

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ACUOSA DE ANTICUERPO ANTI-IL17A Y SU USO

Campo de la técnica

- Esta divulgación se relaciona con composiciones acuosas de anticuerpos anti-IL17a y, más particularmente, con composiciones acuosas de anticuerpos anti-IL17a con un dominio variable V_{HH} y un dominio variable V_L . Estas composiciones pueden ser utilizadas como agentes medicinales para tratar enfermedades mediadas por IL-17A.

Antecedentes

- Los anticuerpos, también llamados inmunoglobulinas (Ig), son glicoproteínas solubles en sangre o líquido intersticial que juegan un rol clave en la inmunidad humoral de los vertebrados. Los anticuerpos son producidos por células B en respuesta a sustancias biológicas y químicas extranjeras (antígenos) de varias estructuras. Debido a la alta especificidad y la alta afinidad al antígeno, y la capacidad de producir anticuerpos contra el repertorio ilimitado de antígenos, los anticuerpos y sus derivados son uno de los reactivos más importantes a ser utilizados en las investigaciones médicas básicas y aplicadas.

- Los anticuerpos clásicos son representados por grandes proteínas multiméricas (IgG ~150 KDa) que comprenden dos cadenas pesadas H idénticas (un dominio variable V_H , tres dominios constantes de CH1, CH2 y CH3 y un dominio bisagra entre CH1 y CH2) y dos cadenas ligeras L idénticas (compuesta de un dominio variable V_L y un dominio constante CL). Una molécula de cuatro cadenas tiene enlaces no covalentes y covalentes (disulfuro) que conectan a las cadenas. La proteasa de papaína puede ser utilizada para romper una molécula de un anticuerpo en dos fragmentos: Fab (Fragmento de unión al antígeno) y Fc (Fragmento cristalizante). Por lo tanto, una región de la molécula (Fab) define su especificidad antigénica y otra región (Fc) lleva a cabo las funciones efectoras orientadas a la eliminación de antígenos. Los dominios CH1 y CH2 de la cadena H se encuentran separados por una región bisagra que asegura la movilidad de la región Fab y la interacción de la molécula de IgG con efectores receptores de Ig expuestos en las células. El dominio CH2 contiene las regiones unidas con receptores Fcγ que median la activación celular (ADCC [citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos] y ADCP [fagocitosis celular dependiente de anticuerpos]) y con moléculas del sistema del complemento (CDC). Además, este dominio contiene el punto de unión de carbohidratos para todos los isótopos de inmunoglobulinas. El dominio CH3 principalmente determina la estabilidad del dímero de IgG e interactúa con el receptor FcRn en la superficie celular estableciendo las propiedades farmacocinéticas de los anticuerpos, así como su

metabolismo y distribución en el cuerpo. La combinación de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) del dominio variable de la cadena pesada (VH) y el dominio variable de la cadena ligera (VL) forma un fragmento de unión al antígeno, mientras que las regiones marco de los dominios variables y los dominios constantes no se encuentran involucrados directamente en el reconocimiento de antígenos. Un derivado Fab minimizado para anticuerpos clásicos es un constructo de cadena sencilla en el cual los dominios variables de las cadenas pesadas y livianas se encuentran conectadas por una secuencia enlazadora (scFv).

- Encontrar cantidades significativas de anticuerpos no clásicos específicos de estructura simplificada en la sangre de animales camélidos (camellos, llamas, vicuñas) fue un valioso descubrimiento. Dichos anticuerpos (anticuerpo de cadena pesada, HCAb) consisten en una cadena dimérica pesada sencilla acortada (sin dominio CH1) sin ninguna cadena ligera. El fragmento de unión al antígeno de HCAb se forma únicamente por un dominio variable de la cadena pesada (VHH), la cual se conecta a través de la región bisagra al dominio Fc. Por lo general, al VHH se lo llama anticuerpo de dominio simple, "nanocuerpo", "minianticuerpo" o "nanoanticuerpo". Parece que además de su pequeño tamaño (12-15 KDa), dicha estructura de monodominio aislado presenta varias ventajas en comparación con los anticuerpos clásicos IgG, específicamente la estabilidad de agregación, química y térmica. Los anticuerpos VHH pueden ser clonados con éxito y expresados en células bacterianas y de levadura. Al presentar estas propiedades, estos anticuerpos fueron desarrollados con orientación terapéutica por Ablynx Company y con orientación de cromatografía de laboratorio e industrial (productos de afinidad CaptureSelect).

- Los anticuerpos de cadena pesada que comprenden un dímero de una cadena pesada Ig sencilla fueron descubiertos inicialmente mediante análisis de electroforesis de inmunoglobulinas en el suero obtenido de varios representantes de la familia Camelidae [5]. La fracción relativa del HCAb varía entre 15 % y 25 % (del total de IgG) en llamas y vicuñas hasta entre 60 % y 80 % en camellos.

- Se asume que los HCAb no clásicos, al menos en el caso de los camélidos, se generaron por la relativamente reciente evolución de los genes de los anticuerpos clásicos. Dos dominios constantes de la cadena pesada, CH2 y CH3, en el caso de los HCAb y los anticuerpos clásicos se encuentran altamente conservados. En los HCAb no hay un dominio que corresponda al primer dominio constante CH1 de los anticuerpos clásicos. El genoma de un dromedario contiene un grupo de aproximadamente cincuenta genes generadores de VH y cuarenta genes generadores de VHH seguido de múltiples genes de segmentos D, segmentos J y genes que codifican

las regiones constantes (C μ , C γ , C ϵ y C α). Es evidente que algunos genes C γ sirven para formar los HCAB (las mutaciones resultan en la pérdida del dominio CH1) y otros para formar anticuerpos clásicos (con los restos del dominio CH1). Los mismos genes de los segmentos D y J pueden conectarse de manera aleatoria con cualquiera de los genes VH o uno de los genes VHH. Esto indica que los genes VH y VHH se encuentran ubicados en el mismo lugar de genes.

- La organización de dominios variables de anticuerpos no clásicos (VHH) y dominios variables de anticuerpos clásicos (VH) es muy similar, dado que los dominios VH humanos de la subclase IgG3 presentan una alta homología al VH y VHH de los camélidos. En ambos casos, los dominios V comprenden cuatro regiones marco conservativas FR que rodean a tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) hipervariables. Además, en ambos casos una estructura 3-D típica para el dominio V de inmunoglobulina está formado por dos (3 capas, una de las cuales comprende 4 secuencias de aminoácidos y otra 5 secuencias de aminoácidos). Las tres CDR en esta estructura forman un grupo en un lado del dominio V, donde participan en el reconocimiento de antígenos y se encuentran ubicadas en los bucles que conectan 3 estructuras. Sin embargo, existen varias distinciones importantes en relación con el funcionamiento del dominio simple VHH. Por lo tanto, las CDR1 y CDR3 del VHH crecen considerablemente. Las regiones determinantes de la complementariedad del VHH suelen contener residuos de cisteína en dos fragmentos a la vez (usualmente en CDR1 y CDR3, menos usualmente en CDR2 y CDR3). Los estudios de las estructuras cristalinas del VHH muestran que estos residuos de cisteína forman enlaces disulfuro y brindan estabilidad adicional a la estructura bucle de estos anticuerpos. La característica distintiva más fuerte y reproducible del VHH está representado por cuatro sustituciones de los residuos de aminoácidos hidrofóbicos por aminoácidos hidrofílicos en la segunda región marco (Val37Phe, Gli44Glu, Leu45Arg, Trp47Gln según el sistema de numeración Kabat). Esta región marco del dominio VH es altamente fortificada de manera cuidadosa con residuos de aminoácidos hidrofóbicos y es esencial para enlazar al dominio variable de la cadena sencilla VL. El dominio VHH presenta grandes diferencias en este aspecto: las sustituciones de aminoácidos hidrofóbicos por aminoácidos hidrofílicos imposibilitan la asociación entre VHH y VL. Estas sustituciones también explican la alta solubilidad del VHH (nanoanticuerpo) cuando es obtenido como proteína recombinante.

- Parece que los repertorios de paratopos (partes de unión al antígeno de un anticuerpo) posibles para el HCAB y los anticuerpos clásicos pueden ser considerablemente diferentes. Dado que estos dos tipos de anticuerpos coexisten en el mismo

organismo, se puede suponer que no compiten entre ellos, sino que se complementan. Por ejemplo, se notó en reiteradas ocasiones que ambos tipos de anticuerpo podrían ocurrir simultáneamente, exclusivamente o en diferentes proporciones en cuanto a varios epítomos del material antígeno ante la inmunización de ese mismo animal. A pesar de la poca variedad sospechada de paratopos posibles para anticuerpos de dominio simple en comparación con los anticuerpos clásicos de dominio doble, muchas publicaciones han demostrado claramente que los HCAb pueden obtenerse contra los epítomos más diversos de un rango de antígenos bastante amplio. Aparentemente, esto se debe a las regiones CDR1 y CDR3 agrandadas. También deberíamos notar el sorprendentemente gran número (en comparación con los dominios V de los anticuerpos clásicos) de hipermutaciones somáticas en el VHH que seguramente se acumulen durante la maduración de la afinidad del anticuerpo durante la inmunización. El análisis de difracción de rayos X reveló que las regiones bucle de unión al antígeno del VHH pueden formar estructuras inusuales para dominios V clásicos. En cuanto a los dominios VH y VL de los anticuerpos clásicos, las seis CDR contribuyen casi de igual manera a la unión al antígeno; mientras que en el caso del VHH, por lo general la CDR3 es la más importante en la formación de un paratopo. Se ha mostrado que la CDR3 en el VHH (pero no en el VH o VL) es capaz de formar grandes estructuras de proyección fuera de lo común que pueden profundizar en la estructura del antígeno y, en particular, detectar los sitios activos de las enzimas. El pequeño tamaño de la región de unión al antígeno del VHH y su capacidad para formar paratopos emergentes inusuales explican cómo los HCAb pueden obtenerse y reconocer epítomos inaccesibles para los anticuerpos clásicos (por ejemplo, la producción de anticuerpos que inhiben enzimas eficazmente).

- Debido al alto potencial de la especificidad única en comparación con los anticuerpos IgG clásicos, el uso terapéutico de un dominio simple VHH a veces se encuentra limitado debido a su rápida eliminación del organismo. Existen varias soluciones diseñadas para mejorar la farmacocinética de las estructuras de VHH, incluyendo la conjugación química con PEG y el enlace covalente a polipéptidos mediante la depuración reducida (tales como las proteínas de fusión HSA o Fc que tienen una vida media de hasta tres semanas). Los péptidos pequeños adheridos al VHH mediante tecnología recombinante y capaces de interacciones no covalentes de alta afinidad con dichos componentes (HSA e IgG) en sangre humana han sido utilizados con éxito. Sin embargo, la eficacia tecnológica y la inmunogenicidad de estos enfoques sigue siendo cuestionable, y la viabilidad de su uso en estudios clínicos o de fases previas se encuentra en investigación actualmente.

- Asimismo, las limitantes más grandes a la hora de

utilizar anticuerpos como agentes medicinales se deben a su afinidad e inmunogenicidad a la estabilidad de agregación y química. Debido a que la mayoría de los anticuerpos monoclonales se obtienen en base a anticuerpos murinos, el uso regular de dichos anticuerpos en humanos provoca el desarrollo de respuestas inmunes al tratamiento con anticuerpos (por ejemplo, reacciones alérgicas). Estos tipos de respuestas inmunes finalmente resultan al menos en falta de eficacia y en posibles reacciones anafilácticas en los peores casos. Por otro lado, la inestabilidad de agregación o química de los anticuerpos terapéuticos reduce las propiedades terapéuticas del medicamento con el tiempo y puede aumentar su inmunogenicidad al ser administrado a pacientes humanos.

- De acuerdo con lo antemencionado es importante desarrollar anticuerpos basados en VHH con características funcionales y terapéuticas mejoradas (en comparación con los anticuerpos conocidos anteriormente), en particular, estabilidad de agregación, química y térmica aumentada y afinidad mejorada, que podrían obtenerse fácilmente a la misma vez a escala industrial.

- Los antecedentes de la divulgación proporcionan información acerca de varios constructos de anticuerpos que contienen el dominio VHH.

