líquida de la presente invención, excluyendo los componentes que pueden retirarse o modificarse mediante liofilización y/o almacenamiento, pueden liofilizarse o

10 pueden liofilizarse y almacenarse, y después pueden añadirse los componentes excluidos a los mismos, preparando de este modo la formulación farmacéutica líquida de acuerdo con la presente invención.

15 La Solicitud de Patente Coreana N.º 10-2017-0081814 previamente presentada por el solicitante, se incorpora en el presente documento por referencia.

- Método para el tratamiento de una enfermedad tratable con anticuerpo anti-TNF- α de la presente invención

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad tratable con anti-TNF- α , comprendiendo el método una etapa de administración por vía subcutánea a un sujeto una composición farmacéutica que

25 contiene un anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo puede comprender infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab o biosimilares de los mismos.

30

En una realización de la presente invención, el anticuerpo puede comprender infliximab.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo puede comprender un anticuerpo monoclonal IgG humano-de ratón quimérico.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede comprender: una región variable de la cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, un dominio CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y una región variable de la cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, un dominio CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno puede comprender: una región variable de la cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; y una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo puede comprender: una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9; y una cadena

pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10.

En una realización de la presente invención, el
5 anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno (A) puede estar contenido a una concentración de 10 a 200 mg/ml.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad tratable con anti-TNF- α ,
10 comprendiendo el método una etapa de administración por vía subcutánea a un sujeto de una composición farmacéutica que contiene (A) un anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno; (B) un tensioactivo; (C) un azúcar o su derivado; (D) un tampón.

15

En una realización de la presente invención, el tensioactivo (B) puede comprender polisorbato, poloxámero o una mezcla de los mismos.

20

En una realización de la presente invención, el tensioactivo (B) puede comprender polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 o una mezcla de dos o más de los mismos.

25

En una realización de la presente invención, el tensioactivo (B) puede comprender polisorbato 80.

30

En una realización de la presente invención, el tensioactivo (B) puede estar contenido a una concentración del 0,02 al 0,1 % (p/v).

En una realización de la presente invención, el azúcar (C) puede comprender un monosacárido, un disacárido, un oligosacárido, un polisacárido o una mezcla de dos o más de los mismos, y el derivado de azúcar (C) puede comprender alcohol de azúcar, ácido de azúcar o una mezcla de los mismos.

En una realización de la presente invención, el azúcar o su derivado (C), puede comprender sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de los mismos.

En una realización de la presente invención, el azúcar o su derivado (C) puede estar contenido a una concentración del 1 al 10 % (p/v).

En una realización de la presente invención, el tampón (D) puede comprender acetato o histidina.

En una realización de la presente invención, el tampón (D) puede tener una concentración de 1 a 50 mM.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede tener un pH de 4,0 a 5,5.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede estar libre de ácido aspártico, lisina, arginina o mezclas de los mismos.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede estar libre de

NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ o mezclas de los mismos.

En una realización de la presente invención, la
5 formulación farmacéutica líquida estable puede estar libre de un agente quelante.

En una realización de la presente invención, la
formulación farmacéutica líquida estable puede estar libre de
10 un conservante.

En una realización de la presente invención, la
formulación farmacéutica líquida estable puede contener
adicionalmente un vehículo acuoso, un antioxidante o una
15 mezcla de dos o más de los mismos.

En una realización de la presente invención, la
formulación farmacéutica líquida estable puede tener una
viscosidad de 0,5 cp a 10 cp medida después de 1 mes de
20 almacenamiento a una temperatura de 40 °C ± 2 °C, o una
viscosidad de 0,5 cp a 5 cp medida después de 6 meses de
almacenamiento a una temperatura de 5 °C ± 3 °C.

En una realización de la presente invención, la
25 formulación farmacéutica líquida estable puede contener: (A)
un anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno, que
comprende una región variable de la cadena ligera que
comprende un dominio CDR1 que comprende una secuencia de
aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, un dominio CDR2 que comprende
30 una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 y un dominio
CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID

NO: 3; y una región variable de la cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, un dominio CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6; (B) un tensioactivo; (C) un azúcar o su derivado; y (D) un tampón que comprende acetato o histidina.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede contener: (A) de 90 a 180 mg/ml de un anticuerpo o su fragmento-de unión a antígeno, que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, un dominio CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y una región variable de la cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, un dominio CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6; (B) del 0,02 al 0,1 % (p/v) de un tensioactivo; (C) del 1 al 10 % (p/v) de un azúcar o su derivado; y (D) de 1 a 50 mM de un tampón que comprende acetato o histidina.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede administrarse por vía subcutánea.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede no someterse a

una etapa de reconstitución, una etapa de dilución o ambas, antes de su uso.

En una realización de la presente invención, la
5 formulación farmacéutica líquida estable puede cargarse en una jeringuilla precargada antes de su uso.

En una realización de la presente invención, la jeringuilla precargada puede incluirse en un autoinyector
10 antes de su uso.

Enfermedad tratable con anticuerpo anti-TNF- α

En una realización de la presente invención, la
15 enfermedad tratable con el anticuerpo anti-TNF- α se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil, enfermedad hemolítica del recién
20 nacido, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, prevención del rechazo de trasplantes de órganos, linfoma no Hodgkin, cáncer metastásico, retinopatía del prematuro, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de cabeza y cuello, osteoporosis, hemoglobinuria nocturna
25 paroxística, candidiasis invasiva, cáncer de mama, melanoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, asma, cáncer nasofaríngeo, choque hemorrágico, infección por *Staphylococcus aureus* y linfoma folicular.

30

En una realización de la presente invención, la

enfermedad tratable con el anticuerpo anti-TNF- α puede ser una enfermedad tratable mediante la administración intravenosa de infliximab.

5 En una realización de la presente invención, la enfermedad tratable con el anticuerpo anti-TNF- α puede ser artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis en placas, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante, que puede tratarse mediante la administración
10 intravenosa de infliximab.

En una realización de la presente invención, el sujeto al que se le ha de administrar el anticuerpo anti-TNF- α es un paciente que tiene una respuesta inadecuada a fármacos
15 antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluyendo metotrexato.

En una realización de la presente invención, el sujeto al que se le ha de administrar el anticuerpo anti-TNF- α es un
20 paciente que no ha sido tratado previamente con metotrexato y otros FARME.

En una realización de la presente invención, el sujeto al que se le ha de administrar el anticuerpo anti-TNF- α es un
25 paciente que presenta indicadores serológicos elevados asociados a síntomas predominantemente axiales graves e inflamación, que no muestran ninguna respuesta adecuada a las terapias habituales.

30 En una realización de la presente invención, el sujeto al que se le ha de administrar el anticuerpo anti-TNF- α es un

paciente que no responde, tiene contraindicaciones o tiene intolerancia al metotrexato, la ciclosporina o terapias sistémicas incluyendo la terapia con psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

5

En una realización de la presente invención, el sujeto al que se le ha de administrar el anticuerpo anti-TNF- α es un paciente que tiene una respuesta inadecuada o tiene intolerancia o tiene contraindicaciones para el tratamiento
10 con corticoesteroides, 6-mercaptopurina, azatioprina o inmunosupresores.

En una realización de la presente invención, el sujeto al que se le ha de administrar el anticuerpo anti-TNF- α es un
15 paciente que no responde a terapias habituales, incluyendo terapias antibióticas, de excreción o inmunosupresoras.

Dosis e intervalo de administración

20 En una realización de la presente invención, el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno puede administrarse a una dosis de 60 a 300 mg. Específicamente, puede administrarse a una dosis de 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190,
25 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 o 300 mg.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, puede administrarse a una dosis de 90 a 180 mg. En otra
30 realización, el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, puede administrarse a una dosis de 120 a 240 mg.

En otra realización más, el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, puede administrarse a una dosis de 120 a 240 mg.

5 En una realización de la presente invención, el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, puede administrarse a una dosis de 90 a 180 mg cuando el peso corporal del paciente es inferior a 80 kg y puede administrarse en una cantidad de 190 a 270 mg cuando el peso
10 corporal del paciente es superior a 80 kg.

En una realización de la presente invención, el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, puede administrarse a intervalos de 1 a 8 semanas.
15 Específicamente, puede administrarse a intervalos de 1 semana, 1,5 semanas, 2 semanas, 2,5 semanas, 3 semanas, 3,5 semanas, 4 semanas, 4,5 semanas, 5 semanas, 5,5 semanas, 6 semanas, 6,5 semanas, 7 semanas, 7,5 semanas u 8 semanas.

20 En otra realización de la presente invención, el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, puede administrarse a intervalos de 2 a 4 semanas.

Preadministración

25

Antes de la etapa de administración por vía subcutánea del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, puede incluirse una etapa de administración por vía intravenosa del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión
30 a antígeno.

En una realización de la presente invención, antes de la etapa de administración subcutánea, puede incluirse una etapa de administración por vía intravenosa del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno a una dosis de 1 a 10 mg/kg. Específicamente, puede incluirse una etapa de administración por vía intravenosa del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno a una dosis de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg/kg.

En otra realización de la presente invención, antes de la etapa de administración subcutánea, puede incluirse una etapa de administración por vía intravenosa del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno a una dosis de 2 a 8 mg/kg. En otra realización más de la presente invención, antes de la etapa de administración subcutánea, puede incluirse una etapa de administración por vía intravenosa del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno a una dosis de 3 a 5 mg/kg.

En una realización de la presente invención, antes de la etapa de administración subcutánea, puede incluirse una etapa de administración por vía intravenosa del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno a intervalos de 1 a 8 semanas. Específicamente, puede incluirse una etapa de administración por vía intravenosa del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno a intervalos de 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 o 8 semanas.

En otra realización de la presente invención, antes de la etapa de administración subcutánea, puede incluirse una etapa de administración por vía intravenosa del anticuerpo anti-

TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno a intervalos de 2 a 4 semanas.

En una realización de la presente invención, antes de la
5 etapa de administración subcutánea, puede incluirse una etapa de administración por vía intravenosa del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, y el intervalo de tiempo entre la última administración intravenosa y la primera administración subcutánea es de 1 a 8 semanas.
10 Específicamente, puede incluirse una etapa de administración por vía intravenosa del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno a intervalos de 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 o 8 semanas.

15 En otra realización de la presente invención, antes de la etapa de administración subcutánea, puede incluirse una etapa de administración por vía intravenosa del anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, y el intervalo de tiempo entre la última administración intravenosa y la
20 primera administración subcutánea es de 2 a 4 semanas.

Coadministración

Puede administrarse otro agente biológico o agente
25 quimioterápico junto con el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno de la presente invención.

La administración se realiza simultáneamente, antes o después de la administración del anticuerpo anti-TNF- α o su
30 fragmento-de unión a antígeno.

En una realización de la presente invención, el agente biológico que se coadministra puede comprender etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab o una combinación de los mismos.

5

En una realización de la presente invención, el agente quimioterápico que se coadministra puede comprender un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME).

10

En una realización de la presente invención, el agente quimioterápico que se coadministra puede comprender metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina o una combinación de los mismos.

15 - Producto

La presente invención también proporciona un producto que comprende: la formulación farmacéutica líquida estable; y un recipiente que recibe la formulación farmacéutica líquida estable en un estado cerrado.

20

La formulación farmacéutica líquida estable es como se ha descrito anteriormente.

25

En una realización de la presente invención, el recipiente puede estar formado de un material tal como vidrio, un polímero (plástico), un metal o similar, pero no se limita a los mismos. En una realización de la presente invención, el recipiente es un frasco, un vial, un cartucho, una jeringuilla (jeringuilla precargada, jeringuilla automática) o un tubo, pero no se limita a los mismos. En una

30

realización de la presente invención, el recipiente puede ser un vial de vidrio o de polímero, o una jeringuilla precargada de vidrio o de polímero.

5 Formas de producto específicas del vial, el cartucho, la jeringuilla precargada o la jeringuilla automática descritos anteriormente y métodos de carga de la formulación farmacéutica líquida estable dentro del vial, el cartucho, la jeringuilla precargada o la jeringuilla automática, pueden
10 estar fácilmente disponibles o pueden implementarse por cualquier experto en el campo técnico al que pertenece la presente invención. Por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. N.º 4.861.335 y 6.331.174, etc., desvelan la forma de producto específica de una jeringuilla precargada y un método
15 de carga. Por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. N.º 5.085.642 y 5.681.291, etc., desvelan la forma de producto específica de una jeringuilla automática y un método de ensamblaje. El vial, el cartucho, la jeringuilla precargada o la jeringuilla automática, descritos anteriormente que se
20 usan en la presente invención, pueden ser un producto disponible en el comercio o un producto fabricado por separado teniendo en cuenta las propiedades físicas de la formulación farmacéutica líquida estable, la zona en la que ha de administrarse la formulación, la dosis de la
25 formulación y similares.

 En una realización de la presente invención, el interior del recipiente puede no estar recubierto con aceite de silicona. Si está recubierto con aceite de silicona, la
30 estabilidad de la formulación puede reducirse. El recipiente puede ser un recipiente de dosis única o de dosis múltiples.

En una realización de la presente invención, el producto puede comprender adicionalmente instrucciones que proporcionan un método de uso de la formulación farmacéutica líquida estable, un método de almacenaje de la formulación o
5 ambos. El método de uso de la formulación incluye un método para el tratamiento de una enfermedad en el que la actividad de TNF- α actúa como un factor nocivo y puede incluir la vía de administración, la dosis de la formulación y el momento de la administración.

10

En una realización de la presente invención, el producto puede comprender otros utensilios necesarios (por ejemplo, una aguja, una jeringuilla, etc.) en un punto de vista comercial y un punto de vista del usuario.

15

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con referencia a ejemplos. Sin embargo, ha de entenderse que estos ejemplos son solo con fines ilustrativos y no tienen por objeto limitar el alcance
20 de la presente invención.

Ejemplo 1. Evaluación de la seguridad y la eficacia terapéutica en la administración por vía subcutánea de un infliximab a pacientes con artritis reumatoide (AR)

25

El presente ensayo clínico de un infliximab fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos y en fase I/III, diseñado para evaluar la eficacia, la farmacocinética y la seguridad entre el infliximab para administración
30 subcutánea (en lo sucesivo en el presente documento, infliximab SC) y el infliximab para administración

intravenosa (en lo sucesivo en el presente documento, infliximab IV) en combinación con metotrexato (MTX) y ácido fólico en pacientes con artritis reumatoide activa, que no habían mostrado respuestas adecuadas a la administración de MTX durante al menos 3 meses, en el que el presente ensayo clínico estaba compuesto por dos partes.

La parte 1 se diseñó para encontrar una dosis óptima del infliximab SC, en la que la dosis óptima del infliximab SC correspondiente a 3 mg/kg del infliximab IV durante las primeras 30 semanas se identificó por medio de un área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC_t) en estado estacionario entre las semanas 22 y 30. En el caso de la parte 1, el período de ensayo clínico ascendió a un máximo de 65 semanas, incluida la duración de una selección (las tres semanas máximas) hasta la visita del Final del estudio.

La parte 2 se diseñó para demostrar la no inferioridad de la eficacia entre el infliximab SC y el infliximab IV. Por tanto, por medio de las respuestas clínicas de acuerdo con cambios desde el valor basal en la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28; puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones) (proteína C reactiva, PCR) usando recuentos de 28 articulaciones en la semana 22, podría demostrarse que el infliximab SC no fue inferior al infliximab IV en términos de eficacia. En el caso de la parte 2, la dosis administrada y el intervalo de dosificación del infliximab SC se ajustaron a una administración de 120 mg cada dos semanas.

Parte 1

Los pacientes eran elegibles para inscribirse en el presente ensayo clínico, a condición de que todos cumplieran los siguientes criterios:

- 5 * El paciente tiene la enfermedad activa como se define por la presencia de 6 o más articulaciones inflamadas (de 28 evaluadas), 6 o más articulaciones sensibles (de 28 evaluados) y una concentración sérica de PCR > 0,6 mg/dl en la selección; y
- 10 * El paciente que ha completado al menos 3 meses de tratamiento de dosificación oral o parenteral con metotrexato entre 12,5 a 25 mg/semana y en una dosificación estable con metotrexato entre 12,5 a 25 mg/semana durante al menos 4 semanas antes de la primera administración del fármaco de
- 15 estudio (Día 0).

Los pacientes no fueron elegibles para inscribirse en el ensayo clínico, a condición de que cumplieran alguno de los siguientes criterios:

- 20 * Paciente que recibió previamente un agente biológico para el tratamiento de la AR y/o un inhibidor del TNF- α para el tratamiento de otra enfermedad; y
- * Paciente que tiene alergias a cualquiera de los excipientes de infliximab o cualesquiera otras proteínas
- 25 murinas y/o humanas o paciente con una hipersensibilidad al producto de inmunoglobulina.

El presente ensayo clínico estaba comprendido por tres períodos de ensayo clínico: Selección; Período de

30 tratamiento; y visita de Final del Estudio. La selección se realizó entre los días -21 y -1 antes de la administración

inicial del fármaco de estudio, en la que se evaluó la elegibilidad de los pacientes para el estudio. Se realizaron todos los exámenes, incluyendo las infecciones por hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2), un ensayo de embarazo en orina y suero para mujeres en edad fértil, así como factor reumatoide, anti-péptido citrulinado cíclico, ECG de 12 derivaciones, ensayos de laboratorio clínico, etc. Además, se realizó un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) y un examen de rayos X de tórax para excluir a los pacientes con tuberculosis (TB).

A todos los pacientes inscritos en el ensayo clínico se les administró infliximab IV en las semanas 0 y 2, respectivamente. Adicionalmente, a los pacientes se les administró ácido fólico en combinación con el MTX y el fármaco del estudio para minimizar y prevenir los acontecimientos adversos asociados a los efectos secundarios del MTX, también se les recordó tomar una dosis de mantenimiento del MTX del principio al fin del ensayo clínico. Además, los pacientes fueron elegibles para tomar la siguiente premedicación a discreción del investigador en un punto temporal de 30-60 minutos antes del inicio de la administración del fármaco del estudio de manera que se evitaran sus reacciones de hipersensibilidad al fármaco de estudio: por ejemplo, antihistamínicos (dosis equivalente de 2-4 mg de clorfeniramina), hidrocortisona, paracetamol y/o antihistamínicos no sedantes (dosis equivalente de 10 mg de cetirizina), pero no limitados a los mismos.

Aquellos a los que se administró una dosis completa del fármaco de estudio dos veces y se consideró que no tenían

problemas de seguridad a discreción del investigador, se asignaron aleatoriamente a una cohorte de infliximab SC o una cohorte de infliximab IV antes de la administración en la semana 6/día 42. Dicha asignación con respecto a la administración del fármaco de estudio se estratificó por país, una concentración de PCR sérica (igual o inferior a 0,6 mg/dl o menos, o superior a 0,6 mg/dl) en la semana 2 y un peso (igual o inferior a 70 kg o superior a 70 kg) en la semana 6. Se inscribieron un total de 50 pacientes con artritis reumatoide activa, de los cuales 48 se asignaron aleatoriamente a cuatro cohortes de ensayo clínico a una relación de 1:1:1:1, en las que la administración del fármaco de estudio se realizó hasta la semana 54 (tabla 1).

15 Tabla 1

Número de cohorte	Dosis administradas	Fármacos para ensayos clínicos	Método de administración	Número de pacientes
Cohorte 1	3 mg/kg	Infliximab IV 100 mg/vial	Infusión IV de 2 horas	13
Cohorte 2	90 mg	Infliximab SC 90 mg/JPC	Inyección SC única	11
Cohorte 3	120 mg	Infliximab SC 120 mg/JPC	Inyección SC única	12
Cohorte 4	180 mg	Infliximab SC 90 mg/JPC	Inyección SC doble	12

JPC, jeringuilla precargada

A aquellos que se asignaron a una Cohorte 1 se les administraron 7 dosis adicionales de infliximab IV en la Semana 6 y, posteriormente, cada ocho semanas (Semanas 14, 22, 30, 38, 46 y 54). A aquellos que se asignaron a las Cohortes 2, 3 y 4, se les administró inicialmente el

infliximab SC en la semana 6 y después, adicionalmente, se les administró el infliximab SC cada dos semanas hasta la semana 54. La dosis asignada inicialmente se ajustó a la dosis óptima en todos los pacientes de las Cohortes 2, 3 y 4 cuando la dosis óptima se confirmó después del hallazgo de la dosis. Después de eso, se administró una inyección SC adicional usando la dosis óptima hasta la Semana 54. El infliximab SC fue inyectado en los pacientes por un profesional sanitario en cada visita (Semanas 6, 8, 10, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46 y 54) en un sitio de estudio. Sin embargo, en todas las otras semanas (Semanas 12, 16, 18, 20, 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50 y 52), a los pacientes se les permitió realizar una autoinyección del infliximab SC, si el investigador lo determinaba adecuado después de entrenarlos para las técnicas de inyección apropiadas.

Los pacientes visitaron el sitio del estudio en un intervalo de tiempo predefinido para la evaluación clínica y el muestreo de sangre. En cada visita, se les hicieron preguntas acerca de los acontecimientos adversos y la medicación simultánea, mientras se les controlaba para detectar signos y síntomas clínicos de TB. La evaluación de los criterios de valoración farmacocinéticos primarios se realizó durante una fase de mantenimiento entre las Semanas 22 y 30, después se realizó la evaluación de los criterios de valoración farmacocinéticos secundarios durante un período de tratamiento hasta la Semana 54 y, después, se realizó el muestreo de sangre para el análisis, así como la evaluación de la eficacia, la FD y la seguridad, respectivamente, en el punto temporal especificado en un cronograma de evaluación.

Se produjo una visita de Final del Estudio 8 semanas después de que se recibiera la última dosis, ya fuera al final de la Fase de Mantenimiento o antes si el paciente se retiró del estudio. En un punto temporal de ocho semanas después de la última administración a los pacientes, se hicieron todos los esfuerzos para completar todas las evaluaciones de Final del Estudio.

Parte 2

10

La parte 2 comenzó basándose en una revisión de la Junta de Control de Seguridad de Datos con respecto a los datos del informe de aplicación de modelos FC, incluyendo datos de FC, eficacia, FD y seguridad, que se identificaron durante las primeras 30 semanas en la parte 1.

15

La parte 2 estaba compuesta por tres períodos de ensayo clínico, incluyendo la Selección; Período de tratamiento (Fase de Carga de Dosis y Fase de Mantenimiento) con un período de doble enmascaramiento durante la Fase de Mantenimiento hasta la Semana 30 seguido de un período sin enmascaramiento de 24 semanas; y Final del Estudio. La selección se realizó entre los Días -42 y el Día 0 antes de la administración inicial del fármaco de estudio, en la que se evaluó la elegibilidad de los pacientes para el estudio. Se realizaron todos los exámenes, incluyendo las infecciones por hepatitis B, hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2), un ensayo de embarazo en orina y suero para mujeres en edad fértil, así como factor reumatoide, anti-péptido citrulinado cíclico, ECG de 12 derivaciones, ensayos de laboratorio clínico, etc.

20

25

30

Además, se realizó un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) y un examen de rayos X de tórax para excluir a los pacientes con tuberculosis (TB).

5 A todos los pacientes inscritos en el ensayo clínico se les administró una dosis única de infliximab IV en las Semanas 0 y 2, respectivamente. Adicionalmente, a los pacientes se les administró ácido fólico en combinación con el MTX y el fármaco de estudio para minimizar y prevenir los
10 acontecimientos adversos asociados a los efectos secundarios del MTX, también se les recordó tomar una dosis de mantenimiento del MTX del principio al fin del ensayo clínico. Además, los pacientes fueron elegibles para tomar la premedicación siguiente a discreción del investigador en un
15 punto temporal de 30-60 minutos antes del inicio de la administración del fármaco de estudio de forma de evitar sus reacciones de hipersensibilidad al fármaco de estudio: por ejemplo, antihistamínicos (dosis equivalente de 2-4 mg de clorfeniramina), hidrocortisona, paracetamol y/o
20 antihistamínicos no sedantes (dosis equivalente de 10 mg de cetirizina), pero no limitados a los mismos.

Aquellos a los que se administró una dosis completa del fármaco de estudio dos veces y se consideró que no tenían
25 problemas de seguridad a discreción del investigador, se asignaron aleatoriamente a una cohorte de infliximab SC que se administró mediante jeringuilla precargada (JPC) con placebo IV o una cohorte de infliximab IV con placebo SC (JPC) antes de la administración en la Semana 6/Día 42. Dicha
30 asignación aleatoria con respecto a la administración del fármaco de estudio se estratificó por país, una concentración

sérica de PCR (igual o inferior a 0,6 mg/dl o superior a 0,6 mg/dl) en la Semana 2 y un peso (igual o inferior a 100 kg o superior a 100 kg) en la Semana 6. Un mínimo de 218 pacientes con AR activa se asignaron aleatoriamente a dos grupos de ensayo clínico en una relación de 1:1, en los que la administración del fármaco de estudio se realizó hasta la Semana 54. Se usó un diseño simulado doble para mantener el enmascaramiento hasta la Semana 30 (Tabla 2).

10 Tabla 2

Número de grupo	Dosis administradas	Fármacos para ensayos clínicos	Método de administración	Número de pacientes
Brazo 1	3 mg/kg	Infliximab IV 100 mg/vial	2 horas de infusión IV	Al menos 109
Brazo 2	120 mg	Infliximab SC 120 mg/JPC	Inyección SC única	Al menos 109

JPC, jeringuilla precargada

A aquellos que se asignaron a un grupo 1 se les administraron 3 dosis adicionales del infliximab IV en la Semana 6 y posteriormente cada ocho semanas (Semanas 14 y 22) hasta la Semana 22, mientras que se administró el placebo SC en la Semana 6 y posteriormente cada dos semanas hasta la Semana 28. Después de eso, el infliximab IV se cambió por el infliximab SC (JPC) en la Semana 30. Después, el infliximab SC (JPC) se administró hasta la Semana 54. A los que se asignaron a un grupo 2 se les administró inicialmente el infliximab SC (JPC) en la Semana 6 y posteriormente cada dos semanas, lo que continuó hasta la Semana 54, mientras que el placebo IV se administró en las Semanas 6, 14 y 22.

El infliximab SC (el placebo SC durante un período de

doble enmascaramiento) se inyectó en los pacientes por un profesional sanitario en cada visita (Semanas 6, 14, 22, 24-28 (las que visitaron para la evaluación FC), 30, 38, 46 y 54) en un sitio de estudio. Sin embargo, en todas las otras 5 semanas (Semanas 8, 10, 12, 16, 18, 20, 24-28 (las que no visitaron para la evaluación FC), 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50 y 52), a los pacientes se les permitió realizar una autoinyección del infliximab SC (el placebo SC durante el período de doble enmascaramiento), si el investigador lo 10 determinaba como adecuado después de entrenarlos para las técnicas de inyección apropiadas.

En un determinado país, el infliximab SC se autoinyectó mediante un autoinyector (AI) cada dos semanas a partir de la 15 Semana 46. Se realizaron evaluaciones mediante un Cuestionario de Evaluación de Autoinyección (CEAI) antes y después de la autoinyección de Infliximab SC, una lista de verificación de evaluación de la autoinyección y una lista de verificación de posibles peligros para que pueda evaluarse la 20 usabilidad del infliximab SC (AI).

En el caso de la parte 2, la evaluación clínica, el muestreo de sangre y las visitas de estudio para cada tipo, se realizaron de la misma manera que se muestra en la parte 25 1, así como en un punto temporal especificado en un cronograma de evaluación.

Resultados

1-1. Evaluación de Seguridad

30 **Sumario de acontecimientos adversos**

La evaluación de seguridad se realizó con respecto a criterios de valoración secundarios en la parte 1, es decir, inmunogenia, control de la hipersensibilidad (incluyendo el control de la hipersensibilidad retardada), medición de
5 signos vitales (incluyendo presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria y temperatura corporal), peso, ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA), radiografía de tórax, estados infecciosos de hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1, VIH-2),
10 opiniones sobre el examen físico, ECG de 12 derivaciones, acontecimientos adversos (en lo sucesivo en el presente documento AA) (incluyendo los acontecimientos adversos graves (en lo sucesivo en el presente documento AAG)), acontecimientos adversos de interés especial (reacción
15 relacionada con la infusión/reacción de hipersensibilidad/reacción anafiláctica [reacción relacionada con la administración], reacción de hipersensibilidad retardada, reacción en el sitio de inyección, infección y neoplasias malignas), signos y síntomas de TB, análisis de
20 laboratorio clínico, ensayo de embarazo, medicación previa y simultánea, dolores locales usando una escala analógica visual (EVA) de 10 cm, etc.

Los datos de seguridad acumulados incluyeron los
25 acontecimientos adversos (y acontecimientos adversos graves) notificados hasta la visita de Final del Estudio, independientemente de su correlación con un fármaco clínico, en los que un sumario global de los AA notificados después del tratamiento durante una fase de mantenimiento (Semanas 6
30 a 54) se presentaron en la Tabla 3. En general, se notificaron 109 acontecimientos adversos que surgen del

tratamiento (en lo sucesivo en el presente documento AAST) en 33 pacientes (68,8 %) - nueve pacientes (69,2 %) de la cohorte IV (Cohorte 1) y 24 pacientes (68,6 %) de las Cohortes totales SC (Cohortes 2, 3 y 4), respectivamente, lo que indica que la proporción de las cohortes totales SC fue similar a la de la cohorte IV. Además, la intensidad de la mayoría de los AAST se mostró como de grado 1 o 2, en los que entre todos los AAST, los AA notificados en 23 pacientes en total (47,9 %) se consideraron relacionados con el fármaco de estudio.