- La publicación PCT/EP2008/066368 describe anticuerpos que comprenden dominios variables separados enlazados con fragmentos Fc. Los nanocuerpos pueden ser utilizados como dominios variables con Fc obtenido de anticuerpos del tipo IgE. Dicho dominio y fragmentos Fc pueden conectarse a través de un enlace ubicado en el dominio bisagra.

- La solicitud de patente US 2009/0202979 divulgó anticuerpos que comprenden anticuerpos de VHH completos o partes del mismo directamente conectados con las regiones constantes de los anticuerpos humanos.

- Además, se sabe que las sustituciones de aminoácidos afectan las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los anticuerpos.

- Por ejemplo la solicitud US 2011/0028348 describe los dominios variables de la cadena pesada donde se introducen las sustituciones de aminoácidos en 35, 45, 47, 93-100 y 100a para mejorar las propiedades hidrofílicas del anticuerpo obtenido.

- En la actualidad, se han desarrollado métodos para optimizar la estructura de los monodominios VHH y VH aislados a los efectos de reducir la inmunogenicidad y mejorar la estabilidad de agregación de los mismos.

- Por lo tanto, Vincke et al. encontraron que las sustituciones de Glu-49→Gln y Arg-50→Leu en aminoácidos

característicos generan la obtención de un nuevo dominio que es más estable pero menos soluble. Otras sustituciones en la región marco FR-2 Fe-42→Val y Gli/Ala-52→Trp son esenciales para la afinidad del anticuerpo con el antígeno debido a la reorientación del bucle H3, por lo que la disociación aumenta constantemente 60-10 ($6.85 \cdot 10^{-3}$ l/seg). La sustitución de Fe-42→Val provocó una reducción en la estabilidad de los anticuerpos obtenidos. La sustitución de Glu-49 y Leu-50 en la secuencia VH generó una menor estabilidad del dominio, mientras que la humanización de Glu-49 y Arg-50 en VHH permite obtener dominios variables estables.

- Se sabe gracias a publicaciones anteriores, que en presencia de regiones HCDR3 cortas que neutralizan el efecto sombra de la conformación del VHH clásico, y ante la introducción de la característica sustitución Trp-47→Gli-47 de VH, así como Tir-37→Val-37, Glu-4→Gli-44 y Arg-45→Leu-45, los dominios VHH aislados pueden regenerar la capacidad de enlazarse con dominios VJ.

- La relación entre la estabilidad de agregación aumentada de los anticuerpos terapéuticos de la estructura IgG clásica y la inmunogenicidad reducida de los mismos fue demostrada en varios estudios y resumida en el informe de Hermeling et al., 2004. Sin embargo, no se revelaron anticuerpos que comprendieran dominios VHH pero estuvieran enlazados a los dominios variables de las cadenas ligeras dentro de la IgG humana de tamaño completo.

- Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un nuevo formato de anticuerpos que tengan mejor estabilidad y afinidad, buena expresión y baja inmunogenicidad.

- Además, no se detalló previamente ningún enfoque relacionado con el desarrollo de dichas moléculas que fuese fácil de obtener, tuviera mejoras en la estabilidad de agregación, mejor afinidad y un alto nivel de expresión en el cultivo de células mamíferas, y composiciones acuosas para estos anticuerpos.

Resumen

- Esta divulgación describe composiciones farmacéuticas acuosas de anticuerpos que comprenden derivados de VHH que se unen a dominios variables de las cadenas ligeras de la IgG humana de tamaño completo, lo que resulta en la formación de un constructo que tiene mejoras (y, por lo tanto, tiene baja inmunogenicidad) en la estabilidad de agregación y aumento en la afinidad en comparación con un anticuerpo humano tradicional con una cadena pesada con un dominio variable V_H (en vez de un dominio variable V_{HH}) y una cadena ligera con un dominio variable V_L , y una estructura de anticuerpo monoclonal terapéutico. Más en particular, esta divulgación está relacionada con anticuerpos específicos para IL17a.

- Esta divulgación describe una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a que comprende un volumen farmacéuticamente efectivo de un anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio derivado de VHH y un dominio variable V_L.

- Tal como se detalla en la Solicitud de Patente N° PCT/RU2015/000163, incorporada a este documento por referencia, un anticuerpo anti-IL17a incluyendo un dominio V_{HH} y un dominio variable V_L (referidos en este documento como "anticuerpos de la divulgación") ha mostrado mayor afinidad y estabilidad a la IL17a al ser comparado con anticuerpos humanos anti-IL17a recombinantes con casetes de inmunoglobulina humana integrados, tales como Sekukinumab. Como tal, sería beneficioso administrar una composición acuosa con el anticuerpo de la divulgación a un paciente que padece una enfermedad mediada por IL17a. Tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) ejemplares del dominio V_{HH} del anticuerpo anti-IL17a para unirse a la IL-17a pueden ser aquellas que corresponden a SEQ ID Nos 1, 2, 3.

- No obstante, debido a las diferencias estructurales entre los anticuerpos humanos como Sekukinumab y los anticuerpos de la divulgación, las composiciones acuosas adecuadas para Sekukinumab y anticuerpos relacionados no son necesariamente adecuadas para los anticuerpos de la divulgación. Por ejemplo, los anticuerpos de esta divulgación contienen un dominio variable V_{HH} combinado con un dominio variable V_L de la cadena sencilla, donde los anticuerpos humanos como Sekukinumab tienen una cadena pesada con un dominio variable V_H combinado con tres dominios constantes, el dominio pesado adherido a una cadena ligera. Como tal, existen diferencias estructurales considerables en cuanto al tamaño, peso y configuración entre los anticuerpos de la divulgación y los anticuerpos humanos como Sekukinumab. Estas diferencias pueden tener un impacto a la hora de seleccionar apropiadamente las composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para cada anticuerpo. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para Sekukinumab no es necesariamente adecuada para una composición farmacéutica acuosa para un anticuerpo de la divulgación, como Netakimab. Un testeo adicional, tal como se detalla en este documento, fue requerido para determinar composiciones acuosas adecuadas para los anticuerpos de la divulgación.

- Por estos motivos, es beneficioso determinar composiciones acuosas adecuadas para los anticuerpos de la divulgación que brinden suficiente estabilidad coloidal, estabilidad térmica, reducción de la agregación del anticuerpo y homogeneidad del anticuerpo en la composición.

- Como tal, esta divulgación refiere a cómo determinar composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para los anticuerpos de la divulgación.

- Un anticuerpo ejemplar de la divulgación es Netakimab (también referido en este documento como BCD-085). Netakimab es un anticuerpo monoclonal IgG humanizado con un peso molecular promedio de aproximadamente 149 kDa específico para la IL17a humana. También se lo conoce con el nombre comercial Aleira. Netakimab tiene una cadena pesada con una variante mutante humanizada de un dominio VHH. La cadena pesada suma 455 aminoácidos (SEQ ID NO: 5). Netakimab presenta una cadena ligera de kappa humana que suma 215 aminoácidos (SEQ ID NO: 6).

- Otro anticuerpo anti-IL17a de esta divulgación adecuado para las composiciones farmacéuticas acuosas detalladas en este documento incluye un dominio VHH con 3 CDR que corresponden respectivamente a las SEQ ID NOs 1, 2, 3, y, en algunos ejemplos, un dominio variable V_L que corresponde a la SEQ ID NO 4.

- Un aspecto amplio de esta divulgación es una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. La composición farmacéutica acuosa puede incluir un volumen farmacéuticamente efectivo de un anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio derivado de VHH y un dominio variable VL; un agente tampón a base de histidina; y una cantidad efectiva de alcohol de azúcar como agente osmótico.

- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL17a puede comprender un dominio derivado de VHH y dominio variable VL, donde el dominio derivado de VHH puede estar conectado directamente con el dominio variable VL.

- En algunas realizaciones, el dominio derivado de VHH del anticuerpo anti-IL17a puede comprender tres regiones hipervariables HCDR1, HCDR2 y HCDR3, en las cuales:

HCDR1 puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

HCDR2 puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;

HCDR3 puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; y

en las cuales el dominio variable VL del anticuerpo anti-IL17a puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4.

- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL17a puede ser Netakimab.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad entre 5 mg/mL y 150 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar

presente en una cantidad entre 10 mg/mL y 100 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad entre 10 mg/mL y 70 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad de 40 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad de 60 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad de 70 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el alcohol de azúcar puede ser Manitol.

- En algunas realizaciones, el Manitol puede estar presente en una cantidad de 25 - 60 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Manitol puede estar presente en una cantidad de 50 - 60 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Manitol puede estar presente en una cantidad de 54,5 mg/mL.

- En algunas realizaciones, se puede añadir una cantidad adecuada de tampón a base de histidina para alcanzar un pH entre 5,5 y 6,5 aproximadamente.

- En algunas realizaciones, el agente tampón puede estar compuesto de una cantidad entre 0,4 mg/mL y 1,6 mg/mL de L-histidina; y una cantidad entre 0,4 mg/mL y 1,6 mg/mL de Clorhidrato de L-histidina monohidrato.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa puede incluir también un solubilizador adecuado.

- En algunas realizaciones, el solubilizador puede ser Poloxamer 188.

- En algunas realizaciones, el Poloxamer 188 puede estar presente en una cantidad mayor a 0 mg/mL pero igual o menor a 1 mg/mL.

- Otro aspecto amplio de esta divulgación es una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. La composición farmacéutica acuosa puede incluir:

Anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio derivado de VHH y un dominio variable VL	10 - 70 mg/mL
L-Histidina	0,4 mg/mL
Clorhidrato de L-Histidina monohidrato	0,4 mg/mL
Manitol	54,5 mg/mL
Poloxamer 188	0 - 1

mg/mL

pH 6,0 ± 0,5

- En algunas realizaciones, dicho dominio derivado de VHH de dicho anticuerpo anti-IL17a puede incluir tres regiones hipervariables HCDR1, HCDR2 y HCDR3, en las cuales:

HCDR1 puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

HCDR2 puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;

HCDR3 puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; y

en las cuales el dominio variable VL de dicho anticuerpo anti-IL17a puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4.

- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL17a puede ser Netakimab.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad de 40 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad de 60 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad de 70 mg/mL.

- Otro aspecto amplio es una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. La composición farmacéutica acuosa puede incluir:

Netakimab	40 mg/mL
L-Histidina	0,4 mg/mL
Clorhidrato de L-Histidina monohidrato	0,4 mg/mL
Manitol	54,5 mg/mL
Poloxamer 188	0 - 1 mg/mL
pH 6,0 ± 0,5	

- Otro aspecto amplio de esta divulgación es una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. La composición farmacéutica acuosa puede incluir un volumen farmacéuticamente efectivo de un anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio derivado de VHH y un dominio variable VL; un agente tampón a base de acetato; y un disacárido como agente osmótico.

- En algunas realizaciones, dicho dominio derivado de VHH de dicho anticuerpo anti-IL17a puede comprender tres regiones hipervariables HCDR1, HCDR2 y HCDR3, en las cuales:

HCDR1 puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

HCDR2 puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO: 2;

HCDR3 puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; y

en las cuales el dominio variable VL de dicho anticuerpo anti-IL17a puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4.

- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL17a puede ser Netakimab.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad entre 5 mg/mL y 150 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad entre 10 mg/mL y 120 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad de 60 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad de 100 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad de 120 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el disacárido puede ser trehalosa.

- En algunas realizaciones, la trehalosa puede ser añadida a la composición como trehalosa dihidrato en una cantidad entre 50 mg/mL y 120 mg/mL.

- En algunas realizaciones, la trehalosa puede ser añadida a la composición como trehalosa dihidrato en una cantidad de 50 mg/mL.

- En algunas realizaciones, la trehalosa puede ser añadida a la composición como trehalosa dihidrato en una cantidad de 80 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el tampón a base de acetato puede estar compuesto entre 0,4 mg/mL y 1,8 mg/mL de acetato de sodio trihidrato; y un volumen adecuado de ácido acético para que la composición alcance un pH entre 4,0 - 6,0, inclusive.

- En algunas realizaciones, la composición acuosa puede incluir también un solubilizador adecuado.

- En algunas realizaciones, el solubilizador puede ser Poloxamer 188.

- En algunas realizaciones, el Poloxamer 188 puede estar presente en una cantidad mayor a 0 mg/mL pero igual o menor a 1,0 mg/mL.