Se notificaron AAG que surgen del tratamiento (en lo sucesivo en el presente documento AAGST) en un total de seis pacientes (12,5 %) - un paciente (7,7 %) de la cohorte IV (Cohorte 1) y cinco pacientes (14,3 %) de las cohortes SC totales (Cohortes 2 y 4), respectivamente. De las cohortes SC, los AAGST no se notificaron en la cohorte 3. La intensidad de los AAGST se mostró como de grado 2 o 3, de los cuales los considerados por los pacientes como asociados al fármaco de estudio se notificaron para dos pacientes (16,7 %) en la cohorte 4. Además, se interrumpió la administración del fármaco de estudio para un paciente (9,1 %) en la cohorte 2 después de la administración en la Semana 30, así como para dos pacientes (16,7 %) en la cohorte 3 después de la administración en las Semanas 30 y 32 respectivamente, ya que el investigador los determinó como acontecimientos médicos críticos entre todos los AAGST.

De los AAST clasificados como reacciones relacionadas con la administración (RRA), la reacción relacionada con la infusión, la hipersensibilidad o las reacciones anafilácticas

se notificaron en un total de cuatro pacientes (8,3 %) - un paciente (7,7 %) de la cohorte IV (Cohorte 1) y tres pacientes (8,6 %) de las Cohortes totales SC (Cohortes 2 y 3). De los AAST clasificados como RRA, la reacción relacionada con la infusión, la hipersensibilidad o las reacciones anafilácticas no se notificaron en la cohorte 4 de las Cohortes SC. Como las RRA de infliximab se asociaron a un anticuerpo anti-fármaco (en lo sucesivo en el presente documento, AAF) (Remsima SmPC 2017), se evaluó la presencia de AAF en pacientes que habían mostrado RRA. Los pacientes que tuvieron resultados positivos para el AAF y un anticuerpo neutralizante (en lo sucesivo en el presente documento AbN) sumaron un total de dos (cada uno para las Cohortes 1 y 2). A un paciente de la cohorte 2 se le administró infliximab IV dos veces durante un período de carga de dosis, es decir, en las Semanas 0 y 2, y después se le administró el infliximab SC total dos veces, es decir, en las Semanas 6 y 8. Las RRA se notificaron en las Semanas 6 y 8 y se identificaron como positivas para el AAF y el AbN en la Semana 6 y la visita de Final del Estudio (realizada en diez semanas después de la visita en la Semana 8). Las RRA se notificaron en un paciente de la cohorte 1 en la Semana 38 y se identificaron como positivas para el AAF y el AbN en las Semanas 30 y 38, así como en la visita de Final del Estudio (realizada en diez semanas después de la visita en la Semana 38).

Los AAST clasificados como reacción en el sitio de inyección se notificaron en un total de cinco pacientes (14,3 %) en las Cohortes totales SC (Cohortes 2, 3 y 4), en los que la intensidad de los mismos se mostró como de grado 1 o 2. Los AAST clasificados como reacción en el sitio de

inyección no se notificaron en la cohorte IV (Cohorte 1). La presencia de AAF también se evaluó para pacientes que mostraron reacción en el sitio de inyección y uno (Cohorte 2) de los cinco pacientes tuvo resultados positivos para AAF y AbN en una visita en la Semana 6, es decir, un día antes de la aparición de los AAST clasificados como reacción del sitio de inyección.

Se notificaron AA que surgen del tratamiento, clasificados como infección para 5 pacientes (38,5 %) y 13 pacientes (37,1 %) en la cohorte IV (Cohorte 1) y las Cohortes totales SC (Cohorte 2-4), respectivamente.

Los AAST que condujeron a la interrupción del fármaco de estudio se notificaron para seis pacientes (17,1 %) en las cohortes SC (Cohortes 2, 3 y 4), en los que los acontecimientos adversos notificados fueron síndrome antifosfolípido, reacción en el sitio de inyección, RRA, TB pulmonar y TB latente. En la cohorte IV, los AAST clasificados como infección no se notificaron.

No se notificaron muertes durante el estudio.

Tabla 3

	Cohorte 1 IV 3 mg/kg (N = 13)	Cohorte 2 SC 90 mg (N = 11)	Cohorte 3 SC 120 mg (N = 12)	Cohorte 4 SC 180 mg (N = 12)	SC total (N = 35)
Número de pacientes con al menos un AAST (%)	9 (69,2)	7 (63,6)	8 (66,7)	9 (75,0)	24 (68,6)
Relacionado	4 (30,8)	5 (45,5)	7 (58,3)	7 (58,3)	19 (54,3)
No relacionado	9 (69,2)	5 (45,5)	2 (16,7)	4 (33,3)	11 (31,4)

Número de pacientes con al menos un AAGST (%)	1 (7,7)	2 (18,2)	0	3 (25,0)	5 (14,3)
Relacionado	0	0	0	2 (16,7)	2 (5,7)
No relacionado	1 (7,7)	2 (18,2)	0	1 (8,3)	3 (8,6)
Número de pacientes con al menos un AAST clasificado como reacciones relacionadas con la administración (%)	1 (7,7)	1 (9,1)	2 (16,7)	0	3 (8,6)
Número de pacientes con al menos un AAST clasificado como reacción en el sitio de inyección (%)	0	2 (18,2)	1 (8,3)	2 (16,7)	5 (14,3)
Número de pacientes con al menos un AAST clasificado como infección (%)	5 (38,5)	4 (36,4)	3 (25,0)	6 (50,0)	13 (37,1)
Relacionado	2 (15,4)	1 (9,1)	3 (25,0)	3 (25,0)	7 (20,0)
Número de pacientes con al menos un AAST que conduce al estudio de interrupción del tratamiento (%)	0	2 (18,2)	2 (16,7)	2 (16,7)	6 (17,1)

* En cada nivel de resumen, los pacientes se contaron una vez si notificaron uno o más acontecimientos. Solo se contó el acontecimiento más grave. El acontecimiento se consideró relacionado si la relación se definió como "Posible", "Probable", "Segura".

Inmunogenia

En general, la proporción de pacientes con resultados positivos de AAF fue menor en las cohortes SC durante el

estudio y la mayoría de los pacientes tuvieron resultados negativos en el ensayo de AAF en la Semana 54. También hubo una tendencia hacia tasas más bajas de AAF positivo con una dosificación aumentada de Infliximab SC. El número de

5 pacientes que tuvieron resultados positivos de AAF en la Semana 54 fue de 9 (69,2 %), 4 (36,4 %), 2 (16,7 %) y 2 (16,7 %) pacientes de la Cohorte 1 a 4, respectivamente (Tabla 4).

10 Tabla 4

Visita	Cohorte 1 IV 3 mg/kg (N = 13)	Cohorte 2 SC 90 mg (N = 11)	Cohorte 3 SC 120 mg (N = 12)	Cohorte 4 SC 180 mg (N = 12)	SC total (N = 35)
Semana 0					
Positivo para AAF	0	0	0	0	0
Positivo para AbN	0	0	0	0	0
Semana 6					
Positivo para AAF	0	2 (18,2)	0	0	2 (5,7)
Positivo para AbN	0	2 (18,2)	0	0	2 (5,7)
Semana 14					
Positivo para AAF	5 (38,5)	2 (18,2)	1 (8,3)	1 (8,3)	4 (11,4)
Positivo para AbN	3 (23,1)	1 (9,1)	1 (8,3)	0	2 (5,7)
Semana 22					
Positivo para AAF	7 (53,8)	3 (27,3)	2 (16,7)	1 (8,3)	6 (17,1)
Positivo para AbN	5 (38,5)	2 (18,2)	1 (8,3)	0	3 (8,6)
Semana 30					

65					
Positivo para AAF	9 (69,2)	4 (36,4)	3 (25,0)	0	7 (20,0)
Positivo para AbN	6 (46,2)	2 (18,2)	1 (8,3)	0	3 (8,6)
Semana 38					
Positivo para AAF	9 (69,2)	4 (36,4)	1 (8,3)	1 (8,3)	6 (17,1)
Positivo para AbN	6 (46,2)	3 (27,3)	1 (8,3)	0	4 (11,4)
Semana 46					
Positivo para AAF	7 (53,8)	5 (45,5)	2 (16,7)	0	7 (20,0)
Positivo para AbN	5 (38,5)	2 (18,2)	1 (8,3)	0	3 (8,6)
Semana 54					
Positivo para AAF	9 (69,2)	4 (36,4)	2 (16,7)	2 (16,7)	8 (22,9)
Positivo para AbN	5 (38,5)	2 (18,2)	1 (8,3)	1 (8,3)	4 (11,4)
al menos uno positivo para AAF**	11/13 (84,6)	5/9 (55,6)	4/12 (33,3)	3/12 (25,0)	12/33 (36,4)
al menos uno positivo para AbN **	7/13 (53,8)	2/9 (22,2)	1/12 (8,3)	1/12 (8,3)	4/33 (12,1)

* AAF, anticuerpo anti-fármaco; AbN, anticuerpo neutralizante

5 ** Entre los pacientes que nunca se identificaron como positivos para el AAF y el AbN antes de la administración del fármaco de estudio en la Semana 6, solo se usaron para el recuento los pacientes que alguna vez se identificaron como positivos para el AAF y el AbN, incluso una sola vez después

la administración del fármaco de estudio en la Semana 6.

Evaluación del dolor local usando la escala analógica visual

5 El intervalo de EVA fue de 0 a 100 mm, indicando las puntuaciones más altas un dolor más intenso. Se observó un nivel ligeramente más alto de dolor local (EVA) en las Cohortes SC (Cohortes 2, 3, 4) en comparación con la cohorte IV (Cohorte 1) en el punto temporal de la primera inyección

10 SC (en la Semana 6), sin embargo, el dolor local disminuyó a medida que se inyectó infliximab SC repetidamente y se notificó un nivel menor de dolor para las Cohortes SC (Cohortes 2, 3, 4) en comparación con la cohorte IV (Cohorte 1). Entre las cohortes SC, el dolor local medio usando la EVA

15 de la cohorte SC de 180 mg fue ligeramente mayor que el de otras cohortes SC debido a recibir una doble inyección SC al mismo tiempo, pero hubo una tendencia a que el nivel del dolor en la cohorte SC de 180 mg fuera menor que el de la cohorte IV (Cohorte 1) (tabla 5).

20

Tabla 5

Visita estadística	Cohorte1 IV 3 mg/kg (N = 13)	Cohorte 2 SC 90 mg (N = 11)	Cohorte 3 SC 120 mg (N = 12)	Cohorte 4 SC 180 mg (N = 12)
Semana 6				
N	8	11	12	12
Media (Desviación típica, DT)	9,63 (12,817)	7,09 (9,648)	17,71 (21,922)	11,21 (12,496)
Mediana	5,00	2,00	8,00	7,50
Mínimo, Máximo	1, 39	0, 30	0, 65	0, 35
Semana 14				
N	10	10	11	12

Visita estadística	Cohorte1 IV 3 mg/kg (N = 13)	Cohorte 2 SC 90 mg (N = 11)	Cohorte 3 SC 120 mg (N = 12)	Cohorte 4 SC 180 mg (N = 12)
Media (DT)	11,70 (14,080)	4,20 (6,210)	7,82 (8,072)	10,21 (13,934)
Mediana	7,00	1,25	6,00	5,00
Mínimo, Máximo	1, 45	0, 18	0, 23	0, 41
Semana 22				
N	13	10	11	12
Media (DT)	19,15 (32,080)	5,30 (5,912)	6,86 (10,460)	10,17 (10,100)
Mediana	3,00	2,25	2,00	7,00
Mínimo, Máximo	0, 84	0, 18	0, 36	1, 31
Semana 30				
N	13	10	11	12
Media (DT)	13,85 (22,649)	7,55 (10,828)	4,36 (5,446)	6,08 (5,351)
Mediana	3,00	2,25	3,00	3,50
Mínimo, Máximo	0, 77	0, 35	0, 17	1, 16
Semana 54				
N	12	9	9	8
Media (DT)	5,58 (7,868)	5,22 (5,974)	5,22 (5,094)	9,63 (6,718)
Mediana	2,00	2,00	3,00	9,50
Mínimo, Máximo	1, 26	0, 15	0, 17	1, 19

1-2. Evaluación de la eficacia terapéutica

Actividad de la enfermedad medida mediante DAS28

5 Como resultado del análisis de DAS28 (proteína C reactiva; PCR) y DAS28 (velocidad de sedimentación globular; VSG) en las Semanas 2, 6, 14, 22, 30 y 54 en comparación con el valor basal como criterio de valoración de eficacia secundario, no hubo diferencias notables entre las cohortes

10 SC de infliximab con tres dosis diferentes y la cohorte IV de

infliximab, en el que también se identificó que los valores reales tendieron a disminuir con el paso del tiempo.

Los valores reales y los cambios con respecto al valor basal en la actividad de la enfermedad medida mediante DAS28 se resumen en la Tabla 6 (PCR) y la Tabla 7 (VSG). Las puntuaciones medias de la actividad de la enfermedad medida mediante DAS28 disminuyeron con respecto al valor basal en las Semanas 2, 6, 14, 22, 30 y 54 en cada cohorte. Hubo una tendencia hacia una puntuación ligeramente menor que la puntuación de la cohorte IV DAS28 (PCR) en las Cohortes SC de la Semana 22 y la puntuación DAS28 (VSG) en las Cohortes SC de la Semana 30, lo que era coherente con las concentraciones C_{valle} mayores en las cohortes SC.

Tabla 6

	IV 3 mg/kg		SC 90 mg		SC 120 mg		SC 180 mg	
	(N = 13)		(N = 11)		(N = 12)		(N = 12)	
Visita Estadística	Resultado real	Cambio con respecto al valor basal	Resultado real	Cambio con respecto al valor basal	Visita Estadística	Resultado real	Cambio con respecto al valor basal	Resultado real
Valor basal								
n	13		11		12		12	
Media	5,413		6,273		5,719		5,527	
DT	0,7776		0,8234		0,9120		0,8185	
Mínimo	4,11		5,13		4,53		4,62	
Mediana	5,355		6,265		5,492		5,299	
Máximo	6,68		7,46		7,31		7,10	
Semana 2								
n	13	13	11	11	12	12	12	12

Media	4,328	-1,086	5,030	-1,243	4,421	-1,297	4,230	-1,297
DT	1,5161	0,9000	1,3922	1,2509	0,8815	0,5899	1,2647	0,8990
Mínimo	1,71	-2,41	2,27	-4,09	3,39	-2,10	2,60	-2,94
Mediana	4,661	-1,143	5,367	-1,191	4,067	-1,206	4,317	-1,206
Máximo	6,59	0,34	6,35	0,24	6,48	-0,23	6,59	-0,04
Semana 6								
n	13	13	11	11	12	12	11	11
Media	3,902	-1,512	4,600	-1,673	3,921	-1,798	3,419	-2,007
DT	1,4765	0,9278	1,0735	0,7104	1,1911	0,8442	1,1775	0,9631
Mínimo	1,82	-2,75	2,90	-2,37	2,55	-3,25	1,56	-3,97
Mediana	4,414	-1,451	4,663	-1,919	3,323	-1,890	3,370	-2,004
Máximo	6,37	-0,28	6,24	-0,03	6,28	-0,43	5,09	-0,27
Semana 14								
n	13	13	10	10	11	11	12	12
Media	3,558	-1,856	3,968	-2,296	3,446	-2,255	2,933	-2,594
DT	1,2612	0,8621	1,2485	0,8131	1,3406	1,1376	1,1779	0,8486
Mínimo	1,92	-2,89	1,84	-3,43	1,39	-4,41	1,50	-4,00
Mediana	3,549	-2,102	3,740	-2,392	3,223	-1,881	2,702	-2,665
Máximo	6,15	-0,52	5,58	-1,18	5,83	-0,89	5,63	-1,00
Semana 22								
n	13	13	10	10	11	11	12	12
Media	3,885	-1,529	3,730	-2,534	3,257	-2,444	2,789	-2,738
DT	1,6167	1,3228	1,0430	0,8491	1,4077	1,2380	1,3266	0,8753
Mínimo	1,86	-3,33	1,69	-4,07	1,50	-4,35	1,11	-3,95
Mediana	4,066	-1,404	3,626	-2,324	2,977	-1,989	2,606	-2,922
Máximo	6,74	1,38	5,27	-1,45	5,79	-1,07	5,53	-1,10
Semana 30								
n	13	13	10	10	10	10	12	12
Media	3,315	-2,099	3,029	-3,236	3,105	-2,586	2,741	-2,786
DT	1,2515	0,8499	1,1446	1,2430	1,0076	0,9749	0,9661	0,5621
Mínimo	1,80	-3,02	1,35	-6,11	1,77	-4,56	1,15	-3,79
Mediana	3,150	-2,312	2,917	-2,931	3,038	-2,345	2,831	-2,668
Máximo	6,41	0,26	4,78	-1,81	4,74	-1,18	4,51	-2,04
Semana 54								
n	12	12	8	8	10	10	10	10
Media	3,548	-1,961	3,025	-3,090	3,167	-2,545	2,911	-2,505

70

DT	1,1928	1,0766	1,0242	0,7390	0,9706	1,3996	0,9929	0,9279
Mínimo	1,26	-3,60	1,57	-4,44	1,35	-4,46	1,11	-3,51
Mediana	3,685	-1,742	2,770	-3,025	3,463	-2,585	2,877	-2,866
Máximo	5,28	0,08	4,58	-1,93	4,60	0,00	4,31	-0,55

Tabla 7

	IV 3 mg/kg		SC 90 mg		SC 120 mg		SC 180 mg	
	(N = 13)		(N = 11)		(N = 12)		(N = 12)	
Visita Estadística	Resultado real	Cambio con respecto al valor basal	Resultado real	Cambio con respecto al valor basal	Visita Estadística	Resultado real	Cambio con respecto al valor basal	Resultado real
Valor basal								
n	13		11		12		12	
Media	6,031		7,091		6,410		6,362	
DT	0,8940		0,8481		1,1642		0,8497	
Mínimo	3,85		5,33		4,54		5,04	
Mediana	6,009		7,182		6,360		6,318	
Máximo	7,41		8,18		8,11		7,98	
Semana 2								
n	13	13	11	11	12	12	12	12
Media	4,970	-1,061	5,773	-1,317	5,203	-1,207	5,019	-1,343
DT	1,7649	0,9720	1,8342	1,4313	1,3003	0,8837	1,3065	0,9234
Mínimo	1,31	-2,55	1,93	-4,86	3,22	-3,35	3,43	-3,19
Mediana	5,481	-0,816	6,433	-1,116	5,073	-1,014	4,793	-1,285
Máximo	7,51	0,44	7,51	0,10	8,04	-0,07	7,61	-0,01
Semana 6								
n	13	13	11	11	12	12	12	12
Media	4,496	-1,535	5,387	-1,704	4,685	-1,725	4,418	-1,944
DT	1,5015	0,8285	1,1940	0,6497	1,3766	1,0068	1,4161	1,0233
Mínimo	2,13	-2,78	2,88	-2,45	3,27	-3,37	2,25	-4,38
Mediana	4,714	-1,151	5,331	-1,775	4,184	-1,551	4,361	- 1,919
Máximo	7,35	-0,06	7,09	-0,35	7,66	-0,03	7,20	-0,46
Semana 14								

n	13	13	10	10	11	11	12	12
Media	4,236	-1,795	4,830	-2,291	4,306	-2,081	3,740	-2,621
DT	1,2772	0,7825	1,4762	0,9005	1,3940	1,3178	1,1732	0,7395
Mínimo	2,32	- 3,14	1,77	-3,56	2,68	-4,16	2,14	-3,94
Mediana	4,065	-1,588	4,821	-2,288	4,220	-1,395	3,417	-2,732
Máximo	6,88	-0,53	6,48	-0,97	7,00	-0,32	6,48	-1,19
Semana 22								
n	13	13	10	10	11	11	12	12
Media	4,354	-1,677	4,515	-2,606	3,875	-2,512	3,380	-2,981
DT	1,8065	1,4558	1,2611	0,8066	1,8028	1,7593	1,1641	0,6857
Mínimo	1,60	-4,02	1,57	-3,76	0,60	-6,28	1,85	-3,96
Mediana	4,267	-1,479	4,483	-2,470	3,890	-1,706	2,989	-2,908
Máximo	7,75	1,76	5,90	- 1,59	6,67	-0,57	5,97	-1,70
Semana 30								
n	13	13	10	10	10	10	12	12
Media	3,866	-2,165	3,669	-3,452	3,776	-2,562	3,318	-3. 044
DT	1,3425	0,9643	1,3555	1,1242	1,1186	1,2496	1,0164	0,5380
Mínimo	1,83	-3,79	1,15	-5,65	2,02	-4,63	1,54	-3,79
Mediana	4,156	-2,226	3,517	-3,239	3,642	-2,401	3,088	-2,992
Máximo	6,72	-0,03	5,32	-1,81	5,55	-0,69	5,38	-1,98
Semana 54								
n	12	12	9	9	11	11	10	10
Media	4,134	-2,078	3,984	-3,129	4,067	-2,320	3,434	-2,847
DT	1,3522	1,2491	1,1889	0,7665	0,9426	1,7582	1,1128	0,8623
Mínimo	1,92	-3,67	1,55	-4,68	2,24	-4,34	1,13	-3,91
Mediana	4,112	-2,001	4,305	-3,117	4,337	-2,602	3,284	-2,970
Máximo	6,50	0,38	5,47	-2,00	5,45	0,91	4,87	-1,16

Las respuestas LEUCR

La proporción de pacientes con una respuesta buena o moderada, definida de acuerdo con los criterios de respuesta LEUCR (Liga Europea contra el Reumatismo) usando DAS28 (PCR) durante el estudio fue similar entre las Cohortes (tabla 8). Los resultados de los criterios de respuesta LEUCR usando la

72

respuesta DAS28 (VSG) también fueron similares entre las Cohortes durante el estudio (Tabla 9).

Tabla 8

Visita estadística	IV 3 mg/kg (N = 13)	SC 90 mg (N = 11)	SC 120 mg (N = 12)	SC 180 mg (N = 12)
Semana 2				
Número de pacientes que respondieron (%)	7 (53,8)	6 (54,5)	10 (83,3)	8 (66,7)
- Respuesta moderada	3 (23,1)	4 (36,4)	10 (83,3)	4 (33,3)
- Buena respuesta	4 (30,8)	2 (18,2)	0	4 (33,3)
Semana 6				
Número de pacientes que respondieron (%)	9 (69,2)	9 (81,8)	10 (83,3)	10 (88,3)
- Respuesta moderada	4 (30,8)	8 (72,7)	5 (41,7)	6 (50,0)
- Buena respuesta	5 (38,5)	1 (9,1)	5 (41,7)	4 (33,3)
Semana 14				
Número de pacientes que respondieron (%)	12 (92,3)	9 (81,8)	10 (83,3)	11 (91,7)
- Respuesta moderada	6 (46,2)	7 (63,6)	5 (41,7)	2 (16,7)
- Buena respuesta	6 (46,2)	2 (18,2)	5 (41,7)	9 (75,0)
Semana 22				
Número de pacientes que respondieron (%)	10 (76,9)	10 (90,9)	10 (83,3)	11 (91,7)
- Respuesta moderada	5 (38,5)	8 (72,7)	3 (25,0)	4 (33,3)
- Buena respuesta	5 (38,5)	2 (18,2)	7 (58,3)	7 (58,3)
Semana 30				
Número de pacientes que respondieron (%)	12 (92,3)	10 (90,9)	10 (83,3)	12 (100,0)
- Respuesta moderada	5 (38,5)	5 (45,5)	5 (41,7)	5 (41,7)
- Buena respuesta	7 (53,8)	5 (45,5)	5 (41,7)	7 (58,3)
Semana 54				
Número de pacientes que respondieron (%)	11 (84,6)	8 (72,7)	9 (75,0)	9 (75,0)
- Respuesta moderada	7 (53,8)	3 (27,3)	6 (50,0)	3 (25,0)

73				
- Buena respuesta	4 (30,8)	5 (45,5)	3 (25,0)	6 (50,0)

Tabla 9

Visita estadística	IV 3 mg/kg (N = 13)	SC 90 mg (N = 11)	SC 120 mg (N = 12)	SC 180 mg (N = 12)
Semana 2				
Número de pacientes que respondieron (%)	6 (46,2)	5 (45,5)	7 (58,3)	9 (75,0)
- Respuesta moderada	4 (30,8)	3 (27,3)	7 (58,3)	9 (75,0)
- Buena respuesta	2 (15,4)	2 (18,2)	0	0
Semana 6				
Número de pacientes que respondieron (%)	8 (61,5)	9 (81,8)	10 (83,3)	10 (83,3)
- Respuesta moderada	5 (38,5)	8 (72,7)	10 (83,3)	8 (66,7)
- Buena respuesta	3 (23,1)	1 (9,1)	0	2 (16,7)
Semana 14				
Número de pacientes que respondieron (%)	11 (84,6)	8 (82,7)	9 (75,0)	11 (91,7)
- Respuesta moderada	8 (61,5)	7 (63,6)	6 (50,0)	6 (50,0)
- Buena respuesta	3 (23,1)	1 (9,1)	3 (25,0)	5 (41,7)
Semana 22				
Número de pacientes que respondieron (%)	10 (76,9)	10 (90,9)	10 (83,3)	12 (100,0)
- Respuesta moderada	6 (46,2)	9 (81,8)	6 (50,0)	6 (50,0)
- Buena respuesta	4 (30,8)	1 (9,1)	4 (33,3)	6 (50,0)
Semana 30				
Número de pacientes que respondieron (%)	12 (92,3)	10 (90,9)	10 (83,3)	12 (100,0)
- Respuesta moderada	7 (53,8)	6 (54,5)	8 (66,7)	4 (33,3)
- Buena respuesta	5 (38,5)	4 (36,4)	2 (16 .7)	8 (66,7)
Semana 54				
Número de pacientes que respondieron (%)	11 (84,6)	9 (81,8)	9 (75,0)	9 (75,0)
- Respuesta moderada	9 (69,2)	8 (72,7)	7 (58,3)	5 (41,7)
- Buena respuesta	2 (15,4)	1 (9,1)	2 (16,7)	5 (41,7)

Proporción de pacientes que consiguieron una respuesta clínica de acuerdo con ACR20

La proporción de pacientes que consiguieron una respuesta clínica de acuerdo con los criterios ACR20(mejora del 20 % según el Colegio Americano de Reumatología) de la Semana 14 a la Semana 54 fueron similares entre la cohorte IV (Cohorte 1) y las Cohortes SC (Cohorte 2, 3, 4) (tabla 10).

10 Tabla 10

Visita de parámetros	Cohorte 1 IV 3 mg/kg (N = 13)	Cohorte 2 SC 90 mg (N = 11)	Cohorte 3 SC 120 mg (N = 12)	Cohorte 4 SC 180 mg (N = 12)
ACR20				
Semana2	4 (30,8)	3 (27,3)	4 (33,3)	6 (50,0)
Semana 6	8 (61,5)	8 (72,7)	7 (58,3)	7 (58,3)
Semana 14	10 (76,9)	8 (72,7)	8 (66,7)	11 (91,7)
Semana 22	8 (61,5)	8 (72,7)	9 (75,0)	11 (91,7)
Semana 30	11 (84,6)	10 (90,9)	10 (83,3)	12 (100,0)
Semana 54	9 (69,2)	9 (81,8)	8 (66,7)	10 (83,3)

Ejemplo 2. Aplicación de modelos para la administración subcutánea de un infliximab a pacientes con AR

15 **Construcción del modelo FC-FD**

Se estableció un modelo farmacocinético-farmacodinámico (FC-FD) para la administración subcutánea (SC) de infliximab para integrarlo con un modelo farmacocinético (FC) cuantitativo no solo para simular la FC de futuras dosis y pautas administradas, sino también para simular la eficacia y seguridad del infliximab SC. El modelo FC-FD se basó en los datos de administración de infliximab IV en voluntarios

sanos, pacientes con espondilitis anquilosante (EA),
pacientes con artritis reumatoide (AR) y enfermedad de Crohn
(EC), así como los datos de administración de infliximab SC
en pacientes con EC, pacientes con AR y voluntarios sanos
5 (Código Identificador de Clinicaltrials.gov NCT01220518,
NCT01217086, NCT02096861).

El modelo FC-FD construido basándose en dichos datos
puede usarse para simular los resultados de administración
10 subcutánea para pacientes que tienen las indicaciones de
infliximab (AR, colitis ulcerosa (CU), EC, psoriasis en
placas, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante).

El análisis de aplicación de modelos FC-FD se realizó
15 mediante un enfoque de aplicación de modelos de efectos
mixtos no lineales. El análisis de datos comenzó con un
modelo de 1 compartimiento que incluía una eliminación
proporcional de un modelo de error proporcional y, después,
se realizó un modelo final mediante un modelo de 2
20 compartimentos que tenía una eliminación lineal desde un
compartimento central. Todos los modelos de farmacocinética
variaron en términos de aclaramiento (CL, por sus siglas en
inglés) y volumen de distribución.

25 En cuanto al modelo FC final, se predijo un perfil de
manera que cada valor estimado para el área bajo la curva de
concentración-tiempo (ABC_{τ}) y la concentración mínima
inmediatamente antes de los siguientes parámetros de
administración del fármaco de estudio (C_{valle}) con respecto al
30 ensayo clínico de infliximab se aplicó a cada dosis, uso y
vía de administración reales, en el que dichos datos se

resumieron descriptivamente con una mediana del valor y un intervalo de confianza del 90 %. Además, se realizó una simulación adicional para evaluar un efecto sobre una dosis, uso y vía de administración fijos para cada peso. La aplicación de modelos FC-FD y la simulación de dosis subcutáneas se realizaron por medio de NONMEM v7.2.

Escenario de pauta de dosis de la forma farmacéutica SC para la aplicación de modelos en pacientes con AR

Se predijo un aspecto farmacocinético basado en el siguiente escenario de simulación, en el que se predijeron en consecuencia la eficacia y seguridad, y después se evaluó en comparación con un uso de infusión de infliximab IV, en el que se administró una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg en un intervalo de ocho semanas (Tabla 11):

Tabla 11

Infliximab SC 120 mg Cada 2 Semanas
Infliximab SC 120 mg Cada 4 Semanas
Infliximab SC 180 mg Cada 4 Semanas

Valores estimados para los parámetros de exposición a infliximab sobre la dosis y el uso de infliximab SC para cada peso de pacientes con AR

Se simularon parámetros farmacocinéticos de exposición (ABC_t , C_{valle} y $C_{máx}$) sobre la dosis y el uso de infliximab SC de manera que se dividió un intervalo de peso de 50-130 kg en cada unidad de 10 kg, en los que los valores estimados para C_{valle} y ABC_t de la exposición a infliximab SC para cada peso mostró una correlación con una dosis de fármaco (Tabla 12).