- Otro aspecto amplio de esta divulgación es una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. La composición farmacéutica acuosa puede incluir:

Anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio derivado de VHH y un dominio variable VL	10 - 120 mg/mL
Acetato de sodio trihidrato	0,44-1,74 mg/mL
Trehalosa dihidrato	80-100 mg/mL
Poloxamer 188	0 - 1 mg/mL
Ácido acético glacial	hasta pH 5,0
pH 5,0 ± 0,5	

- En algunas realizaciones, dicho dominio derivado de VHH de dicho anticuerpo anti-IL17a puede comprender tres regiones hipervariables HCDR1, HCDR2 y HCDR3:

HCDR1 puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

HCDR2 puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;

HCDR3 puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; y

en las cuales el dominio variable VL de dicho anticuerpo anti-IL17a puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4.

- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL17a puede ser Netakimab.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad de 60 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad de 100 mg/mL.

- En algunas realizaciones, el Netakimab puede estar presente en una cantidad de 120 mg/mL.

- Otro aspecto amplio es una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. La composición acuosa puede incluir:

Netakimab	60 mg/mL
Acetato de sodio trihidrato	1,74 mg/mL
Trehalosa dihidrato	80 mg/mL
Ácido acético glacial	hasta pH 5,0
pH 5,0 ± 0,5	

- Otro aspecto amplio es una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. La composición acuosa puede incluir:

Netakimab	60 mg/mL
Acetato de sodio trihidrato	1,74 mg/mL
Trehalosa dihidrato	80 mg/mL
Poloxamer 188	0,5 mg/mL
Ácido acético glacial	hasta pH 5,0

pH 5,0 ± 0,5

- Otro aspecto amplio es una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. La composición acuosa puede incluir:

Netakimab	60 mg/mL
Acetato de sodio trihidrato	1,74 mg/mL
Trehalosa dihidrato	80 mg/mL
Poloxamer 188	1 mg/mL
Ácido acético glacial	hasta pH 5,0
pH 5,0 ± 0,5	

- Otro aspecto amplio es una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. La composición acuosa puede incluir:

Netakimab	120 mg/mL
Acetato de sodio trihidrato	1,74 mg/mL
Trehalosa dihidrato	80 mg/mL
Poloxamer 188	0 - 1 mg/mL
Ácido acético glacial	hasta pH 5,0
pH 5,0 ± 0,5	

- Otro aspecto amplio es una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. La composición acuosa puede incluir:

Netakimab	120 mg/mL
Acetato de sodio trihidrato	1,74 mg/mL
Trehalosa dihidrato	80 mg/mL
Ácido acético glacial	hasta pH 5,0
pH 5,0 ± 0,5	

- Otro aspecto amplio es una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. La composición acuosa puede incluir:

Netakimab	120 mg/mL
Acetato de sodio trihidrato	1,74 mg/mL
Trehalosa dihidrato	80 mg/mL
Poloxamer 188	0,5 mg/mL
Ácido acético glacial	hasta pH 5,0
pH 5,0 ± 0,5	

- Otro aspecto amplio es una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. La composición acuosa puede incluir:

Netakimab	120 mg/mL
Acetato de sodio trihidrato	1,74 mg/mL
Trehalosa dihidrato	80 mg/mL

Poloxamer 188
Ácido acético glacial
pH 5,0 ± 0,5

1 mg/mL
hasta pH 5,0

- Otro aspecto amplio es el uso de la composición tal como se define en este documento para tratar una enfermedad mediada por IL17a.

- En algunas realizaciones, la enfermedad mediada por IL17a puede ser: una en la cual la enfermedad o trastorno mediado por IL17a puede seleccionarse de: artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis psoriásica, artritis reactiva, artritis seronegativa, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis relacionada con entesitis; entesitis; espondiloartropatía, espondiloartritis axial; enfermedad de Behcet; enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; asma, trastornos alérgicos, alergia atópica; ictiosis; pitiriasis rubra pilaris; rosácea papulopustular; pioderma gangrenoso; hidradenitis supurativa; psoriasis, artropatía psoriásica, psoriasis tipo I, psoriasis tipo II, psoriasis en placas; dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, condiciones dermatológicas; esclerosis sistémica; injerto, enfermedad injerto contra huésped, rechazo del injerto, enfermedad inmune aguda o crónica asociada con el trasplante de órganos, enfermedad inmune aguda asociada con injertos, enfermedad inmune crónica asociada con injertos, rechazo de trasplante de intestino delgado, rechazo de trasplante de páncreas, rechazo de trasplante de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante de corazón, rechazo de trasplante de cartílago, rechazo de trasplante renal, rechazo de trasplante de hígado, rechazo de aloinjerto, rechazo de aloinjerto de piel, rechazo de heterotrasplante de cualquier órgano o tejido, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula ósea (TMO), rechazo de trasplante de paratiroides; erosión de hueso; sarcoidosis, aterosclerosis, enfermedad de Wegener, poliangeitis microscópica con afectación de riñón, uveítis, uveítis facogénica, uveítis no infecciosa, caquexia, mielitis transversa aguda, cirrosis biliar primaria, síndrome poliglandular autoinmune tipo I y tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de dificultad respiratoria aguda; artropatía, artropatía seronegativa, artropatía asociada con colitis ulcerosa, síndrome de Reiter, sinovitis enteropática, ateromatosis/esclerosis coronaria, enfermedad ampollosa autoinmune, pénfigo, pénfigo foliáceo, enfermedad IgA lineal, anemia hemolítica autoinmune, arteritis craneal de células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, esclerodermia sistémica asociada con enfermedad pulmonar intersticial,

artritis reumatoide asociada con enfermedad pulmonar intersticial, lupus eritematoso sistémico asociado con enfermedad pulmonar, dermatomiositis/polimiositis asociada con enfermedad pulmonar, enfermedad de Sjogren asociada con enfermedad pulmonar, espondilitis anquilosante asociada con enfermedad pulmonar, vasculitis, vasculitis pulmonar difusa, vasculitis primaria, fibrosis, enfermedad pulmonar con infiltración de linfocitos, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo I (clásica hepatitis autoinmune o lupoide), hepatitis autoinmune tipo II (asociada con el anticuerpo anti-LKM), hipoglicemia autoinmune, osteoartritis, colangitis esclerosante primaria, eritematoso; lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, nefritis lúpica; esclerosis múltiple (todos los tipos), oftalmía simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades del tejido conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerodermia sistémica, enfermedad de esclerodermia, esclerodermia, síndrome de Sjogren, enfermedad/arteritis de Takayasu; trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia idiopática; enfermedad autoinmune de tiroides, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune (enfermedad de Hashimoto), hipotiroidismo atrófico autoinmune; vitíligo, enfermedad hepática aguda, enfermedad hepática crónica, colestasis, enfermedad mediada por Th1 y Th2; malignidades como cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer colorectal, cáncer de páncreas, carcinoma de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata y malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfomas), leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, adenocarcinoma, linfomas de células B, linfoma de Burkitt, respuesta inflamatoria al bypass, leucemia mielocítica crónica (CML), patologías inflamatorias crónicas, leucemia linfática crónica (CLL), carcinoma rectocólico, fibrosis quística, linfoma maligno, histiocitosis maligna, melanoma maligno, mieloma múltiple, linfomas no Hodgkin, cáncer de nasofaringe, tumores sólidos, leucemia de células peludas, enfermedad de Hodgkin, sarcoma, síndrome mielodisplásico, trastornos inducidos por tratamiento con citocina, enfermedad desmielinizante, enfermedad desmielinizante inflamatoria, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial usual, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, linfedema, enfermedad mixta del tejido conectivo, gammapatía monoclonal, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, síndromes nefróticos, trastornos neurodegenerativos, osteoporosis, enfermedad paraneoplásica/hipercalcemia relacionada con tumores, fenómeno y enfermedad de Raynaud, cambios en la piel, síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica integral, trombocitopenia, toxicidad, urticaria, síndrome coronario agudo, enfermedad de Still del adulto, anemia aplásica, esclerosis coronaria, eczema atópico; trastorno autoinmune asociado con infección estreptocócica, enteropatía autoinmune, pérdida auditiva autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA), miocarditis autoinmune, falla ovárica prematura autoinmune; enfermedad celíaca, espondilosis cervical, síndrome clínico aislado (SCA) con riesgo de esclerosis múltiple, eritema multiforme, eritema multiforme grave, pénfigo, pénfigo ampolloso, pénfigo cicatrizal, pénfigo de mucosa, pénfigo gestacional, iritis, queratitis, enfermedad de la neurona motora, hepatitis no A no B, neuritis óptica, artritis idiopática juvenil oligoarticular, poliarteritis nodosa, policondritis, poliosis, polimiositis, recaída de neuromielitis óptica, enfermedad cardíaca reumática, SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hyperostosis y osteítis), amiloidosis secundaria, espondilitis anquilosante, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arteritis craneal y artropatía asociada con Yersinia o Salmonella.

- Otro aspecto amplio es un método para tratar enfermedades mediadas por IL17a que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de la composición farmacéutica acuosa tal como se define en este documento.

- Otro aspecto amplio de esta divulgación es un método para producir una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a. El método incluye combinar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio derivado de VHH y un dominio variable VL con: un agente tampón a base de histidina y una cantidad efectiva de Manitol como agente osmótico.

- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL17a puede ser Netakimab.

- Otro aspecto amplio es un método para producir una composición farmacéutica acuosa adecuada para ser administrada vía parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a que incluye combinar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio derivado de VHH y un dominio variable VL con un agente tampón a base de acetato; y una cantidad efectiva de trehalosa como agente osmótico.

- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL17a puede ser Netakimab.

- En algunas realizaciones, se puede añadir Poloxamer 188 como solubilizador.

- Otro aspecto amplio es un método para tratar la

psoriasis, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 40 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, la administración de una dosis de 40 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, la administración de una dosis de 40 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

- Otro aspecto amplio es un método para tratar la psoriasis, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

- Otro aspecto amplio es un método para tratar la psoriasis, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

- En algunos ejemplos, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, la administración de una dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunos ejemplos, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, la administración de una dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

- Otro aspecto amplio es un método para tratar la psoriasis, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de 80 mg de Netakimab en la semana 12, la administración de una dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de 80 mg de Netakimab en la semana 12, la administración de una dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de 80 mg de Netakimab en la semana 12, la administración de una dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de 80 mg de Netakimab en la semana 12, la administración de una dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada

dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de Netakimab de acuerdo con el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

- 2) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

- 3) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de Netakimab de acuerdo con el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

- 2) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

- 3) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de Netakimab de acuerdo con el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

- 2) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

- 3) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de Netakimab de acuerdo con el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

- 2) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

- 3) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, la dosis de 80 mg de Netakimab puede ser administrada mediante dos inyecciones que comprenden 40 mg de Netakimab.

- Otro aspecto amplio es un método para tratar la psoriasis, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

- Otro aspecto amplio es un método para tratar la psoriasis, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

- En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la

administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

- Otro aspecto amplio es un método para tratar la psoriasis, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

- En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de 120 mg de Netakimab en la semana 12, la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de 120 mg de Netakimab en la semana 12, la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

- En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de Netakimab de acuerdo con el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
- 2) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,
- 3) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00121] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de Netakimab según el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
- 2) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,
- 3) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00122] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de Netakimab según el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez por

semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00123] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de Netakimab según el siguiente régimen:

1) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00124] En algunas realizaciones, la dosis de 120 mg de Netakimab puede ser administrada mediante tres inyecciones que comprenden 40 mg de Netakimab.

[00125] En algunas realizaciones, una dosis de 120 mg de Netakimab puede ser administrada mediante dos inyecciones que comprenden 60 mg de Netakimab.

[00126] En algunas realizaciones, se puede administrar Netakimab mediante inyección subcutánea.

[00127] En algunas realizaciones, se puede administrar Netakimab mediante inyección intravenosa.

[00128] En algunas realizaciones, la psoriasis puede ser psoriasis en placa.

[00129] Otro aspecto amplio es un método para tratar la artritis psoriásica, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00130] Otro aspecto amplio es un método para tratar la artritis psoriásica, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

[00131] En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00132] En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00133] Otro aspecto amplio es un método para tratar la artritis psoriásica, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00134] En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00135] En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00136] En algunas realizaciones, la dosis de 120 mg de Netakimab puede ser administrada mediante tres inyecciones que comprenden 40 mg de Netakimab.