Tabla 12

Comparación (a)	N	Parámetro	C _{valle}			ABC _t			C _{máx}		
			Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)	Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)	Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)
Ensayo: 120 mg SC a intervalos de 2 Semanas frente a Referencia ^(b)											
Todo el peso	1125	SC	13,4	10,13	9,53 ; 10,78	22492	1,37	1,33 ; 1,40	18,8	0,25 ; 0,26	
		IV	1,3			16467,2			74,8		
50-60 kg	100	SC	16,1	11,67	9,23 ; 14,76	26855,2	1,69	1,54 ; 1,85	22,4	0,33 ; 0,35	
		IV	1,4			15893,1			68		
60-70 kg	100	SC	15,4	9,14	7,31 ; 11,43	25450,4	1,44	1,32 ; 1,58	21,1	0,29 ; 0,31	
		IV	1,7			17660,9			73,3		
70-80 kg	100	SC	13,3	8,65	7,01 ; 10,67	22143	1,25	1,15 ; 1,35	18,4	0,24 ; 0,25	
		IV	1,5			17751,1			77,6		
80-90 kg	100	SC	11,9	8,16	6,61 ; 10,07	20002,3	1,11	1,02 ; 1,20	16,7	0,21 ; 0,22	
		IV	1,5			18037			81		
90-100 kg	100	SC	11	7,25	5,91 ; 8,90	18518,3	0,99	0,91 ; 1,07	15,5	0,18 ; 0,20	
		IV	1,5			18754,6			84		

100- 110 kg	10 0	SC IV	10,3 1,5	 6,85	5,53 8,49	17386 ,5 19379 ,7	 0,9	0,82 0,98	14,5 88,3	 0,16	0,15 0,18
110- 120 kg	10 0	SC IV	10,1 1,8	 5,74	4,57 7,22	16873 20696 ,5	 0,82	0,75 0,89	14 89,8	 0,16	0,15 0,17
120- 130 kg	10 0	SC IV	10 2,1	 4,78	3,99 5,72	16620 ,2 22191 ,7	 0,75	0,70 0,81	13,8 94,1	 0,15	0,14 0,16
<u>Ensayo: 120 mg SC a 4 intervalos semanales frente a Referencia ^(b)</u>											
Todo el peso	11 25	SC IV	4,3 1,3	 3,24	3,04 3,46	11280 ,7 16467 ,2	 0,69	0,67 0,70	11,6 74,8	 0,15	0,15 0,16
50- 60 kg	10 0	SC IV	5,1 1,3	 3,8	3,09 4,68	13169 ,4 15378 ,9	 0,86	0,79 0,92	13,4 66,3	 0,2	0,19 0,21
60- 70 kg	10 0	SC IV	4,3 1,2	 3,57	2,81 4,54	11414 ,3 15670 ,8	 0,73	0,67 0,79	11,7 70,5	 0,17	0,16 0,18
70- 80 kg	10 0	SC IV	4,2 1,4	 2,93	2,31 3,72	10878 ,8 17260 ,6	 0,63	0,58 0,69	11,1 75,8	 0,15	0,14 0,16
80- 90 kg	10 0	SC IV	4 1,6	 2,49	2,02 3,07	10230 ,8 18448 ,9	 0,55	0,51 0,60	10,4 80,6	 0,13	0,12 0,14
90- 100 kg	10 0	SC IV	3,2 1,2	 2,56	2,05 3,19	8676, 4 17419 ,8	 0,5	0,46 0,54	9 80,7	 0,11	0,11 0,12

100- 110 kg	10 0	SC IV	3,5 1,8	 2,01	1,61 ; 2,52	9106, 1 20263 ,6	 0,45	0,41 ; 0,49	9,2 88,3	 0,1	0,10 ; 0,11
110- 120 kg	10 0	SC IV	3,5 2	 1,74	1,38 ; 2,19	8906 21633	 0,41	0,38 ; 0,45	8,9 89,4	 0,1	0,09 ; 0,11
120- 130 kg	10 0	SC IV	3,2 1,9	 1,67	1,34 ; 2,07	8200 21756 ,9	 0,38	0,35 ; 0,41	8,3 94,1	 0,09	0,08 ; 0,09
Ensayo: 180 mg SC a 4 intervalos semanales vs. Referencia ^(b)											
Todo el peso	11 25	SC IV	6,4 1,3	 4,86	4,55 - 5,18	16904 ,6 16467 ,2	 1,03	1,00 - 1,05	17,3 74,8	 0,23	0,23 ; 0,24
50- 60 kg	10 0	SC IV	7,8 1,3	 5,77	4,48 ; 7,44	20079 ,1 15688 ,4	 1,28	1,17 ; 1,41	20,4 66,7	 0,31	0,29 ; 0,32
60- 70 kg	10 0	SC IV	6,8 1,4	 4,94	4,04 ; 6,05	17638 16310 ,1	 1,08	1,01 ; 1,16	18 72,1	 0,31	0,29 ; 0,32
70- 80 kg	10 0	SC IV	5,9 1,3	 4,66	3,63 ; 5,99	15874 ,1 16812	 0,94	0,86 ; 1,03	16,3 76	 0,22	0,20 ; 0,23
80- 90 kg	10 0	SC IV	5,6 1,4	 3,97	3,24 ; 4,87	14770 ,1 17720 ,6	 0,83	0,77 ; 0,90	15,2 80,5	 0,19	0,18 ; 0,20
90- 100 kg	10 0	SC IV	5,9 1,9	 3,11	2,52 ; 3,84	14659 ,7 19596 ,1	 0,75	0,69 ; 0,81	14,7 80,4	 0,18	0,17 ; 0,19
100- 110 kg	10 0	SC	5,2	3,04	2,37 ; 3,91	13442 ,9	 0,67	0,61 ; 0,74	13,6	0,16	0,15 ; 0,17

80											
		IV	1,7			19982,3			85,1		
110-120 kg	100	SC	4,4	3,04	2,42	11861,8	0,61	0,57	12,2	0,14	0,13
		IV	1,5		3,83	19353,4		0,66	87,9		0,15
120-130 kg	100	SC	4,7	2,58	2,05	12121,8	0,57	0,52	12,3	0,13	0,12
		IV	1,8		3,24	21419,9		0,62	93,4		0,14
Nota: (a) Todos los pacientes recibieron 3 mg/kg de infliximab a través de infusión intravenosa durante 2 horas en las Semanas 0 y 2, antes de la pauta de mantenimiento comenzando en la Semana 6 (en ambos períodos de ensayo y de referencia del cruce). (b) Tratamiento de referencia compuesto por 3 mg/kg cada 8 semanas de infliximab a través de infusión intravenosa durante 2 horas (pauta de mantenimiento). (c) Relación de medias MC geométricas = ensayo/referencia Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza, MC: Mínimo cuadrado, DT: Desviación típica											

Ejemplo 3. Evaluación de la seguridad y la eficacia terapéutica en la administración subcutánea de un infliximab a pacientes con EC o CU

5

El presente ensayo clínico de un infliximab fue un ensayo sin enmascaramiento, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos y en fase I diseñado para evaluar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad entre el infliximab SC y el infliximab IV en pacientes con EC activa o CU activa hasta la Semana 54, en el que el presente ensayo clínico estaba compuesto por dos partes.

10

La parte 1 se diseñó para encontrar una dosis óptima de

infliximab SC en pacientes con EC, en la que la dosis óptima del infliximab SC correspondiente a 5 mg/kg de infliximab IV durante las primeras 30 semanas se identificó mediante un área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC_t) en estado estacionario entre las Semanas 22 y 30. En el caso de la parte 1, el período de ensayo clínico ascendió a un máximo de 65 semanas, incluyendo la duración de una selección (las tres semanas máximas) hasta la visita de Final del Estudio.

La parte 2 se diseñó para encontrar que el infliximab SC no era inferior al infliximab IV en los pacientes con EC o CU en términos de farmacocinética, lo que se probaría por medio de una concentración antes de la administración (C_{valle}) en la Semana 22. En el caso de la parte 2, la dosis óptima administrada y el intervalo de dosificación del infliximab SC correspondientes a 5 mg/kg del infliximab IV se determinaron de la siguiente manera basándose en la farmacocinética, la eficacia, la farmacodinamia y los datos de seguridad durante las primeras 30 semanas de la parte 1 por recomendaciones de la Junta de Control de Seguridad de Datos (JCSD):

- Pacientes que pesan menos de 80 kg: Se administraron 120 mg del infliximab SC en un intervalo de dos semanas; y
- Pacientes que pesan 80 kg o más: Se administraron 240 mg del infliximab SC en un intervalo de dos semanas.

P

parte 1

Los pacientes fueron elegibles para inscribirse en el presente ensayo clínico, a condición de que cumplieran con todos los siguientes criterios:

* Paciente que tenía la enfermedad de Crohn con una puntuación en el CDAI de 220 a 450 puntos;

* Paciente que tenía la enfermedad de Crohn de al menos 3 meses de duración de la enfermedad antes de la primera

5 administración del fármaco de estudio (Día 0); y

* Paciente que había sido tratado para la enfermedad de Crohn activa pero que no había respondido a pesar de un curso completo y adecuado de terapia con un corticoesteroide y/o un inmunosupresor; o que era intolerante o tenía
10 contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Los pacientes no fueron elegibles para inscribirse en el ensayo clínico, a condición de que cumplieran uno cualquiera de los siguientes criterios:

15 * Paciente que había recibido previamente un agente biológico para el tratamiento de la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa y/o un inhibidor de TNF α (factor de necrosis tumoral-alfa) para el tratamiento de otras enfermedades;

* Paciente que tenía alergias a cualquiera de los
20 excipientes de infliximab o cualesquiera otras proteínas murinas y/o humanas, o paciente con una hipersensibilidad al producto de inmunoglobulina;

* Paciente que tenía fístulas enterovesicales, enterorretroperitoneales, enterocutáneas y enterovaginales
25 activas dentro de los 6 meses previos a la primera administración del fármaco de estudio (Día 0). Se permitieron las fístulas enteroenterales sin síntomas clínicos significativos según la opinión del investigador y las fístulas anales sin problemas de drenaje; y

30 * Paciente que había experimentado más de 3 procedimientos de resección del intestino delgado antes de la primera

administración del fármaco de estudio (Día 0).

El presente ensayo clínico estaba compuesto por tres
períodos de ensayo clínico: Selección; Período de
5 Tratamiento; y Final del Estudio. La selección se realizó
entre los días -21 y -1 antes de la administración inicial
del fármaco de estudio, en la que se evaluó la elegibilidad
de los pacientes para el estudio. Se realizaron todos los
exámenes, incluyendo las infecciones por hepatitis B,
10 hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y
VIH-2), un ensayo de embarazo en orina y suero para mujeres
en edad fértil, así como colonoscopia, PCR, ECG de 12
derivaciones, ensayos de laboratorio clínico, etc. Además, se
realizó un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) y
15 un examen de rayos X de tórax para excluir a los pacientes
con tuberculosis (TB).

Se inscribieron en el ensayo clínico los pacientes que
cumplieron con todos los criterios de inclusión en la Semana
20 0/Día 0 y no correspondían a ninguno de los criterios de
exclusión, a todos los pacientes incluidos se les administró
una dosis única de infliximab IV dos veces en las Semanas 0 y
2 Los pacientes fueron elegibles para tomar la premedicación
siguiente a discreción del investigador en un punto temporal
25 de 30-60 minutos antes del inicio de la administración del
fármaco de estudio de forma de evitar sus reacciones de
hipersensibilidad al fármaco de estudio: por ejemplo,
antihistamínico (dosis equivalente de 2-4 mg de
clorfeniramina), hidrocortisona, paracetamol y/o
30 antihistamínicos no sedantes (dosis equivalente de 10 mg de
cetirizina), pero no limitados a los mismos.

Aquellos a los que se les administró una dosis completa del fármaco de estudio dos veces y se consideró que no tenían problemas acerca de la seguridad a discreción del investigador, se asignaron aleatoriamente a una cohorte SC de infliximab o una cohorte IV de infliximab antes de una administración en la Semana 6/Día 42. Dicha asignación con respecto a la administración del fármaco de estudio se estratificó por medio de una región (Europa o no Europa), el uso actual del tratamiento con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) o metotrexato (MTX) (utilizado o no utilizado), una presencia de respuestas clínicas por medio de CDAI-70 en la Semana 6 y un peso (igual o inferior a 70 kg o superior a 70 kg) en la Semana 6. Se inscribieron un total de 45 pacientes con EC activa, de los cuales 44 se asignaron aleatoriamente a cuatro Cohortes de ensayo clínico en una relación de 1:1:1:1, en las que la administración del fármaco de estudio se realizó hasta la Semana 54 (Tabla 13).

Tabla 13

Número de cohorte	Dosis administradas	Fármacos para ensayos clínicos	Método de administración	Número de pacientes
Cohorte 1	5 mg/kg	Infliximab IV 100 mg/vial	Infusión IV de 2 horas	13
Cohorte 2	120 mg	Infliximab SC 120 mg/JPC	Inyección SC única	11
Cohorte 3	180 mg	Infliximab SC 90 mg/JPC	Inyección SC doble	12
Cohorte 4	240 mg	Infliximab SC 120 mg/JPC	Inyección SC doble	8

JPC, jeringuilla precargada

Aquellos que se asignaron a una cohorte 1 recibieron 7

dosis adicionales del infliximab IV en la Semana 6 y posteriormente cada ocho semanas (Semanas 14, 22, 30, 38, 46 y 54). A aquellos que se asignaron a las Cohortes 2, 3 y 4 se les administró inicialmente infliximab SC en la Semana 6 y después, adicionalmente, el infliximab SC cada dos semanas hasta la Semana 54. La dosis inicialmente asignada se ajustó a la dosis óptima en todos los pacientes de las Cohortes 2, 3 y 4 cuando se confirmó la dosis óptima después del hallazgo de la dosis. Después de eso, se administró una inyección SC adicional usando la dosis óptima hasta la Semana 54. El infliximab SC se inyectó en los pacientes por un profesional sanitario en cada visita (Semanas 6, 8, 10, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46 y 54) en un sitio de estudio. Sin embargo, en todas las otras semanas (Semanas 12, 16, 18, 20, 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50 y 52), los pacientes pudieron realizar una autoinyección del infliximab SC, si el investigador lo determinó como adecuado después de entrenarlos para las técnicas de inyección apropiadas.