[00137] En algunas realizaciones, la dosis de 120 mg de Netakimab puede ser administrada mediante dos inyecciones que comprenden 60 mg de Netakimab.

[00138] En algunas realizaciones, se puede administrar Netakimab mediante inyección subcutánea.

[00139] En algunas realizaciones, se puede administrar Netakimab mediante inyección intravenosa.

[00140] Otro aspecto amplio es un método para tratar la espondilitis anquilosante, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 40 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00141] En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 2, la administración de una dosis de 40 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00142] Otro aspecto amplio es un método para tratar la espondilitis anquilosante, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 40 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00143] En algunas realizaciones, el método puede incluir, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, la administración de una dosis de 40 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00144] Otro aspecto amplio es un método para tratar la espondilitis anquilosante, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana

durante la semana 0, 1, 2.

[00145] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 2, el método puede incluir la administración de una dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00146] Otro aspecto amplio es un método para tratar la espondilitis anquilosante, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00147] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de 80 mg Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de una dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00148] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de 80 mg Netakimab en la semana 12, a partir de la semana 16 el método puede incluir la administración de una dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00149] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de 80 mg Netakimab en la semana 12, a partir de la semana 16 el método puede incluir la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00150] En algunas realizaciones, la dosis de 80 mg de Netakimab puede ser administrada mediante dos inyecciones que comprenden 40 mg de Netakimab.

[00151] Otro aspecto amplio es un método para tratar la espondilitis anquilosante, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00152] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 2, el método puede incluir la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00153] Otro aspecto amplio es un método para tratar la espondilitis anquilosante, que comprende administrar al paciente que lo necesite una dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00154] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00155] En algunas realizaciones, luego de administrar la

dosis de 120 mg Netakimab en la semana 12, a partir de la semana 16 el método puede incluir la administración de una dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00156] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de 120 mg Netakimab en la semana 12, a partir de la semana 16 el método puede incluir la administración de una dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00157] En algunas realizaciones, una dosis de 120 mg de Netakimab puede ser administrada mediante tres inyecciones que comprenden 40 mg de Netakimab.

[00158] En algunas realizaciones, una dosis de 120 mg de Netakimab puede ser administrada mediante dos inyecciones que comprenden 60 mg de Netakimab.

[00159] En algunas realizaciones, se puede administrar Netakimab mediante inyección subcutánea.

[00160] En algunas realizaciones, se puede administrar Netakimab mediante inyección intravenosa.

[00161] Otro aspecto amplio es una composición farmacéutica adecuada para administrar a un sujeto con el fin de inhibir la actividad de la proteína IL17a en la cual, por cada 1 mL de composición farmacéutica, la composición farmacéutica comprende:

Netakimab 40,0 mg,
hidrocloruro de histidina monohidrato 0,4 mg
L-histidina 0,4 mg,
manitol 54,5 mg,
agua para inyección hasta 1,0 mL.

[00162] Otro aspecto amplio es un método para tratar la psoriasis que comprende administrar a un paciente un volumen farmacológicamente efectivo de la composición farmacéutica descrita en este documento.

[00163] En algunas realizaciones, puede administrarse 1 mL de la composición farmacéutica.

[00164] En algunas realizaciones, puede administrarse 1 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00165] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 1 mL de Netakimab en cada una de las cuatro semanas subsiguientes.

[00166] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 1 mL de Netakimab en cada una de las dos semanas subsiguientes.

[00167] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica.

[00168] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00169] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

[00170] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00171] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00172] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00173] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00174] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00175] En algunas realizaciones, luego de administrar las dosis de 2 mL de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00176] En algunas realizaciones, luego de administrar las dosis de 2 mL de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00177] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de la composición farmacéutica según el

siguiente régimen:

1) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00178] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de la composición farmacéutica según el siguiente régimen:

1) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas en adelante.

[00179] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de la composición farmacéutica según el siguiente régimen:

1) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00180] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de la composición farmacéutica según el siguiente régimen:

1) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas en adelante.

[00181] En algunas realizaciones, los 2 mL pueden ser liberados utilizando una jeringa en dos dosis individuales de 1 mL.

[00182] En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

[00183] En algunas realizaciones, pueden administrarse 3 mL de la composición farmacéutica.

[00184] En algunas realizaciones, pueden administrarse 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00185] En algunas realizaciones, pueden administrarse 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

[00186] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00187] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00188] En algunas realizaciones, pueden administrarse 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00189] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00190] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00191] En algunas realizaciones, luego de administrar las dosis de 3 mL de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00192] En algunas realizaciones, luego de administrar las dosis de 3 mL de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00193] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de la composición farmacéutica según el siguiente régimen:

- 1) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
- 2) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,
- 3) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez

cada cuatro semanas en adelante.

[00194] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de la composición farmacéutica según el siguiente régimen:

1) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas en adelante.

[00195] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de la composición farmacéutica según el siguiente régimen:

1) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00196] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de la composición farmacéutica según el siguiente régimen:

1) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

2) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas en adelante.

[00197] En algunas realizaciones, los 3 mL pueden ser liberados utilizando una jeringa en tres dosis individuales de 1 mL.

[00198] En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

[00199] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intramuscular.

[00200] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma subcutánea.

[00201] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intravenosa.

[00202] En algunas realizaciones, la psoriasis puede ser psoriasis en placa.

[00203] Otro aspecto amplio es un método para tratar la psoriasis artrítica que comprende administrar a un paciente un volumen farmacológicamente efectivo de la composición farmacéutica como se describe en este documento.

[00204] En algunas realizaciones, puede administrarse 1 mL de la composición farmacéutica.

[00205] En algunas realizaciones, pueden administrarse 3 mL de la composición farmacéutica.

[00206] En algunas realizaciones, pueden administrarse 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00207] En algunas realizaciones, pueden administrarse 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

[00208] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00209] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00210] En algunas realizaciones, pueden administrarse 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00211] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00212] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00213] En algunas realizaciones, los 3 mL pueden ser liberados utilizando una jeringa en tres dosis individuales de 1 mL.

[00214] En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

[00215] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intramuscular.

[00216] En algunas realizaciones, la composición

farmacéutica puede administrarse de forma subcutánea.

[00217] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intravenosa.

[00218] Otro aspecto amplio es un método para tratar la espondilitis anquilosante que comprende administrar a un paciente un volumen farmacológicamente efectivo de la composición farmacéutica como se describe en este documento.

[00219] En algunas realizaciones, puede administrarse 1 mL de la composición farmacéutica.

[00220] En algunas realizaciones, puede administrarse 1 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00221] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 2, el método puede incluir la administración de dosis de 1 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00222] En algunas realizaciones, puede administrarse 1 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00223] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 1 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00224] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica.

[00225] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00226] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 2, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00227] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00228] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00229] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de 2 mL de Netakimab en la semana 12, a partir de la semana

16 el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00230] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de 2 mL de Netakimab en la semana 12, a partir de la semana 16 el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00231] En algunas realizaciones, los 2 mL pueden ser liberados utilizando una jeringa en dos dosis individuales de 1 mL.

[00232] En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

[00233] En algunas realizaciones, pueden administrarse 3 mL de la composición farmacéutica.

[00234] En algunas realizaciones, pueden administrarse 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00235] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 2, el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00236] En algunas realizaciones, pueden administrarse 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00237] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00238] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de 3 mL de Netakimab en la semana 12, a partir de la semana 16 el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00239] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de 3 mL de Netakimab en la semana 12, a partir de la semana 16 el método puede incluir la administración de dosis de 3 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00240] En algunas realizaciones, los 3 mL pueden ser liberados utilizando una jeringa en tres dosis individuales de 1 mL.

[00241] En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

[00242] En algunas realizaciones, la composición

farmacéutica puede administrarse de forma intramuscular.

[00243] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma subcutánea.

[00244] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intravenosa.[00245]

Otro aspecto amplio es una composición farmacéutica adecuada para administrar a un sujeto con el fin de inhibir la actividad de la proteína IL17a en la cual, por cada 1 mL de composición farmacéutica, la composición farmacéutica comprende:

Netakimab 60,0 mg,
acetato de sodio trihidrato 1,74 mg,
trehalosa dihidrato 80 mg,
poloxamer (kollifor) 188 0,5 mg,
ácido acético glacial hasta pH 5,0,
agua para inyección hasta 1,0 mL.

[00246] Otro aspecto amplio es un método para tratar la psoriasis que comprende administrar a un paciente un volumen farmacológicamente efectivo de la composición farmacéutica como se describe en este documento.

[00247] En algunas realizaciones, puede administrarse 1 mL de la composición farmacéutica.

[00248] En algunas realizaciones, puede administrarse 1 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00249] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 1 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00250] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 1 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00251] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica.

[00252] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00253] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

[00254] En algunas realizaciones, luego de administrar la

dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00255] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00256] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00257] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00258] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00259] En algunas realizaciones, luego de administrar las dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00260] En algunas realizaciones, luego de administrar las dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00261] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de la composición farmacéutica según el siguiente régimen:

- 1) administrar dosis de 2 mL de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
- 2) administrar dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,
- 3) administrar dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00262] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de la composición farmacéutica según el siguiente régimen:

- 1) administrar dosis de 2 mL de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
- 2) administrar dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos

semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00263] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de la composición farmacéutica según el siguiente régimen:

1) administrar dosis de 2 mL de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00264] En algunas realizaciones, el método puede incluir la administración de la composición farmacéutica según el siguiente régimen:

1) administrar dosis de 2 mL de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00265] En algunas realizaciones, los 2 mL pueden ser liberados utilizando una jeringa en dos dosis individuales de 1 mL.

[00266] En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

[00267] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intramuscular.

[00268] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma subcutánea.

[00269] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intravenosa.

[00270] Otro aspecto amplio es un método para tratar la psoriasis artrítica que comprende administrar a un paciente un volumen farmacológicamente efectivo de la composición farmacéutica como se describe en este documento.

[00271] En algunas realizaciones, puede administrarse 1 mL de la composición farmacéutica.

[00272] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica.

[00273] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL

de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00274] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

[00275] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00276] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 10, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00277] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00278] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00279] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00280] En algunas realizaciones, los 2 mL pueden ser liberados utilizando una jeringa en dos dosis individuales de 1 mL.

[00281] En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

[00282] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intramuscular.

[00283] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma subcutánea.

[00284] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intravenosa.

[00285] Otro aspecto amplio es un método para tratar la espondilitis anquilosante que comprende administrar a un paciente un volumen farmacológicamente efectivo de la composición farmacéutica como se describe en este documento.

[00286] En algunas realizaciones, puede administrarse 1 mL de la composición farmacéutica.

[00287] En algunas realizaciones, puede administrarse 1 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00288] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 2, el método puede incluir la administración de dosis de 1 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00289] En algunas realizaciones, puede administrarse 1 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00290] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 1 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00291] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica.

[00292] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00293] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 2, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00294] En algunas realizaciones, pueden administrarse 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00295] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de Netakimab en la semana 12, el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00296] En algunas realizaciones, luego de administrar la dosis de 2 mL de Netakimab en la semana 12, a partir de la semana 16 el método puede incluir la administración de dosis de 2 mL de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00297] En algunas realizaciones, los 2 mL pueden ser liberados utilizando una jeringa en dos dosis individuales de 1 mL.

[00298] En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

[00299] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intramuscular.

[00300] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma subcutánea.

[00301] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intravenosa.

[00302] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 40 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10.

[00303] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 40 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00304] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 40 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00305] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10.

[00306] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00307] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00308] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6 y 10.

[00309] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00310] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00311] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12.

[00312] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00313] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00314] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00315] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00316] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis 80 mg de Netakimab administradas según el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
- 2) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,
- 3) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00317] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis 80 mg de Netakimab administradas según el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
- 2) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,
- 3) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00318] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis 80 mg de Netakimab administradas según el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
- 2) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00319] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis 80 mg de Netakimab administradas según el siguiente régimen:

1) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar la dosis de 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00320] En algunas realizaciones, cada dosis de 80 mg de Netakimab puede ser administrada mediante dos inyecciones que comprenden 40 mg de Netakimab.

[00321] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10.

[00322] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00323] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00324] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6 y 10.

[00325] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00326] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00327] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12.

[00328] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 120 mg de Netakimab administradas

una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00329] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00330] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00331] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00332] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis 120 mg de Netakimab administradas según el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
- 2) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,
- 3) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00333] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis 120 mg de Netakimab administradas según el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
- 2) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,
- 3) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00334] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis 120 mg de Netakimab administradas según el siguiente régimen:

- 1) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
- 2) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,
- 3) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00335] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis en dosis 120 mg de Netakimab administradas según el siguiente régimen:

1) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar la dosis de 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

[00336] En algunas realizaciones, cada dosis de 120 mg de Netakimab puede ser administrada mediante tres inyecciones que comprenden 40 mg de Netakimab.

[00337] En algunas realizaciones, cada dosis de 120 mg de Netakimab puede ser administrada mediante dos inyecciones que comprenden 60 mg de Netakimab.

[00338] En algunas realizaciones, se puede administrar Netakimab mediante inyección subcutánea.

[00339] En algunas realizaciones, se puede administrar Netakimab mediante inyección intravenosa.

[00340] En algunas realizaciones, la psoriasis puede ser psoriasis en placa.

[00341] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis artrítica en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00342] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis artrítica en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00343] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis artrítica en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00344] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis artrítica en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6 y 10.

[00345] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis artrítica en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6 y 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00346] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis artrítica en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6 y 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00347] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis artrítica en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00348] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis artrítica en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00349] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la psoriasis artrítica en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00350] En algunas realizaciones, cada dosis de 120 mg de Netakimab puede ser administrada mediante tres inyecciones que comprenden 40 mg de Netakimab.

[00351] En algunas realizaciones, cada dosis de 120 mg de Netakimab puede ser administrada mediante dos inyecciones que comprenden 60 mg de Netakimab.

[00352] En algunas realizaciones, se puede administrar Netakimab mediante inyección subcutánea.

[00353] En algunas realizaciones, se puede administrar Netakimab mediante inyección intravenosa.

[00354] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 40 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00355] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 40 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00356] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 40 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00357] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 40 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00358] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00359] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00360] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00361] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00362] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y, a partir de la semana 16, en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez cada dos semanas en adelante.

[00363] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y, a partir de la semana 16, en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez cada dos semanas en adelante.

[00364] En algunas realizaciones, cada dosis de 80 mg de Netakimab puede ser administrada mediante dos inyecciones que comprenden 40 mg de Netakimab.

[00365] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00366] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00367] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00368] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para

tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00369] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y, a partir de la semana 16, en dosis de 80 mg de Netakimab administradas una vez cada dos semanas en adelante.

[00370] Otro aspecto amplio es el uso de Netakimab para tratar la espondilitis anquilosante en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y, a partir de la semana 16, en dosis de 120 mg de Netakimab administradas una vez cada dos semanas en adelante.

[00371] En algunas realizaciones, cada dosis de 120 mg de Netakimab puede ser administrada mediante tres inyecciones que comprenden 40 mg de Netakimab.

[00372] En algunas realizaciones, cada dosis de 120 mg de Netakimab puede ser administrada mediante dos inyecciones que comprenden 60 mg de Netakimab.

[00373] En algunas realizaciones, se puede administrar Netakimab mediante inyección subcutánea.

[00374] En algunas realizaciones, se puede administrar Netakimab mediante inyección intravenosa.

[00375] Otro aspecto amplio es el uso de una composición farmacéutica que por cada 1 mL de composición farmacéutica comprende:

Netakimab 40,0 mg,
hidrocloruro de histidina monohidrato 0,4 mg
L-histidina 0,4 mg,
manitol 54,5 mg,
agua para inyección hasta 1,0 mL,
con el fin de inhibir la actividad de la proteína IL17a en un sujeto.

[00376] En algunas realizaciones, 1 mL de la composición farmacéutica puede estar contenido en una jeringa.

[00377] En algunas realizaciones, 2 mL de la composición farmacéutica pueden estar contenidos en una jeringa.

[00378] En algunas realizaciones, el uso puede ser para

tratar la psoriasis.

[00379] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 1 mL de la composición farmacéutica al sujeto.

[00380] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 1 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00381] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 1 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00382] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 1 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00383] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto.

[00384] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00385] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00386] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00387] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

[00388] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00389] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00390] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00391] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00392] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00393] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00394] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00395] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto según el siguiente régimen:

- 1) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,
- 2) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,
- 3) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00396] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto según el siguiente régimen:

- 1) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez

por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas en adelante.

[00397] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto según el siguiente régimen:

1) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00398] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto según el siguiente régimen:

1) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 2 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas en adelante.

[00399] En algunas realizaciones, cada dosis de 2 mL de la composición farmacéutica puede ser administrada utilizando una jeringa en dos dosis individuales de 1 mL.

[00400] En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

[00401] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto.

[00402] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00403] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00404] En algunas realizaciones, el uso para tratar la

psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00405] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

[00406] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00407] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00408] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00409] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00410] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00411] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00412] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

[00413] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la

composición farmacéutica al sujeto según el siguiente régimen:

1) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 3 mL de la composición farmacéutica Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00414] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto según el siguiente régimen:

1) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas en adelante.

[00415] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto según el siguiente régimen:

1) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00416] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto según el siguiente régimen:

1) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

2) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

3) administrar 3 mL de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas en adelante.

[00417] En algunas realizaciones, cada dosis de 3 mL de la composición farmacéutica puede ser administrada utilizando una jeringa en tres dosis individuales de 1 mL.

[00418] En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

[00419] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intramuscular.

[00420] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma subcutánea.

[00421] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intravenosa.

[00422] En algunas realizaciones, la psoriasis puede ser psoriasis en placa.

[00423] En algunas realizaciones, el uso puede ser para tratar la psoriasis artrítica.

[00424] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis artrítica puede ser administrar una dosis de 1 mL de la composición farmacéutica al sujeto.

[00425] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis artrítica puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto.

[00426] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis artrítica puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

[00427] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis artrítica puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00428] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis artrítica puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00429] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis artrítica puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

[00430] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis artrítica puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00431] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis artrítica puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00432] En algunas realizaciones, el uso para tratar la

psoriasis artrítica puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00433] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis artrítica puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

[00434] En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis artrítica puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00435] En algunas realizaciones, cada dosis de 3 mL de la composición farmacéutica puede ser administrada utilizando una jeringa en tres dosis individuales de 1 mL.

[00436] En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

[00437] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intramuscular.

[00438] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma subcutánea.

[00439] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse de forma intravenosa.

[00440] En algunas realizaciones, el uso puede ser para tratar espondilitis anquilosante.

[00441] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 1 mL de la composición farmacéutica al sujeto.

[00442] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 1 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00443] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 1 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00444] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 1 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00445] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 1 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00446] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto.

[00447] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00448] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00449] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00450] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00451] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y, a partir de la semana 16, administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica administrada una vez cada dos semanas en adelante.

[00452] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 2 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y, a partir de la semana 16, administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica administrada una vez cada dos semanas en adelante.

[00453] En algunas realizaciones, cada dosis de 2 mL de la composición farmacéutica puede ser administrada utilizando una jeringa en dos dosis individuales de 1 mL.

[00454] En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una

jeringa prellenada.

[00455] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto.

[00456] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

[00457] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00458] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

[00459] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

[00460] En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y, a partir de la semana 16, administrar una dosis de 3 mL de la composición farmacéutica administrada una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 3 ml de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y, empezando en la semana 16, administrar una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, cada una de las dosis de 3 ml de la composición farmacéutica puede administrarse mediante una jeringa en tres dosis individuales de 1 ml.

- En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por vía intramuscular.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica

puede administrarse por vía subcutánea.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por vía intravenosa.

- Otro aspecto amplio es el uso de una composición farmacéutica que comprende, por cada 1 ml de la composición farmacéutica:

Netakimab 60,0 mg,
acetato de sodio trihidrato 1,74 mg,
trehalosa dihidrato 80 mg,
poloxámero (kollifor) 188 0,5 mg,
ácido acético glacial hasta pH 5,0,
agua para inyección hasta 1,0 ml,
para inhibir la actividad de la proteína IL17a en un sujeto.

- En algunas realizaciones, 1 ml de la composición farmacéutica puede estar contenido en una jeringa.

- En algunas realizaciones, 2 ml de la composición farmacéutica puede estar contenido en una jeringa.

- En algunas realizaciones, el uso puede ser para tratar la psoriasis.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 1 ml de la composición farmacéutica.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 1 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 1 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 1 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6,

8, 10.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica de acuerdo con el siguiente régimen:

- 1) administrar 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

- 2) administrar 2 ml de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

- 3) administrar 2 ml de la composición farmacéutica Netakimab una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica de acuerdo con el siguiente régimen:

- 1) administrar 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

- 2) administrar 2 ml de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

- 3) administrar 2 ml de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica de acuerdo con el siguiente régimen:

- 1) administrar 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

- 2) administrar 2 ml de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

- 3) administrar 2 ml de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la psoriasis puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica de acuerdo con el siguiente régimen:

- 1) administrar 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

- 2) administrar 2 ml de la composición farmacéutica una vez cada cuatro semanas durante las 12 semanas subsiguientes,

- 3) administrar 2 ml de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, cada una de las dosis de 2 ml de la composición farmacéutica puede administrarse mediante una jeringa en tres dosis individuales de 1 ml.

- En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por vía subcutánea.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por vía intravenosa.

- En algunas realizaciones, el uso puede ser para tratar la artritis psoriásica.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la artritis psoriásica puede ser administrar al sujeto una dosis de 1 ml de la composición farmacéutica.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la artritis psoriásica puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la artritis psoriásica puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la artritis psoriásica puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la artritis psoriásica puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la artritis psoriásica puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la artritis psoriásica puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la artritis psoriásica puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana

0, 1, 2, 6, 10 y una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la artritis psoriásica puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la artritis psoriásica puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada cuatro semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la artritis psoriásica puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, cada una de las dosis de 2 ml de la composición farmacéutica puede administrarse mediante una jeringa en tres dosis individuales de 1 ml.

- En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por vía intramuscular.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por vía subcutánea.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por vía intravenosa.

- En algunas realizaciones, el uso puede ser para tratar la espondilitis anquilosante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar al sujeto una dosis de 1 ml de la composición farmacéutica.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar al sujeto una dosis de 1 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar al sujeto una dosis de 1 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2 y una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar al sujeto una dosis de 1 ml de la composición farmacéutica una vez por semana

durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar al sujeto una dosis de 1 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2 y una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, el uso para tratar la espondilitis anquilosante puede ser administrar una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica al sujeto una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y, empezando en la semana 16, administrar una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica una vez cada dos semanas en adelante.

- En algunas realizaciones, cada una de las dosis de 2 ml de la composición farmacéutica puede administrarse mediante una jeringa en tres dosis individuales de 1 ml.

- En algunas realizaciones, la jeringa puede ser una jeringa prellenada.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por vía intramuscular.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica

puede administrarse por vía subcutánea.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por vía intravenosa.

- Otro aspecto amplio es el uso para tratar la espondilitis anquilosante que puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de dicha composición farmacéutica que comprende 120 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y, empezando en la semana 16, administrar una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica que comprende 80 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

- Otro aspecto amplio es el uso para tratar la espondilitis anquilosante que puede ser administrar al sujeto una dosis de 2 ml de dicha composición farmacéutica que comprende 80 mg de Netakimab una vez por semana durante la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y, empezando en la semana 16, administrar una dosis de 2 ml de la composición farmacéutica que comprende 120 mg de Netakimab una vez cada dos semanas en adelante.

Breve descripción de las figuras

- La invención se comprenderá mejor mediante la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la invención con referencia a las figuras adjuntas, donde:

- La Figura 1 es un gráfico que ilustra la dependencia de la densidad óptica de las soluciones a 400 nm en función de la concentración de PEG en composiciones ejemplares de anticuerpos anti-IL17a con diferentes agentes tensoactivos;

- La Figura 2 es un gráfico que ilustra la dependencia de la densidad óptica de las soluciones a 400 nm en función de la concentración de PEG en composiciones ejemplares de anticuerpos anti-IL17a con diferentes concentraciones de histidina y/o diferente PH;

- La Figura 3 es un gráfico que ilustra la dependencia de la densidad óptica de las soluciones a 400 nm en función de la concentración de PEG en composiciones ejemplares de anticuerpos anti-IL17a con diferentes agentes osmóticos; y

- La Figura 4 es un gráfico que ilustra la dependencia de la densidad óptica de las soluciones a 400 nm en función de la concentración de PEG en composiciones ejemplares de anticuerpos anti-IL17a con diferentes solubilizantes y/o concentraciones de solubilizantes.