Los pacientes visitaron el sitio de estudio en un intervalo de tiempo predefinido para la evaluación clínica y el muestreo de sangre. En cada visita, se les hicieron preguntas acerca de los acontecimientos adversos y la medicación simultánea, mientras se les controlaba para detectar signos y síntomas clínicos de TB. La evaluación de los criterios de valoración farmacocinéticos primarios se realizó durante una fase de mantenimiento entre las Semanas 22 y 30, después se realizó la evaluación de los criterios de valoración farmacocinéticos secundarios durante un período de tratamiento hasta la Semana 54 y, después, se realizó el muestreo de sangre para el análisis, así como la evaluación

de la eficacia, la FD y la seguridad, respectivamente, en el punto temporal especificado en un cronograma de evaluación.

La visita de Final del Estudio se realizó en ocho semanas después del final de la fase de mantenimiento. Sin embargo, se realizó en ocho semanas después del último punto de administración cuando los pacientes interrumpieron el ensayo clínico a la mitad. En el caso de los pacientes que abandonaron, todos los procedimientos de ensayo clínico se realizaron en el día de abandono o al día siguiente de dicho abandono, en los que se hicieron todos los esfuerzos para completar todas las evaluaciones de Final del Estudio en un punto temporal de ocho semanas después la última administración a los pacientes.

15

Parte 2

La parte 2 comenzaría basándose en una revisión realizada por la Junta de Control de Seguridad de Datos con respecto a los datos del informe de aplicación de modelos FC, incluyendo FC, eficacia, FD y datos de seguridad, que se identificaron durante las primeras 30 semanas en la parte 1.

Los pacientes serían elegibles para inscribirse en la parte 2 del presente ensayo clínico, a condición de que cumplan con todos los siguientes criterios:

En caso de pacientes con EC activa -

* Paciente que tenía enfermedad de Crohn con una puntuación en el CDAI de 220 a 450 puntos;

* Paciente que tenía enfermedad de Crohn de al menos 3

meses de duración de la enfermedad antes de la primera administración del fármaco de estudio (Día 0); y

* Paciente que había sido tratado para la enfermedad de Crohn activa pero que no había respondido a pesar de un curso completo y adecuado de terapia con un corticoesteroide y/o un inmunosupresor; o que era intolerante o tenía contraindicaciones médicas para dichas terapias.

* Satisficieron al menos uno de los siguientes puntos:

- La concentración de proteína C reactiva (PCR) sérica era superior a 0,5 mg/dl;

- La calprotectina fecal era superior a 100 µg/g; y

- Los pacientes con EC íleo-colónica tenían una puntuación por colonoscopia (PES-EC) de 6 puntos o superior, o los pacientes con EC ileal o colónica tenían dicha puntuación de 4 puntos o superior y tenían una puntuación de úlcera para al menos un segmento.

En el caso de pacientes con CU activa -

* Paciente que tenía colitis ulcerosa activa definida por una puntuación total de Mayo entre 6 y 12 puntos con evidencia endoscópica de colitis activa indicada por la subpuntuación endoscópica de ≥ 2 en la Selección;

* Paciente que tenía colitis ulcerosa de al menos 3 meses de duración de la enfermedad antes de la primera administración del fármaco de estudio (Día 0); y

* Paciente que había sido tratado para la colitis ulcerosa activa pero que no respondió a pesar de la terapia convencional que incluía corticoesteroides solos o en combinación con 6-MP o AZA y medicamentos que contenían 5-ASA, o que es intolerante o tiene contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Los pacientes no serían elegibles para inscribirse en la parte 2 del ensayo clínico, a condición de que cumplan uno cualquiera de los siguientes criterios:

- * Paciente que ha recibido previamente un agente biológico para el tratamiento de la EC o la CU y/o un inhibidor de TNF α para el tratamiento de otra enfermedad;
- * Paciente que tiene alergias a cualquiera de los excipientes de infliximab o cualesquiera otras proteínas murinas y/o humanas o paciente con una hipersensibilidad al producto de inmunoglobulina;
- * Paciente con fístulas enterovesicales, enterorretroperitoneales, enterocutáneas y enterovaginales activas dentro de los 6 meses previos a la primera administración del fármaco de estudio (Día 0). Se permitieron las fístulas enteroenterales sin síntomas clínicos significativos según la opinión del investigador y las fístulas anales sin problemas de drenaje;
- * Paciente que había experimentado más de 3 procedimientos de resección del intestino delgado antes de la primera administración del fármaco de estudio (Día 0); y
- * Paciente que había estado tomando medicamentos administrados por vía rectal que contenían corticoesteroides o 5-ASA para el tratamiento de la colitis ulcerosa en las 2 semanas anteriores a la selección.

25

La parte 2 estaría compuesta por tres períodos de ensayo clínico: Selección; Período de tratamiento; y Final del Estudio. La selección se realizaría entre los días -42 y 0 antes de la administración inicial del fármaco de estudio, en la que se evaluaría la elegibilidad de los pacientes para el estudio. Se realizarían todos los exámenes, incluyendo las

30

infecciones por hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2), un ensayo de embarazo en orina y suero para mujeres en edad fértil, así como colonoscopia (pacientes con EC), proctosigmoidoscopia flexible (pacientes con CU), PCR, ECG de 12 derivaciones, ensayos de laboratorio clínico, etc. Además, se realizaría un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) y un examen de rayos X de tórax para excluir a los pacientes con tuberculosis (TB).

10

Los pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión en la Semana 0/Día 0 y no correspondían a ninguno de los criterios de exclusión se inscribirían en el ensayo clínico, en el que a todos los pacientes incluidos se les administraría una dosis única de infliximab IV dos veces en las Semanas 0 y 2. Los pacientes serían elegibles para tomar la premedicación siguiente a discreción del investigador en un punto temporal de 30-60 minutos antes del inicio de la administración del fármaco de estudio de manera que se evitaran sus reacciones de hipersensibilidad al fármaco de estudio: por ejemplo, antihistamínicos (dosis equivalente de 2-4 mg de clorfeniramina), hidrocortisona, paracetamol y/o antihistamínicos no sedantes (dosis equivalente de 10 mg de cetirizina), pero no limitados a los mismos.

25

Aquellos a los que se les administró una dosis completa del fármaco de estudio dos veces y que se consideró que no tenían problemas acerca de la seguridad a discreción del investigador, se asignaron aleatoriamente a un grupo de infliximab SC o un grupo de infliximab IV antes de la administración en la Semana 6/Día 42. Dicha asignación

aleatoria con respecto a la administración del fármaco de estudio se estratificaría mediante un uso actual de tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina o MTX, una enfermedad (EC o CU), una presencia de respuestas clínicas de la EC por medio de CDAI-70 o respuestas clínicas de la CU por medio de la puntuación parcial de Mayo en la Semana 6 y un peso (inferior a 80 kg o 80 kg o más) en la Semana 6. Se asignaría un mínimo de 130 pacientes con EC activa o CU activa aleatoriamente a dos grupos de ensayo clínico en una relación de 1:1, en los que la administración del fármaco de estudio se realizaría hasta la Semana 54 (Tabla 14).

Tabla 14

Número de grupo	Dosis administradas	Fármacos para ensayos clínicos	Método de administración	Número de pacientes
Grupo 1	5 mg/kg	infliximab IV 100 mg/vial	Infusión IV de 2 horas	Al menos 65
Grupo 2	120 mg (<80 kg)	infliximab SC 120 mg/JPC	Inyección SC única	Al menos 65
	240 mg (≥80 kg)	Infliximab SC 120 mg/JPC	Inyección SC doble	

JPC, jeringuilla precargada

A aquellos que se asignaron al grupo 1 se les administraría adicionalmente el infliximab IV en la Semana 6 y, posteriormente, cada ocho Semanas (Semanas 14 y 22) hasta la Semana 22. Después de eso, el infliximab IV se cambiaría a la administración del infliximab SC desde la Semana 30, en la que se determinaría una dosis SC basándose el peso en la Semana 30. Esta dosis se administraría cada dos semanas hasta la Semana 54. En cuanto a los que se asignaron al grupo 2, se determinaría una dosis SC del infliximab SC basándose en el peso en la Semana 6, en los que esta dosis se administraría

cada dos semanas entre las Semanas 6 a 54. Un aumento en la dosis estaría permitido de acuerdo con el criterio del investigador después de la Semana 30. El infliximab SC fue inyectado en los pacientes por un profesional sanitario en cada visita (Semanas 6, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46 y 54) en un sitio de estudio. Sin embargo, en todas las otras semanas, a los pacientes se les permitiría realizar una autoinyección del infliximab SC, si el investigador lo determina adecuado después de entrenarlos para las técnicas de inyección adecuadas.

La evaluación de los criterios de valoración farmacocinéticos primarios se realizaría en la Semana 22 y después la evaluación de los criterios de valoración farmacocinéticos secundarios se realizaría durante una fase de mantenimiento entre las Semanas 22 y 30 y durante un período de tratamiento hasta la Semana 54. El muestreo de sangre para el análisis y la evaluación de la eficacia, la FD y la seguridad se realizaría respectivamente en el punto temporal especificado en el cronograma de evaluación.

La visita de Final del Estudio se realizaría en dos Semanas después del final de la Fase de Mantenimiento. Sin embargo, se realizaría en dos semanas después del último punto temporal de administración cuando los pacientes interrumpen el ensayo clínico a la mitad después de la administración SC. Sin embargo, se realizaría en ocho semanas después del último punto temporal de administración cuando los pacientes interrumpen el ensayo clínico a la mitad después de la administración IV. En caso de pacientes que abandonen, todos los procedimientos de ensayo clínico se

realizarían en el día de abandono o al día siguiente de dicho abandono, en los que se realizarían todos los esfuerzos para completar todas las evaluaciones del Final del Estudio en un punto temporal predeterminado después de la última
5 administración a los pacientes.

En el caso de la parte 2, la evaluación clínica, el muestreo de sangre y las visitas de estudio para cada tipo se realizarían de la misma manera que se muestra en la parte 1,
10 así como en un punto temporal especificado en el cronograma de evaluación.

Resultados

3-1. Evaluación de seguridad

15 **Sumario de acontecimientos adversos**

La evaluación de seguridad se realizó con respecto a los criterios de valoración secundarios de la parte 1, es decir, inmunogenia, control de hipersensibilidad (incluyendo el
20 control de hipersensibilidad retardada), medición de signos vitales (incluyendo la presión arterial, la frecuencia cardíaca y respiratoria y la temperatura corporal), peso, ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA), radiografía de tórax, estados infecciosos por hepatitis B, hepatitis C y
25 el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1, VIH-2), opiniones sobre el examen físico, ECG de 12 derivaciones, acontecimientos adversos (en lo sucesivo en el presente documento AA) (incluyendo acontecimientos adversos graves (en lo sucesivo en el presente documento AAG)), acontecimientos
30 adversos de interés especial (reacción relacionada con la infusión/reacción de hipersensibilidad/reacción anafiláctica

[reacción relacionada con la administración], reacción de hipersensibilidad retardada, reacción en el sitio de inyección, infección y neoplasias malignas), signos y síntomas de TB, análisis de laboratorio clínico, ensayo de embarazo, medicación previa y simultánea, dolores en el sitio local usando una escala analógica visual (EVA) de 100 mM, etc.

Los datos de seguridad acumulados incluyeron AA hasta la Semana 30, en los que se presentó un sumario general de los AA notificados después del tratamiento durante una fase de mantenimiento (Semanas 6 a 30) en la Tabla 15. En general, se notificaron 70 AAST en 28 pacientes (63,6 %) - ocho pacientes (61,5 %) de la cohorte IV (Cohorte 1) y 20 pacientes (64,5 %) de las Cohortes SC totales (Cohortes 2-4), lo que indica que la proporción fue similar entre los dos grupos. Además, la intensidad de la mayoría de los AAST se mostró como de grado 1 o 2. Entre todos los AAST, los AA notificados en nueve pacientes (20,5 %) se consideraron relacionados con el fármaco de estudio.

Los AA graves que surgen del tratamiento (en lo sucesivo en el presente documento AAGST) se notificaron en ocho pacientes (18,2 %) - dos pacientes (15,4 %) de la cohorte IV (Cohorte 1) y seis pacientes (19,4 %) de las cohortes SC totales (Cohortes 2-4). Se consideró que ninguno de los AAGST estaba asociado al fármaco de estudio.

De los AAST clasificados como RRA, la reacción relacionada con la infusión, la hipersensibilidad o las reacciones anafilácticas se notificaron para un paciente (el

mismo día de la medicación en la Semana 30) en la cohorte IV (Cohorte 1) y un paciente (dos días después de la medicación en Semana 6) en la cohorte SC (Cohorte 4). Como la reacción relacionada con la administración de infliximab se asoció a un anticuerpo anti-fármaco (AAF) (Remsima SmPC 2017), se evaluó la presencia de AAF en pacientes que habían mostrado la reacción relacionada con la administración. Los pacientes que tuvieron resultados positivos para AAF y un anticuerpo neutralizante (AbN) sumaron a solo uno (cohorte IV (cohorte 1)), en el que el paciente tomó un medicamento de un fármaco IV en una fase de mantenimiento después de un período de carga de dosis, es decir, en las Semanas 6 y 14, después se identificó como positivo para AAF desde la Semana 22 y, después, se notificó la reacción relacionada con la administración en la Semana 30.

Los AAST clasificados como una reacción en el sitio de inyección se notificaron en cuatro pacientes (12,9 %) de la cohorte SC (Cohortes 2-4), en los que la intensidad de la misma se mostró como de grado 1 o 2. Se evaluó la presencia de AAF incluso para pacientes que habían mostrado la reacción en el sitio de inyección, en los que dos de los cuatro pacientes tuvieron resultados positivos para el AAF y el AbN durante el período de ensayo clínico.

25

Los AAST clasificados como infección se notificaron en dos pacientes (15,4 %) de la cohorte IV (Cohorte 1) y siete pacientes (22,6 %) de la cohorte SC (Cohortes 2-4).

30

Los AAST que conducen a la interrupción del fármaco de estudio se notificaron para un paciente (7,7 %) en la cohorte

IV (Cohorte 1) y cuatro pacientes (12,9 %) en la cohorte SC (Cohortes 2-4), de los cuales solo un paciente de la cohorte 3 interrumpió la administración del fármaco de estudio debido a los AAST que se consideraron asociados al fármaco de estudio, que era la TB latente del grado de intensidad 1.

Se notificaron dos casos de muerte durante el período del ensayo clínico (cada uno de las Cohortes 1 y 3). Un paciente de la cohorte IV (cohorte 1) murió por muerte cardíaca repentina en su casa un mes después de completar la medicación en la Semana 6, que al parecer no estaba asociada al fármaco de estudio. Dicho paciente tenía comorbilidad de hipertensión e insuficiencia cardíaca crónica. En la cohorte SC (cohorte 3), un paciente murió por muerte súbita en su casa la misma noche después de la medicación en la Semana 30, que al parecer no estaba asociada al fármaco de estudio. Dicho paciente tenía comorbilidad de calcificación aórtica crónica, diabetes, obesidad y síndrome metabólico.