- La Figura 5 es un gráfico que ilustra la proporción de

pacientes en cada grupo de estudio que lograron un PASI 75 en la semana 12 de tratamiento (estudio BCD-085-2).

- La Figura 6 es un gráfico que ilustra la proporción de pacientes en cada grupo de estudio que lograron un PASI 75 en las semanas 4, 8 y 12 del tratamiento (estudio BCD-085-2).

- La Figura 7 es un gráfico que ilustra el porcentaje de mejora promedio en la puntuación PASI con respecto a la línea de base en las semanas 4, 8 y 12 del tratamiento (estudio BCD-085-2).

- La Figura 8 es un gráfico que ilustra el porcentaje de mejora promedio en la puntuación NAPSI con respecto a la línea de base en la semana 12 del tratamiento (estudio BCD-085-2).

- La Figura 9 es un gráfico que ilustra el perfil de concentración de Netakimab después de la primera inyección y muestra las medianas y los rangos intercuartiles, los valores mínimos y máximos (estudio BCD-085-2).

- La Figura 10 es un gráfico que ilustra el perfil de concentración de Netakimab después de múltiples inyecciones y muestra las medianas y los rangos intercuartiles, los valores mínimos y máximos (estudio BCD-085-2).

- La Figura 11 es un gráfico que ilustra el diseño del estudio (estudio BCD-085-2ext).

- La Figura 12 es un gráfico que ilustra la proporción de pacientes que lograron un PASI 75 después de un año de tratamiento (semana 38 del estudio BCD-085-2ext).

- La Figura 13 es un gráfico que ilustra la proporción de pacientes que lograron un PASI 90 después de 52 semanas de tratamiento (38 semanas del estudio BCD-085-2ext).

- La Figura 14 es un gráfico que ilustra la proporción de pacientes que lograron un PASI 100 después de 52 semanas de tratamiento (38 semanas del estudio BCD-085-2ext).

- La Figura 15 es un gráfico que ilustra la proporción de pacientes que lograron una puntuación sPGA 0-1 después de 52 semanas de tratamiento (38 semanas del estudio BCD-085-2ext).

- La Figura 16 es un gráfico que ilustra la proporción de pacientes que lograron una puntuación sPGA 0 (piel limpia) después de 52 semanas de tratamiento (38 semanas del estudio BCD-085-2ext).

- La Figura 17 es un gráfico que ilustra el diseño del estudio (estudio BCD-085-7).

- La Figura 18 es un gráfico que ilustra la evaluación del

PASI 75/90/100 y sPGA 0-1 (población ITT, n = 213), (estudio BCD-085-7).

- La Figura 19 es un gráfico que ilustra el cambio relativo del PASI a las semanas 6 y 12 (visitas 6 y 8) en la población ITT (n = 213) (estudio BCD-085-7).

- La Figura 20 es un gráfico que ilustra el cambio medio con respecto a la línea de base en la gravedad del prurito (escala VAS) en las semanas 1 y 12 (visitas 2 y 8) en la población ITT (n = 213) (estudio BCD-085-7).

- La figura 21 es un gráfico que ilustra el cambio medio en la puntuación DLQI en las semanas 8 y 12 (visitas 6 y 8) en la población ITT (n = 213) (estudio BCD-085-7).

- La figura 22 es un gráfico que ilustra el cambio medio con respecto a la línea de base en la puntuación NAPSI en la semana 12 (N = 131) (la figura muestra el valor mediano) (estudio BCD-085-7).

- La Figura 23 es un gráfico que ilustra la proporción de pacientes que lograron ACR 20/50/70 (entre aquellos con artritis psoriásica, n = 15) (estudio BCD-085-7).

- La Figura 24 es un gráfico que ilustra la proporción de pacientes con respuesta ASAS20 durante el estudio (estudio BCD-085-3).

- La Figura 25 es un gráfico que ilustra la proporción de pacientes con respuesta ASAS20, ASAS40 y ASAS5/6 durante el estudio (estudio BCD-085-3).

- La Figura 26 es un gráfico que ilustra la farmacocinética después de la administración de una dosis única (estudio BCD-085-3).

- La Figura 27 es un gráfico que ilustra la farmacocinética después de la administración de múltiples dosis (estudio BCD-085-3).

- La Figura 28 es un gráfico que ilustra el diseño del estudio (estudio BCD-085-3ext).

- La Figura 29 es un gráfico que ilustra la tasa de respuesta ASAS20/40 (semana 16).

- La figura 30 es un gráfico que ilustra los principales criterios de valoración secundarios (cambio promedio con respecto a la línea de base en la semana 16).

- La figura 31 es un gráfico que ilustra el cambio promedio con respecto a la línea de base en las puntuaciones de resonancia

magnética.

- La Figura 32 es un gráfico que ilustra la puntuación total de dolor de espalda dentro de las 16 semanas del estudio ASTERA (promedios) (* $P < 0,05$ para comparación con el placebo).

- La Figura 33 es un gráfico que ilustra el cambio en BASDAI, BASFI y calidad de vida en la semana 16 (promedios).

Descripción detallada

- DEFINICIONES:

- Tal como se utiliza en el presente documento, "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo obtenido de llama, anticuerpo quimérico, anticuerpo humanizado o anticuerpo completamente humano, a menos que se especifique lo contrario en la presente solicitud. Los anticuerpos monoclonales de acuerdo con la divulgación pueden producirse usando, por ejemplo, tecnología recombinante, tecnología de presentación en fagos, tecnología sintética o combinaciones de estas u otras tecnologías conocidas en la técnica anterior.

- "Anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo obtenido de una copia única o de un clon que incluye, por ejemplo, cualquier clon eucariota, procariota o fago, antes que a su método de producción. "Anticuerpo monoclonal" puede ser un anticuerpo intacto (con región Fc completa o de longitud completa), anticuerpo en realidad intacto, una parte o fragmento de anticuerpo que comprende una región de unión a antígeno, por ejemplo, fragmento Fab, fragmento Fab 'o fragmento F(ab')₂ de anticuerpo de llama o quimérico, humanizado o humano. Fragmento "Fab" comprende un dominio de cadena ligera variable y un dominio de cadena ligera constante, así como un dominio de cadena pesada variable y el primer dominio de cadena pesada constante (CH1). Fragmento de anticuerpo "F(ab')₂" contiene un par de fragmentos Fab que están mayormente unidos de forma covalente por residuos de cisteína articulados en las regiones C-terminales. Hay otros enlaces químicos entre fragmentos de anticuerpos que también son conocidos en el estado de la técnica.

- Además, tal como se utiliza en el presente documento, "anticuerpo monoclonal" puede ser un Fv de cadena sencilla que puede obtenerse mediante unión al ADN que codifica VHH y VL con una secuencia de enlace. Siempre que la proteína mantenga su capacidad de unión específica o preferible al objetivo (por ejemplo, epítipo o antígeno), está cubierta por el término

"anticuerpo". Los anticuerpos pueden ser glicosilados o no y están dentro de los marcos de la divulgación.

- Tal como se utiliza en el presente documento, el término "derivado" o "variante" de anticuerpo se refiere a una molécula cuya secuencia de aminoácidos difiere de la secuencia parental por la adición, eliminación y/o sustitución de uno o más residuos de aminoácidos en la secuencia del anticuerpo parental. En la realización preferida, un anticuerpo contiene al menos una (por ejemplo, de una a aproximadamente diez, preferiblemente 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) sustituciones de aminoácidos en las regiones FR o CDR del anticuerpo parental. Esta aplicación define la identidad u homología con respecto a la secuencia de un anticuerpo variante como el porcentaje de residuos de aminoácidos en una secuencia de anticuerpo variante que son idénticos a los residuos en el anticuerpo parental después de alinear las secuencias y, de ser necesario, cortarlas para lograr el máximo porcentaje de secuencia idéntica.

- Un derivado de anticuerpo (de un anticuerpo parenteral) mantiene su capacidad de unirse al mismo antígeno o, preferiblemente, un epítipo al que se une el anticuerpo parental, o, preferiblemente, exhibe al menos una propiedad o actividad biológica superior a la del anticuerpo parental. Por ejemplo, el anticuerpo preferiblemente tiene una mejor estabilidad de agregación, una afinidad más fuerte, una farmacocinética mejorada o una mayor capacidad para inhibir la actividad biológica del antígeno, en comparación con el anticuerpo parental.

- Tal como se utiliza en el presente documento, el término "VHH derivado" se refiere a los derivados de anticuerpos VHH cuya secuencia de aminoácidos difiere de la secuencia del anticuerpo VHH parental por la sustitución de uno o más residuos de aminoácidos en la secuencia del anticuerpo parental. En la realización preferida, el anticuerpo VHH contiene al menos una (por ejemplo, de una a aproximadamente diez, preferiblemente 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) sustituciones de aminoácidos en las regiones FR o CDR del anticuerpo parental.

- Un derivado de anticuerpo mantiene su capacidad de unirse al mismo antígeno o, preferiblemente, epítipo al que se une el anticuerpo parental, o, preferiblemente, exhibe al menos una propiedad o actividad biológica superior a la del anticuerpo parental. Por ejemplo, el anticuerpo preferiblemente tiene una

mejor estabilidad de agregación, una afinidad más fuerte, una farmacocinética mejorada o una mayor capacidad para inhibir la actividad biológica del antígeno, en comparación con el anticuerpo parental.

- Tal como se utiliza en el presente documento, "anticuerpo VHH parental" o "anticuerpo VHH inicial", o "anticuerpo VHH silvestre" se refiere al anticuerpo VHH aislado de un animal camélido inmunizado o no inmunizado codificado con una secuencia de aminoácidos que se usa para producir un VHH variante. El anticuerpo parental puede tener una secuencia de marco que se origine de un camélido (con respecto al dominio variable VHH), pero preferiblemente la secuencia de marco del dominio variable de cadena ligera es de origen completa o sustancialmente humano.

- Tal como se utiliza en el presente documento, anticuerpo "parental", "inicial" o "silvestre" se refiere a un anticuerpo codificado con una secuencia de aminoácidos que se usa para producir una variante. El anticuerpo parental puede tener una secuencia de marco que se origine de un camélido (con respecto al dominio variable VHH), pero preferiblemente la secuencia de marco del dominio variable de cadena ligera es de origen completa o sustancialmente humano.

- Tal como se utiliza en el presente documento, el término "se une específicamente" se refiere a una situación en la que una de las partes implicadas en el proceso de unión específica no se une significativamente a moléculas que no sean su pareja de unión específica (parejas). Este término también se aplica, por ejemplo, si un sitio de unión a antígeno del anticuerpo de acuerdo con la divulgación es específico para un epítipo particular que partan varios antígenos; en este caso, el anticuerpo específico con un sitio de unión a antígeno podrá unirse específicamente con varios antígenos portadores de epítopos. Así, el anticuerpo monoclonal de acuerdo con la divulgación se une específicamente a IL17 humana (IL17A), pero no se une específicamente a IL17B, IL17C, IL17D o IL17E humanas. Además, un anticuerpo monoclonal de la divulgación se une específicamente a IL17 humana y a IL17 del mono cynomolgus, pero no se une específicamente a IL17 de rata ni a IL17 murina.

- Tal como se utiliza en el presente documento, el término "se une preferiblemente" se refiere a una situación en la que un anticuerpo se une a un antígeno específico al menos un 20% más, preferiblemente alrededor de un 50% más, o dos veces, 20 veces,

50 veces o 100 veces más de lo que se une a cualquier otro antígeno, medido de acuerdo con los procedimientos conocidos de la técnica anterior (por ejemplo, mediciones ELISA o KD competitivas obtenidas usando un aparato Octet). Un anticuerpo puede unirse preferiblemente a un epítipo dentro de un antígeno, pero no unirse a otro epítipo del mismo antígeno. Por lo tanto, un anticuerpo de la divulgación se une preferiblemente a IL17 humana pero no a IL17 de conejo.