Tabla 15

	Cohorte 1 IV 5 mg/kg (N = 13)	Cohorte 2 SC 120 mg (N = 11)	Cohorte 3 SC 180 mg (N = 12)	Cohorte 4 SC 240 mg (N = 8)	SC total (N = 31)
Número de pacientes con al menos un AAST (%)	8 (61,5)	8 (72,7)	7 (58,3)	5 (62,5)	20 (64,5)
Relacionado	4 (30,8)	1 (9,1)	1 (8,3)	3 (37,5)	5 (16,1)
No relacionado	6 (46,2)	7 (63,6)	7 (58,3)	4 (50,0)	18 (58,1)

Número de pacientes con al menos un AAGST (%)	2 (15,4)	2 (18,2)	1 (8,3)	3 (37,5)	6 (19,4)
Relacionado	0	0	0	0	0
No relacionado	2 (15,4)	2 (18,2)	1 (8,3)	3 (37,5)	6 (19,4)
Número de pacientes con al menos un AAST clasificado como reacciones relacionadas con la administración (%)	1 (7,7)	0	0	1 (12,5)	1 (3,2)
Número de pacientes con al menos un AAST clasificado como reacción en el sitio de inyección (%)	0	1 (9,1)	2 (16,7)	1 (12,5)	4 (12,9)
Número de Pacientes con al menos un AAST clasificado como infección (%)	2 (15,4)	4 (36,4)	1 (8,3)	2 (25,0)	7 (22,6)
Relacionado	1 (7,7)	0	1 (8,3)	1 (12,5)	2 (6,5)
Número de pacientes con al menos un AAST que conduce a la suspensión del tratamiento (%)	1 (7,7)	1 (9,1)	2 (16,7)	1 (12,5)	4 (12,9)

* En cada nivel de resumen, los pacientes se contaron una vez si notificaron uno o más acontecimientos. Solo se cuenta el acontecimiento más grave. El acontecimiento se considera relacionado si la relación se define como "Posible",

5 "Probable", "Segura".

Inmunogenia

En general, la proporción de pacientes que tuvieron

resultados positivos para el AAF fue baja en las cohortes SC, mientras que la mayoría de los pacientes dieron negativo para el AAF en la Semana 30. El número de pacientes que tuvieron resultados positivos para el AAF en la Semana 30 ascendió a 8 (61,5 %), 0 (0,0 %), 3 (25,0 %) y 1 (12,5 %) en las Cohortes 1 a 4, respectivamente (Tabla 16).

Tabla 16

Visita	Cohorte 1 IV 5 mg/kg (N = 13)	Cohorte 2 SC 120 mg (N = 11)	Cohorte 3 SC 180 mg (N = 12)	Cohorte 4 SC 240 mg (N = 8)	SC total (N = 31)
Semana 0					
Positivo para AAF	0	0	0	1 (12,5)	1 (3,2)
Positivo para AbN	0	0	0	0	0
Semana 6					
Positivo para AAF	1 (7,7)	0	0	3 (37,5)	3 (9,7)
Positivo para AbN	1 (7,7)	0	0	2 (25,0)	2 (6,5)
Semana 14					
Positivo para AAF	4 (30,8)	0	1 (8,3)	2 (25,0)	3 (9,7)
Positivo para AbN	2 (15,4)	0	1 (8,3)	1 (12,5)	2 (6,5)
Semana 22					
Positivo para AAF	7 (53,8)	0	1 (8,3)	2 (25,0)	3 (9,7)
Positivo para AbN	5 (38,5)	0	1 (8,3)	2 (25,0)	3 (9,7)
Semana 30					
Positivo para AAF	8 (61,5)	0	3 (25,0)	1 (12,5)	4 (12,9)

Positivo para AbN	4 (30,8)	0	1 (8,3)	1 (12,5)	2 (6,5)
al menos un positivo para AAF* después de 6 semanas	7 (58,3)	0	3 (25,0)	0	3 (9,7)
al menos un positivo para AbN* después de 6 semanas	5 (41,7)	0	1 (8,3)	0	1 (3,2)

* AAF, Anticuerpo anti-fármaco; Nab, anticuerpo neutralizante

5 ** El porcentaje de visitas se calculó usando el número de pacientes asignados aleatoriamente como denominador.

* Denominador: número de pacientes negativos para AAF a las 0 y 6 semanas; numerador: número de pacientes positivos para AAF o AbN a las 14 y 30 semanas.

10

Evaluación de dolores locales usando una escala analógica visual (EVA).

15 El intervalo de la EVA fue de 0 a 100 mM, indicando una puntuación más alta un dolor más intenso. En las Cohortes 3 y 4, en las que se tuvieron que realizar dos inyecciones en cada visita, se observó un nivel ligeramente más alto de dolores locales que en otras Cohortes. En general, se observó un nivel bajo de dolores locales (igual o inferior a 21,05 mm

20 en promedio) en todas las cohortes (tabla 17).

Tabla 17

99				
Visita estadística	Cohorte 1 IV 5 mg/kg (N = 13)	Cohorte 2 SC 120 mg (N = 11)	Cohorte 3 SC 180 mg (N = 12)	Cohorte 4 SC 240 mg (N = 8)
Semana 6				
n	13	11	12	8
Media (DT)	16,32 (18,929)	8,43 (7,807)	21,87 (26,124)	19,31 (18,676)
Mediana	7	7	11,85	11,5
Mínimo, Máximo	0, 67	0, 25	0, 79,2	6, 63
Semana 14				
n	12	10	12	6
Media (DT)	6,38 (8,742)	5,60 (4,203)	11,93 (13,145)	18,75 (22,018)
Mediana	2,25	6	6,65	8,5
Mínimo, Máximo	0, 28	0, 13	0, 39	3, 59
Semana 22				
n	11	10	11	7
Media (DT)	4,23 (5,574)	10,10 (12,838)	14,15 (13,828)	12,07 (10,675)
Mediana	2	6	9	10
Mínimo, Máximo	0, 15	0, 45,5	0, 40	3, 34,5
Semana 30				
n	10	9	11	5
Media (DT)	4,69 (6,872)	9,08 (8,851)	21,05 (21,887)	12,60 (10,158)
Mediana	2,7	9	12	8
Mínimo, Máximo	0, 23,5	0, 29,1	1, 71	3,5, 29

3-2. Evaluación de la eficacia terapéutica

Actividad de la enfermedad medida mediante CDAI

5

Como resultado del análisis de las puntuaciones CDAI(índice de actividad de la enfermedad de Crohn) de las Semanas 2, 6, 14, 22 y 30 en comparación con el valor basal como criterio secundario de valoración de la eficacia, se identificó que los valores reales tendieron a disminuir en cada cohorte con el paso del tiempo. La proporción de pacientes que respondieron a los criterios CDAI-70 en la

10

Semana 6, una de las variables de aleatorización estratificada, fue ligeramente mayor en la cohorte 2 con respecto a las otras cohortes, por lo que se necesitó prestar más atención a la interpretación de los resultados de eficacia.

Los valores reales de la actividad de la enfermedad medida mediante el CDAI, así como los valores modificados con respecto al valor basal se resumen en la Tabla 18.

Tabla 18

	IV 5 mg/kg		SC 120 mg		SC 180 mg		240 mg SC	
	(N = 12)		(N = 11)		(N = 12)		(N = 7)	
Visita Estadística	Resultado real	Cambio con respecto al valor basal	Resultado real	Cambio con respecto al valor basal	Visita Estadística	Resultado real	Cambio con respecto al valor basal	Resultado real
Valor basal								
n	12		11		12		7	
Media	310,13		298,16		302,38		324,36	
DT	73,353		56,490		73,633		47,866	
Mínimo	221,8		228,8		229,1		249,9	
Mediana	279,35		290,10		266,75		317,40	
Máximo	433,5		409,2		422,5		394,9	
Semana 2								
n	12	12	11	11	12	12	7	7
Media	243,01	-67,13	219,88	-78,28	266,96	-35,43	254,59	-69,77
DT	97,757	59,875	99,370	72,811	52,401	67,369	90,915	69,656
Mínimo	48,8	-173,0	120,9	-169,6	175,0	-163,4	117,5	-199,9
Mediana	227,05	-57,10	174,70	-77,70	269,75	-39,25	228,90	-42,00
Máximo	394,1	72,0	457,8	48,6	357,8	86,0	381,0	-7,8
Semana 6								

n	12	12	11	11	12	12	7	7
Media	212,20	-97,93	172,58	- 125,58	216,43	-85,96	220,34	-104,01
DT	92,019	98,599	105,719	115,90 9	70,507	82,388	79,041	61,204
Mínimo	56,2	-211,1	47,6	-268,0	28,6	-209,4	103,5	-213,9
Mediana	230,65	- 145,40	149,20	- 141,70	240,20	-88,25	215,30	-88,40
Máximo	371,7	102,2	365,4	102,3	280,5	42,0	340,5	-34,6
Semana 14								
n	12	12	10	10	12	12	7	7
Media	192,33	- 117,81	138,86	- 156,55	188,41	-113,98	216,24	-108,11
DT	96,466	103,05 3	97,259	128,87 3	82,635	109,633	108,77 3	105,399
Mínimo	5,0	-259,0	49,0	-360,2	27,0	-328,3	54,8	-252,4
Mediana	203,55	- 101,95	89,40	- 151,00	206,10	-101,70	258,40	-85,30
Máximo	346,0	76,5	334,6	61,3	276,5	23,4	355,8	17,6
Semana 22								
n	11	11	10	10	11	11	7	7
Media	145,25	- 168,58	126,86	- 168,55	155,41	-136,05	159,67	-164,69
DT	103,340	107,22 5	78,765	109,10 1	66,512	90,717	124,51 9	117,773
Mínimo	-11,8	-369,6	35,6	-312,2	23,6	-314,0	22,6	-293,2
Mediana	154,40	- 133,00	107,20	- 164,15	164,00	-106,40	158,20	-198,40
Máximo	348,1	-32,3	304,2	41,1	252,9	-0,2	317,2	7,3
Semana 30								
n	10	10	9	9	11	11	6	6
Media	138,10	- 178,92	83,37	- 215,63	121,38	- 170,08	136,12	-191,07
DT	109,844	105,11 7	40,112	6 2 0,241	70,646	79,501	96,749	87,759
Mínimo	-16,0	-355,6	21,4	-299,0	17,8	-265,0	19,6	-297,8

Mediana	125,40	- 156,95	73,40	- 199,50	125,80	-178,40	135,65	-211,70
Máximo	397,4	-36,1	138,5	-107,9	274,1	21,0	306,6	-68,4

Evaluación de la respuesta de acuerdo con los criterios de respuesta CDAI-70 y CDAI-100

5 La proporción de pacientes que respondieron a los criterios de respuesta CDAI-70 basados en puntuaciones CDAI (aquellos que tuvieron una disminución en las puntuaciones CDAI de 70 puntos o más con respecto al valor basal) mostró un nivel similar entre los grupos de tratamiento respectivos

10 (Tabla 19). La proporción de pacientes que respondieron a los criterios de respuesta CDAI-100 (aquellos que tuvieron una disminución en las puntuaciones CDAI de 100 puntos o más con respecto al valor basal) también mostró un nivel similar entre los respectivos grupos de tratamiento (Tabla 20).

15

Tabla 19

Visita estadística	IV 5 mg/kg (N = 12)	SC 120 mg (N = 11)	SC 180 mg (N = 12)	SC 240 mg (N = 7)
Semana 2				
Número de pacientes que respondieron (%)	5 (41,7)	7 (63,6)	3 (25,0)	3 (42,9)
Semana 6				
Número de pacientes que respondieron (%)	7 (58,3)	9 (81,8)	7 (58,3)	5 (71,4)
Semana 14				
Número de pacientes que respondieron (%)	8 (66,7)	8 (72,7)	8 (66,7)	4 (57,1)
Semana 22				
Número de pacientes que respondieron (%)	9 (75,0)	9 (81,8)	9 (75,0)	5 (71,4)

Semana 30				
Número de pacientes que respondieron (%)	8 (66,7)	9 (81,8)	10 (83,3)	5 (71,4)

Tabla 20

Visita estadística	IV 5 mg/kg (N = 12)	SC 120 mg (N = 11)	SC 180 mg (N = 12)	SC 240 mg (N = 7)
Semana 2				
Número de pacientes que respondieron (%)	3 (25,0)	5 (45,5)	2 (16,7)	3 (42,9)
Semana 6				
Número de pacientes que respondieron (%)	7 (58,3)	6 (54,5)	5 (41,7)	3 (42,9)
Semana 14				
Número de pacientes que respondieron (%)	6 (50,0)	6 (54,5)	6 (50,0)	3 (42,9)
Semana 22				
Número de pacientes que respondieron (%)	8 (66,7)	7 (63,6)	7 (58,3)	4 (57,1)
Semana 30				
Número de pacientes que respondieron (%)	7 (58,3)	9 (81,8)	10 (83,3)	5 (71,4)

Evaluación de remisión clínica

5

10

La proporción de pacientes que consiguieron una remisión clínica (aquellos que tuvieron una puntuación de CDAI absoluta de menos de 150 puntos) fue similar entre los grupos de tratamiento. Una proporción comparativamente alta de pacientes que consiguieron la remisión clínica se observó en la Cohorte 2 durante un periodo de mantenimiento de la medicación (Semanas 6 a 30), pero seis pacientes (54,5 %) de la Cohorte 2 ya habían conseguido la remisión clínica en la Semana 6, aunque la mayoría de estos pacientes mantuvieron el

104
estado de remisión clínica hasta la Semana 30 (Tabla 21).

Tabla 21

Visita estadística	IV 5 mg/kg (N = 12)	SC 120 mg (N = 11)	SC 180 mg (N = 12)	SC 240 mg (N = 7)
Semana 2				
Número de pacientes que lo consiguieron (%)	2 (16,7)	2 (18,2)	0	1 (14,3)
Semana 6				
Número de pacientes que lo consiguieron (%)	3 (25,0)	6 (54,5)	2 (16,7)	1 (14,3)
Semana 14				
Número de pacientes que lo consiguieron (%)	3 (25,0)	6 (54,5)	4 (33,3)	2 (28,6)
Semana 22				
Número de pacientes que lo consiguieron (%)	5 (41,7)	7 (63,6)	4 (33,3)	3 (42,9)
Semana 30				
Número de pacientes que lo consiguieron (%)	7 (58,3)	9 (81,8)	7 (58,3)	5 (71,4)

5 **Ejemplo 4. Aplicación de modelos para la administración subcutánea de un infliximab a pacientes on EC**

Construcción del modelo FC-FD

Se realizó una construcción del modelo FC-FD de la misma
10 manera que se muestra en el método del Ejemplo 2.

Escenario de pauta de dosis de la forma farmacéutica SC para la aplicación de modelos en pacientes con EC

15 Se predijo un aspecto farmacocinético basado en el siguiente escenario de simulación, en el que también se predijeron la eficacia y la seguridad y después se evaluaron

Comparación (a)	N	Parámetro	C _{valle}			ABC _τ			C _{máx}		
			Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)	Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)	Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)
Ensayo: 120 mg SC a intervalos de 2 semanas frente a Referencia ^(b)											
Todo el peso	26	SC	12,8	7,76	6,57 ;	21591,7	0,9	0,84 ;	18	0,18	0,17 ;
	5	IV	1,7		9,16	24093,4		0,95	102,3		0,18
50-60 kg	10	SC	15,8	8,14	6,39 ;	26409,1	1,05	0,96 ;	21,9	0,19	0,18 ;
	0	IV	1,9		10,36	25184,2		1,15	112,4		0,21
60-70 kg	10	SC	12,8	8,43	6,60 ;	21721,4	0,88	0,80 ;	18,2	0,15	0,14 ;
	0	IV	1,5		10,75	24685,5		0,96	119,6		0,16
70-80 kg	10	SC	12,3	6,68	5,26 ;	20668,2	0,76	0,70 ;	17,2	0,13	0,13 ;
	0	IV	1,8		8,48	27245,1		0,83	129		0,14
80-90 kg	10	SC	11,3	6,18	4,75 ;	19046,9	0,67	0,61 ;	15,9	0,12	0,11 ;
	0	IV	1,8		8,03	28287,6		0,74	134,3		0,13
90-100 kg	10	SC	11,2	4,93	3,82 ;	18698,2	0,6	0,55 ;	15,5	0,11	0,10 ;
	0	IV	2,3		6,37	30916,4		0,66	139,7		0,12
100-110 kg	10	SC	10,3	4,64	3,59 ;	17331,1	0,54	0,49 ;	14,4	0,1	0,09 ;

Comparación (a)	N	Parámetro	C _{valle}			ABC _t			C _{máx}		
			Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)	Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)	Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)
	0	IV	2 0,2		5,99	31999,9		0,60	149		0,10
110-120 kg	100	SC	9,9	4,17	3,20	16654,4	0,5	0,45	13,9	0,09	0,08
	0	IV	2,4		5,42	33437,4		0,55	152,6		0,10
120-130 kg	100	SC	9	4,43	3,33	15388,5	0,46	0,41	12,9	0,08	0,07
	0	IV	2		5,90	33509,7		0,51	161,9		0,09
Ensayo: 180 mg SC a intervalos de 2 semanas frente a Referencia ^(b)											
Todo el peso	265	SC	19,2	11,62	9,85	32367,4	1,34	1,26	26,9	0,26	0,25
	5	IV	1,7		13,72	24093,4		1,43	102,3		0,28
50-60 kg	100	SC	23,7	12,19	9,57	39576,4	1,57	1,44	32,8	0,29	0,27
	0	IV	1,9		15,51	25184,2		1,72	112,4		0,31
60-70 kg	100	SC	19,2	12,62	9,90	32541,4	1,32	1,20	27,2	0,23	0,21
	0	IV	1,5		16,11	24685,5		1,45	119,6		0,24
70-80 kg	100	SC	18,4	10,01	7,88	30981	1,14	1,05	25,8	0,2	0,19
	0	IV	1,8		12,72	27245,1		1,24	129		0,21

Comparación (a)	N	Parámetro	C _{valle}			ABC _t			C _{máx}		
			Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)	Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)	Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)
80-90 kg	10	SC	16,9	9,26	7,13 ; 12,04	28541,7	1,01	0,92 ; 1,11	23,8	0,18	0,16 ; 0,19
	0	IV	1,8			28287,6			134,3		
90-100 kg	10	SC	16,7	7,39	5,72 ; 9,54	28000,4	0,91	0,82 ; 0,99	23,2	0,17	0,15 ; 0,18
	0	IV	2,3			30916,4			139,7		
100-110 kg	10	SC	15,4	6,95	5,38 ; 8,98	25959	0,81	0,74 ; 0,89	21,6	0,14	0,14 ; 0,16
	0	IV	2,2			31999,9			149		
110-120 kg	10	SC	14,9	6,25	4,80 ; 8,13	24932,8	0,75	0,68 ; 0,82	20,7	0,14	0,13 ; 0,15
	0	IV	2,4			33437,4			152,6		
120-130 kg	10	SC	13,5	6,64	4,98 ; 8,84	23025	0,69	0,62 ; 0,76	19,3	0,12	0,11 ; 0,13
	0	IV	2			33509,7			161,9		
Ensayo: 240 mg SC a intervalos de 2 semanas frente a Referencia ^(b)											
Todo el peso	26	SC	25,6	15,49	13,12 ; 18,28	43143,1	1,79	1,68 ; 1,91	35,9	0,35	0,33 ; 0,37
	5	IV	1,7			24093,4			102,3		
50-60 kg	10	SC	31,6	16,23	12,75 ; 20,66	52743,5	2,09	1,91 ; 2,29	43,7	0,39	0,36 ; 0,42
	0	IV	1,9			25184,2			112,4		

Comparación (a)	N	Parámetro	C _{valle}			ABC _t			C _{máx}		
			Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)	Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)	Media MC geométrica	Relación de medias MC geométricas	IC del 90 % de la relación (%)
60-70 kg	10	SC	25,5	16,81	13,18; 21,44	43361,1 24685,5	1,76	1,60; 1,93	36,3 119,6	0,3	0,28; 0,33
	0	IV	1,5								
70-80 kg	10	SC	24,5	13,34	10,50; 16,94	41293,8 27245,1	1,52	1,39; 1,65	34,4 129	0,27	0,25; 0,28
	0	IV	1,8								
80-90 kg	10	SC	22,5	12,34	9,49; 16,04	38036,3 28287,6	1,34	1,22; 1,48	31,7 134,3	0,24	0,22; 0,25
	0	IV	1,8								
90-100 kg	10	SC	22,3	9,85	7,62; 12,72	37302 30916,4	1,21	1,10; 1,32	31 139,7	0,22	0,21; 0,24
	0	IV	2,3								
100-110 kg	10	SC	20,6	9,26	7,17; 11,96	34586,7 31999,9	1,08	0,98; 1,19	28,8 149	0,19	0,18; 0,21
	0	IV	2,2								
110-120 kg	10	SC	19,8	8,33	6,40; 10,83	33210,9 33437,4	0,99	0,90; 1,10	27,6 152,6	0,18	0,17; 0,19
	0	IV	2,4								
120-130 kg	10	SC	18,0	8,84	6,64; 11,7	30661,1 33509	0,91	0,83; 1,01	25,7 161,9	0,16	0,15; 0,17
	0	IV	2								

1. Uso de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno,
5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad relacionada con TNF- α , en la que el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno ha de administrarse por vía subcutánea al paciente a una dosis de 60 a 300 mg y a intervalos de 1 a 8 semanas.
- 10
2. El uso de la reivindicación 1, en el que la enfermedad relacionada con TNF- α se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis en placas, artritis psoriásica y
15 espondilitis anquilosante
3. El uso de la reivindicación 2, en el que la enfermedad relacionada con TNF- α es artritis reumatoide.
- 20
4. El uso de la reivindicación 1 o 2, en el que el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, ha de administrarse al paciente a una dosis de 90 a 180 mg.
5. El uso de la reivindicación 1, en el que la enfermedad
25 relacionada con TNF- α se selecciona entre el grupo que consiste en colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.
6. El uso de la reivindicación 5, en el que el anticuerpo
30 anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno ha de administrarse al paciente a una dosis de 120 a 240 mg.

7. El uso de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno ha de administrarse al paciente a una dosis de 80 a 100 mg, de 110
5 a 130 mg, de 170 a 190 mg o de 230 a 250 mg.

8. El uso de la reivindicación 7, en el que el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, ha de administrarse al paciente a una dosis de 90 mg, 120 mg,
10 180 mg o 240 mg.

9. El uso de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, ha de administrarse a una dosis de 90 a 180 mg cuando el peso
15 corporal del paciente es inferior a 80 kg, y ha de administrarse a una dosis de 190 a 270 mg cuando el peso corporal del paciente es superior a 80 kg.

10. El uso de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo
20 anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, ha de administrarse al paciente a intervalos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas.

11. El uso de la reivindicación 10, en el que el anticuerpo
25 anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, ha de administrarse al paciente a intervalos de 2 o 4 semanas.

12. El uso de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, ha de
30 coadministrarse con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME).

13. El uso de la reivindicación 12, en el que el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME), se selecciona entre el grupo que consiste en metotrexato, 5 leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina.

14. El uso de la reivindicación 1, en el que el paciente, es un paciente al que se le ha administrado al menos una vez, por vía intravenosa, el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento- 10 de unión a antígeno, antes de la administración subcutánea.

15. El uso de la reivindicación 14, en el que el paciente, es un paciente al que se le ha administrado, por vía intravenosa, el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión 15 a antígeno, a una dosis de 1 a 10 mg/kg para cada administración.

16. El uso de la reivindicación 14, en el que la primera administración subcutánea se realiza de 2 a 8 semanas después 20 de la última administración intravenosa.

17. El uso de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, se mantiene a una concentración sanguínea mínima (C_{valle}) de 3 a 16 $\mu\text{g/ml}$, 25 después de que se administre por vía subcutánea al paciente.

18. El uso de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, se mantiene a una concentración sanguínea mínima (C_{valle}) de 9 a 32 $\mu\text{g/ml}$, 30 después de que se administre por vía subcutánea al paciente.

19. El uso de la reivindicación 1, en el que después de la administración subcutánea, el paciente tiene una o más de las siguientes características:

5 a) una disminución en la DAS28 (Puntuación de Actividad de la Enfermedad en 28 articulaciones) de al menos 2,0; o

b) una disminución en el CDAI (índice de actividad de la enfermedad de Crohn) de al menos 70.

10 20. El uso de la reivindicación 1, en el que antes de la administración subcutánea, el paciente tiene una o más de las siguientes características:

a) un paciente que tiene una respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluyendo el metotrexato;

15 b) un paciente que no se ha tratado previamente con metotrexato y otros FARME;

c) un paciente que presenta indicadores serológicos elevados asociados a síntomas predominantemente axiales graves e inflamación, que no muestra ninguna respuesta
20 adecuada a las terapias habituales; o

d) un paciente que no responde o tiene contraindicaciones o tiene intolerancia al metotrexato, la ciclosporina o terapias sistémicas, incluyendo la terapia con psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

25

21. El uso de la reivindicación 1, en el que antes de la administración subcutánea, el paciente tiene una o más de las siguientes características:

30 a) un paciente que tiene una respuesta inadecuada o tiene intolerancia o tiene contraindicaciones para el tratamiento con corticoesteroides, 6-mercaptopurina, azatioprina o

inmunosupresores; o

b) un paciente que no responde a terapias habituales, incluyendo terapias antibióticas, de excreción o inmunosupresoras.

5

22. El uso de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno comprende:

una región variable de la cadena ligera que comprende un dominio CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de la
10 SEQ ID NO: 1, un dominio CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 y un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y

una región variable de la cadena pesada que comprende un dominio CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de la
15 SEQ ID NO: 4, un dominio CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6.

23. El uso de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo
20 anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno comprende:

una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; y

una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

25

24. El uso de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno comprende:

una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9; y

30 una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10.

25. El uso de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti-TNF- α es infliximab.

5 26. El uso de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno contiene: (A) de 90 a 180 mg/ml del anticuerpo anti-TNF α o su fragmento-de unión a antígeno; (B) del 0,02 al 0,1 % (p/v) de polisorbato; (C) del 1 al 10 %
10 (p/v) de sorbitol; y (D) de 1 a 50 mM de un tampón que comprende acetato.

27. El uso de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-TNF- α o su
15 fragmento-de unión a antígeno, se carga en una jeringuilla precargada o un autoinyector antes de la administración al paciente.

28. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento
20 de una enfermedad relacionada con TNF- α , que comprende un anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, en el que el anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno, ha de administrarse por vía subcutánea a una dosis de 60 a 300 mg y a intervalos de 1 a 8 semanas.

25

29. Un kit que comprende:

(a) una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TNF- α o su fragmento-de unión a antígeno; y

(b) instrucciones que indican que la composición
30 farmacéutica ha de administrarse por vía subcutánea a una dosis de 60 a 300 mg y a intervalos de 1 a 8 semanas, con el

fin de tratar a un paciente que tiene una enfermedad relacionada con $\text{TNF-}\alpha$.

**MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON
TNF α**

5

La presente invención se refiere a un método de
tratamiento de una enfermedad relacionada con TNF- α mediante
la administración subcutánea de un anticuerpo que se une a
TNF- α (anticuerpo anti-TNF- α). Un método de tratamiento,
10 composición, kit o uso de acuerdo con la presente invención,
reduce el tiempo de administración y el tiempo de permanencia
de los pacientes en los hospitales, mejorando de este modo la
comodidad del paciente y la calidad de vida del paciente.
Esto proporciona la ventaja de mejorar la satisfacción del
15 paciente.

Figura 1

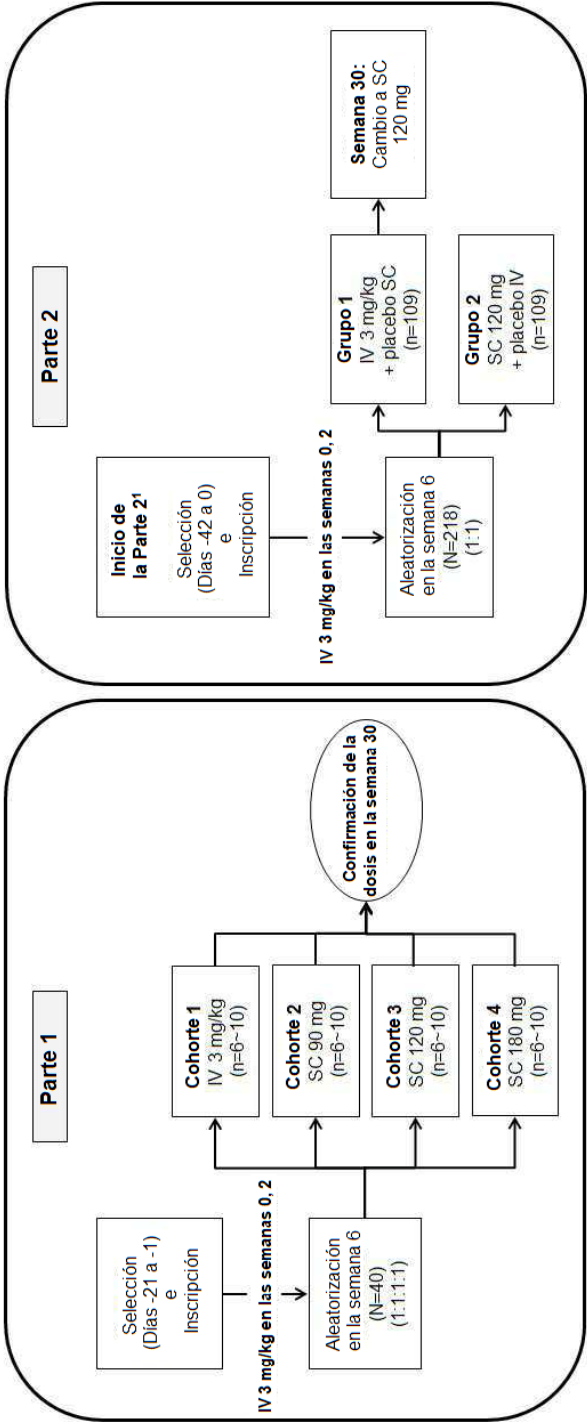


Figura 2