- Tal como se utiliza en el presente documento, el término "epítipo" se refiere a la parte de la molécula que puede ser reconocida por un anticuerpo y unirse a él a través de uno o varios sitios de unión a antígeno de un anticuerpo. Los epítipos a menudo comprenden los grupos de moléculas químicamente activas en la superficie, como los aminoácidos o las cadenas laterales de azúcar, y tienen características estructurales 3-D específicas. "Epítipo inhibidor" y/o "epítipo neutralizante" significa un epítipo que, como en el contexto de una molécula de antígeno intacta y la unión de un anticuerpo específico a dicho epítipo, provoca una pérdida o reducción in vivo o in vitro de la actividad de la molécula o del organismo que contiene la molécula.

- Tal como se utiliza en el presente documento, el término "epítipo" también se refiere a un fragmento de polipéptido, que tiene actividad antigénica y/o inmunogénica en animales, preferiblemente en mamíferos tales como ratones y humanos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "epítipo antigénico" es un fragmento de polipéptido que puede unirse específicamente al anticuerpo y puede detectarse mediante cualquier técnica conocida en la técnica anterior (por ejemplo, por medio del inmunoensayo estándar). Los epítipos antigénicos no son necesariamente inmunogénicos, pero pueden poseer inmunogenicidad. Tal como se utiliza en el presente documento, "epítipo inmunogénico" se define como un fragmento de polipéptido que evoca una respuesta de anticuerpos en animales, según lo determinado por cualquier método de la técnica anterior. "Epítipo no lineal" o "epítipo conformacional" contiene polipéptidos (aminoácidos) no adyacentes dentro de la proteína antigénica, que se unen al anticuerpo específico del epítipo.

- Tal como se utilizan en el presente documento, las expresiones "actividad funcional" o "características funcionales" o los términos "actividad biológica" o "actividad" referidos a un anticuerpo de acuerdo con la divulgación son

intercambiables, e incluyen, pero no se limitan a: afinidad y especificidad epítipo/antígeno; capacidad de neutralizar o ser un antagonista de IL17 in vivo o in vitro; IC50; estabilidad del anticuerpo e inmunogenicidad in vivo del anticuerpo. Otras propiedades biológicas o características de anticuerpos identificadas en la técnica anterior incluyen, por ejemplo, la reactividad cruzada (es decir, la reacción con homólogos no humanos del péptido objetivo o con otras proteínas u objetivos) y la capacidad de retener altos niveles de expresión de proteínas en células de mamífero. Las propiedades o características antes mencionadas pueden observarse, medirse o evaluarse utilizando los procedimientos reconocidos en la técnica anterior, los cuales incluyen pero no se limitan a ELISA, ELISA competitivo, análisis Octet, ensayo de neutralización in vitro o in vivo sin limitación, unión al receptor, producción y/o liberación de citoquinas o factor de crecimiento, transducción de señales y estudio inmunohistoquímico de secciones de tejido obtenidas de diversas fuentes, incluidos humanos, primates o cualquier otra fuente.

- Tal como se utiliza en el presente documento, la población de "anticuerpos monoclonales" se refiere a una población de anticuerpos homogénea o esencialmente homogénea (es decir, al menos el 96%, pero más preferiblemente no menos de aproximadamente el 97 o 98%, o más preferiblemente al menos el 99% de los anticuerpos en la población competirá por el mismo antígeno/epítipo en ELISA, o más preferiblemente los anticuerpos son idénticos con respecto a sus secuencias de aminoácidos).

- Un anticuerpo nativo de tamaño completo está representado por una molécula de inmunoglobulina que comprende cuatro cadenas polipeptídicas (dos cadenas H pesadas de aproximadamente 50-70 KDa en la longitud completa y dos cadenas L ligeras de aproximadamente 25 KDa en la longitud completa) unidas mediante enlaces disulfuro. La parte aminoterminal de cada cadena comprende un dominio variable de aproximadamente 100-110 o más aminoácidos que son responsables de unir un antígeno. El dominio carboxiloterminal de cada cadena determina la región constante que es mayormente responsable de la función efectora. Las cadenas ligeras se clasifican como kappa y lambda y tienen regiones constantes específicas. Cada cadena ligera se caracteriza por comprender una región N-terminal de cadena ligera variable (en adelante denominada VL o VK) y una región de cadena ligera constante que consiste en un único dominio (CL o CK). Las cadenas

pesadas se clasifican como γ , δ , α , μ y ϵ y definen clases de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, respectivamente; algunas de ellas también se pueden dividir en subclases (isotipos) como IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Cada tipo de cadena pesada se caracteriza por una región constante específica Fc. Cada cadena pesada comprende una región N-terminal variable (en adelante denominada VH) y una región CH constante. La región de cadena pesada constante consiste en tres dominios (CH1, CH2 y CH3) para IgG, IgD e IgA, y cuatro dominios (CH1, CH2, CH3 y CH4) para IgM e IgE. VH, VHH y VL también se pueden dividir en las llamadas regiones hipervariables (regiones determinantes de complementariedad, CDR) intercaladas con regiones de marco más conservadoras (FR). Cada dominio variable comprende tres CDR y FR ubicadas en el siguiente orden de N-terminal a C-terminal: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4.

- En la presente solicitud, tres CDR de cadena pesada se denominan "HCDR1, HCDR2 y HCDR3", mientras que tres CDR de cadena ligera se denominan "LCDR1, LCDR2 y LCDR3". Las CDR contienen la mayoría de los residuos de aminoácidos que interactúan específicamente con un antígeno. Los residuos de CDR están numerados y posicionados de acuerdo con el esquema de numeración de Kabat.

- El término "antígeno" se refiere a un objetivo antigénico contra el cual un anticuerpo puede ser reactivo; en el presente documento se usa de la misma manera que los especialistas lo usan en el campo técnico e incluye, pero no se limita a, polipéptidos, péptidos, polisacáridos, glucoproteínas, polinucleótidos (por ejemplo, ADN) o antígenos químicos, receptores o interleucinas. Las interleukinas pueden incluir interleukinas de diferentes grupos, tales como interleucina 1 (alfa y beta), interleucina 2, interleucina 3, interleucina 4, interleucina 5, interleucina 6, interleucina 7, interleucina 8, interleucina 9, interleucina 10, interleucina 11, interleucina 17, interleucina 18 e interleucina 33.

- El término "antígeno" también se puede usar para describir el material que se usa para la inmunización de animales (por ejemplo, llamas) con el propósito de producir anticuerpos como se describe en la presente divulgación. En ese contexto, "antígeno" puede tener un significado más amplio y puede abarcar formas purificadas de un antígeno, así como productos de antígeno no purificados o no completamente aislados, o purificados tales

como células, lisados celulares o sobrenadantes, fracciones celulares, por ejemplo, membranas celulares, etc., con haptenos añadidos conjugados con un portador de proteínas. Antígeno que se usa para la inmunización no necesariamente significa un antígeno estructuralmente idéntico a un objetivo antigénico al que, finalmente, puede unirse un anticuerpo de la divulgación. Generalmente, el antígeno usado para la inmunización es una versión reducida de un objetivo antigénico, por ejemplo, un fragmento que comprende un epítopo inmunogénico. En la literatura se describen más detalles sobre los antígenos utilizados para la inmunización, los que pueden resultar familiares para los especialistas en este campo técnico.

- Las regiones variables de cada par de cadena ligera/pesada forman sitios de unión a antígeno de un anticuerpo. Por lo tanto, un anticuerpo IgG intacto tiene dos sitios de unión. Excepto para los anticuerpos bifuncionales o biespecíficos, los dos sitios de unión son idénticos. De acuerdo con la presente solicitud, "región de unión a antígeno" o "sitio de unión a antígeno", o "dominio de unión a antígeno", son intercambiables, tal como se usan en el presente documento, con referencia a una región de anticuerpo que comprende residuos de aminoácidos que interactúan con un antígeno y le dan al anticuerpo su especificidad y afinidad con un antígeno. Este fragmento de anticuerpo incluye los residuos de aminoácidos del marco necesarios para mantener la conformación adecuada de los residuos de unión a antígeno.

- Preferiblemente, la CDR de la región de unión a antígeno VHH o la región de unión a antígeno completa de un anticuerpo de la presente divulgación se origina completamente en la familia de los camélidos o es sustancialmente de origen camélido, y comprende residuos de aminoácidos específicos cambiados, por ejemplo, sustituidos con varios amino residuos ácidos (por ejemplo, consulte la Tabla 6) para mejorar las propiedades particulares de un anticuerpo (por ejemplo, KD, koff o IC50). Preferiblemente, las regiones marco de anticuerpos de acuerdo con la presente divulgación son de origen camélido o de origen humano, o sustancialmente de origen humano (al menos en un 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 o 99% de origen humano) y cumplen con la numeración de Kabat.

- Un "fragmento de anticuerpo" puede estar representado por un fragmento de anticuerpo o un fragmento de anticuerpo que tiene

la actividad de un anticuerpo de tamaño completo. Dicho fragmento de anticuerpo puede estar representado por $F(ab')_2$, $F(ab)_2$, Fab' , Fab Fv y scFv.

- La "interleucina 17", también denominada "IL17" o "IL17A", es una glucoproteína homodimérica de 20-30 kD. El gen de la IL17 humana codifica la proteína que consiste en 155 aminoácidos y tiene una secuencia de señales de 19 aminoácidos y un segmento maduro de 136 aminoácidos. La secuencia de aminoácidos de la IL17A humana es similar en un 80%, un 63% y un 58% a las secuencias de aminoácidos de conejo, ratón y rata, respectivamente. La secuencia de aminoácidos de la IL17A humana es idéntica en un 97% a la IL17A de mono cynomolgus.

- Tal como se utiliza en el presente documento, cuando se aplica en relación con el anticuerpo monoclonal anti-IL17 de la presente divulgación (en adelante denominado un "anticuerpo de la presente divulgación"), el término "anticuerpo" significa un anticuerpo monoclonal.

- Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "inhibir" o "neutralizar" con respecto a la actividad de un anticuerpo de la presente divulgación significan la capacidad de bloquear, prevenir, restringir, ralentizar, detener, reducir o revertir significativamente, por ejemplo, el desarrollo o la gravedad del sujeto de inhibición, incluyendo, pero sin limitarse a la actividad biológica (como la actividad de la IL17) o la propiedad, enfermedad o afección. La unión de un anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación con IL17 da como resultado una inhibición o neutralización de la actividad de la IL17 preferiblemente de al menos un 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95% o más.

- El término "separado" o "aislado" con respecto a los ácidos nucleicos o productos proteicos (como un anticuerpo) se refiere a la molécula de ácido nucleico o molécula de proteína que se identifica y se separa de al menos una de las sustancias contaminantes con las que habitualmente se combina en la fuente natural. Preferiblemente, un "anticuerpo aislado" es un anticuerpo que sustancialmente no contiene otros anticuerpos que tengan una especificidad antigénica particular (por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación contienen un anticuerpo aislado que se une específicamente a IL17A y sustancialmente no contiene anticuerpos que se unan específicamente a antígenos que no sean IL17A).

- Tal como se utiliza en el presente documento, el término "esquema de numeración de Kabat" o "numeración de Kabat" se refiere al sistema para la numeración de los residuos de aminoácidos que son más variables (es decir, hipervariables) que otros residuos de aminoácidos en las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras de un anticuerpo (Kabat et al. Ann. N.Y. Acad. Sci., 190:382-93 (1971); Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)).

- Un polinucleótido está "funcionalmente unido" si tiene enlaces funcionales con otro polinucleótido. Por ejemplo, un promotor o potenciador está funcionalmente unido a la secuencia de codificación si afecta la transcripción de la secuencia. Un polipéptido está "funcionalmente unido" a otro polipéptido si los polinucleótidos que lo codifican están funcionalmente unidos, preferiblemente si están ubicados en el mismo marco de lectura abierto.

- El término "unión específica" entre un anticuerpo y un objetivo antigénico (antígeno) se refiere a la especificidad inmunológica. El anticuerpo puede unirse específicamente a un objetivo antigénico si se une a un epítipo antigénico con más fuerza que a otros epítopos antigénicos. La unión específica no excluye la reactividad cruzada con otros antígenos que portan epítopos de antígenos similares.

- Los dominios VL en los anticuerpos de la divulgación pueden ser del tipo VL lambda o del tipo VL kappa. El término "dominio VL" abarca los isotipos VL lambda y VL kappa que contienen una o más sustituciones, inserciones o eliminaciones de aminoácidos.

- El término "composición farmacéutica" abarca la formulación y/o composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo de la presente divulgación más excipientes (portadores, diluyentes, vehículos, disolventes y otros excipientes).

- El término "uso" o "tratamiento" se aplica a la capacidad de usar un anticuerpo de la presente divulgación o una composición farmacéutica que lo contiene para tratar, aliviar la evolución de la enfermedad, acelerar la remisión o reducir la tasa de recurrencia de la enfermedad o los trastornos mediados por receptores con los que puede unirse un anticuerpo de la presente

divulgación.

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN:

- La presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas acuosas adecuadas para un anticuerpo anti-IL17a que incluye un dominio VHH derivado y un dominio V_L variable, tal como Netakimab. Una composición farmacéutica acuosa puede tener un tampón a base de histidina y manitol como un agente osmótico. Se puede agregar poloxamer 188 como un solubilizante. Otra composición farmacéutica acuosa puede tener un tampón a base de acetato y trehalosa como un agente osmótico. Se puede agregar poloxamer 188 como un solubilizante.

- El tampón a base de histidina puede ser el resultado de combinar L-histidina con clorhidrato de histidina monohidrato o, además, con ácido clorhídrico u otros ácidos. Se entenderá que, aunque puede usarse clorhidrato de histidina monohidrato como una sal para el tampón a base de histidina, también puede usarse cualquier otra sal a base de histidina para el tampón a base de histidina sin apartarse de las presentes enseñanzas.

- El tampón a base de acetato puede ser el resultado de combinar ácido acético con acetato de sodio trihidrato. Se entenderá que, aunque puede usarse acetato de sodio trihidrato como una sal para el tampón a base de acetato, también puede usarse cualquier otra sal a base de acetato, como acetato de potasio, para el tampón a base de acetato sin apartarse de las presentes enseñanzas.

- La composición de la presente divulgación puede incluir, además, uno o más excipientes adecuados que son bien conocidos por los especialistas en este campo.

- Las composiciones anteriores son adecuadas para administración parenteral, tal como administración intravenosa, subcutánea, intradérmica, intraarterial, intratecal, intraperitoneal, intraarticular y/o intramuscular.

- En algunas realizaciones, la implementación de la composición farmacéutica líquida es estable durante su almacenamiento en el sentido de que no ocurre ningún proceso adicional de agregación de proteínas o sus modificaciones en comparación con el indicador de estabilidad en el tiempo cero.

- Métodos de tratamiento y uso de la composición acuosa

- En otra realización, la presente divulgación se refiere a un método para el tratamiento de un mamífero, el cual comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, donde el mamífero puede tener una enfermedad o trastorno que puede tratarse eficazmente con los anticuerpos anti-IL17a de la divulgación.

- En una realización preferida, el mamífero es un humano.

- Las enfermedades o trastornos que pueden tratarse con las composiciones proporcionadas incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis psoriásica, artritis reactiva, artritis seronegativa, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis relacionada con entesitis; entesitis espondiloartropatía, espondiloartritis axial; enfermedad de Behcet; enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; asma, trastornos alérgicos, alergia atópica; ictiosis; pitiriasis rubra pilaris; rosácea papulopustular; pioderma gangrenoso; hidradenitis supurativa; psoriasis, artropatía psoriásica, psoriasis tipo I, psoriasis tipo II, psoriasis en placas; dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, afecciones dermatológicas; esclerosis sistémica; injerto, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de injerto, enfermedad inmune aguda o crónica asociada con injerto de órganos, enfermedad inmune asociada con injerto agudo, enfermedad inmune asociada con injerto crónico, rechazo de injerto de intestino delgado, rechazo de injerto pancreático, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante de corazón, rechazo de injerto de cartílago, rechazo de trasplante renal, rechazo de trasplante de hígado, rechazo de aloinjerto, rechazo de aloinjerto de piel, rechazo de heteroinjerto para cualquier órgano o tejido, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula ósea, rechazo de injerto de paratiroides; erosión ósea; sarcoidosis, aterosclerosis, enfermedad de Wegener, poliangeítis microscópica con afectación renal, uveítis, uveítis facogénica, uveítis no infecciosa, caquexia, mielitis transversal aguda, cirrosis biliar primaria, síndrome autoinmune poliglandular tipo I y tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de dificultad respiratoria aguda; artropatía, artropatía seronegativa, artropatía asociada a colitis ulcerosa,

síndrome de Reiter, sinovitis enteropática, enfermedad de ateromatosis/esclerosis coronaria, bullosis autoinmune, pénfigo, pénfigo foliáceo, enfermedades lineales de IgA, anemia hemolítica autoinmune, arteriopatía craneal gigante, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, esclerodermia sistémica asociada con enfermedad pulmonar intersticial, artritis reumatoide asociada con enfermedad pulmonar intersticial, lupus eritematoso sistémico asociado con enfermedad pulmonar, dermatomiositis/polimiositis asociada con enfermedad pulmonar, enfermedad de Sjogren asociada con enfermedad pulmonar, espondilitis anquilosante asociada con enfermedad pulmonar, vasculitis, vasculitis pulmonar difusa, vasculitis primaria, fibrosis, enfermedad pulmonar con infiltración de linfocitos, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo I (hepatitis autoinmune clásica o lupoidea), hepatitis autoinmune tipo II (asociada con el anticuerpo anti-LKM), hipoglucemia autoinmune, osteoartritis, colangitis esclerosante primaria, eritematoso; lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, nefritis lúpica; esclerosis múltiple (todos los tipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestaciones pulmonares de poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerodermia sistémica, enfermedad de la esclerodermia, esclerodermia, enfermedad de Sjogay, síndrome de Sjogay/artritis; trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia idiopática; trastornos tiroideos autoinmunes, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune (enfermedad de Hashimoto), hipotiroidismo autoinmune atrófico; vitiligo, enfermedad hepática aguda, enfermedad hepática crónica, colestasis, enfermedad mediada por Th1 y Th2; tumores malignos como cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, carcinoma pancreático, cáncer de ovario, cáncer de próstata y tumores malignos hematopoyéticos (leucemia y linfomas), leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, adenocarcinoma, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, respuesta inflamatoria al bypass, leucemia mielocítica crónica (LMC), patologías inflamatorias crónicas, leucemia linfática crónica (LLC), carcinoma rectocólico, fibrosis quística, linfoma maligno,

histiocitosis maligna, melanoma maligno, mieloma múltiple, linfomas no Hodgkin, cáncer nasofaríngeo, tumores sólidos, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, sarcoma, síndrome mielodisplásico, trastornos inducidos por el tratamiento con citocinas, enfermedad desmielinizante, enfermedad inflamatoria desmielinizante, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial habitual, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, linfedema, enfermedad mixta del tejido conectivo, gammapatía monoclonal, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrótica, trastornos neurodegenerativos, osteoporosis, enfermedad paraneoplásica/hipercalcemia relacionada con tumores, fenómeno y enfermedad de Raynaud, cambios en la piel, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica integral, trombocitopenia, toxicidad, urticaria, síndrome coronario agudo, enfermedad de Stills de inicio en adultos, anemia aplásica, esclerosis coronaria, eccema atópico; trastorno autoinmune asociado con infección por estreptococos, enteropatía autoinmune, pérdida auditiva autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), miocarditis autoinmune, falla ovárica prematura autoinmune; enfermedad celíaca, espondilosis cervical, síndrome clínicamente aislado con riesgo de esclerosis múltiple, eritema multiforme, eritema multiforme grave, penfigoide, penfigoide bulloso, penfigoide cicatricial, penfigoide mucoso, penfigoide gestacional, iritis, queratitis, enfermedad de la neurona motora, hepatitis no A, no B, neuritis óptica, AIJ oligoarticular, poliarteritis nodosa, policondritis, poliosis, polimiositis, neuromielitis óptica recurrente, enfermedad cardíaca reumática, SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteitis), amiloidosis secundaria, espondilitis anquilosante, síndrome de respuesta a la inflamación sistémica, arteritis craneal y artropatía asociada a Yersinia o Salmonella.

- Otras enfermedades o trastornos que pueden tratarse con las composiciones de la presente divulgación incluyen las enfermedades descritas en la Solicitud de Patente No. PCT/RU2015/000163, cuyas partes relevantes se incorporan a la presente por referencia.

- Las composiciones farmacéuticas proporcionadas pueden administrarse a un individuo que necesite tratamiento mediante una inyección sistémica, por ejemplo, mediante inyección intravenosa o subcutánea o intramuscular; o por inyección o

aplicación a un sitio apropiado, por ejemplo, por inyección directa o aplicación directa al sitio, cuando el sitio está disponible para cirugía; o mediante uso tópico.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar y/o prevenir la espondilitis axial, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los anticuerpos anti-IL17a proporcionados de las composiciones de la divulgación.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar y/o prevenir la espondilitis anquilosante, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los anticuerpos anti-IL17a proporcionados de las composiciones de la divulgación.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar y/o prevenir la psoriasis, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los anticuerpos anti-IL17a proporcionados de las composiciones de la divulgación.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar y/o prevenir la psoriasis vulgar o psoriasis en placas, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los anticuerpos anti-IL17a proporcionados de las composiciones de la divulgación.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar y/o prevenir la psoriasis ungueal, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los anticuerpos anti-IL17a proporcionados de las composiciones de la divulgación.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar y/o prevenir la psoriasis genital, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los anticuerpos anti-IL17a proporcionados de las composiciones de la divulgación.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar y/o prevenir la psoriasis del cuero cabelludo, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los anticuerpos anti-IL17a proporcionados de las composiciones de la

divulgación.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar y/o prevenir la psoriasis palmoplanar, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los anticuerpos anti-IL17a proporcionados de las composiciones de la divulgación.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar y/o prevenir la psoriasis pustulosa, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los anticuerpos anti-IL17a proporcionados de las composiciones de la divulgación.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar y/o prevenir la artritis psoriásica, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los anticuerpos anti-IL17a proporcionados de las composiciones de la divulgación.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar y/o prevenir el penfigoide bulloso, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los anticuerpos anti-IL17a proporcionados de las composiciones de la divulgación.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar y/o prevenir el pioderma gangrenoso, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los anticuerpos anti-IL17a proporcionados de las composiciones de la divulgación.

- La cantidad terapéuticamente eficaz de los anticuerpos anti-IL17a de la divulgación, y de las composiciones acuosas que incluyen los anticuerpos anti-IL17a de la divulgación, en las formulaciones proporcionadas depende de la afección a tratar, de la gravedad de la afección, del tratamiento previo y de la historia del paciente y su respuesta al agente terapéutico. Se puede ajustar una dosis adecuada por decisión del médico tratante para que se pueda administrar al paciente una vez o mediante varias inyecciones.

- En una de las realizaciones, la cantidad eficaz de anticuerpos anti-IL17a de la divulgación por dosis para un paciente es de aproximadamente 0,01 a 10 mg por kilogramo de peso corporal, o de aproximadamente 0,01 a 5 mg por kilogramo de peso

corporal, o de aproximadamente 0,01 a 4 mg por kilogramo de peso corporal, o aproximadamente 0,05-3 mg por kilogramo de peso corporal, o aproximadamente 0,05 mg por kilogramo de peso corporal, o aproximadamente 0,25 mg por kilogramo de peso corporal, o aproximadamente 0,825 mg por kilogramo de peso corporal, o aproximadamente 1,25 mg por kilogramo peso corporal, o aproximadamente 1,75 mg por kilogramo de peso corporal, o aproximadamente 2,25 mg por kilogramo de peso corporal o aproximadamente 3 mg por kilogramo de peso corporal.

- La frecuencia de dosificación puede ser, en general, aproximadamente dos veces por semana, o una vez por semana, o aproximadamente una vez cada dos semanas, o aproximadamente una vez cada cuatro a ocho semanas, o aproximadamente una vez cada diez semanas, o aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.

- Si la dosis se debe administrar más de una vez a la semana, el rango de dosis ilustrativo es igual a los rangos de dosis antes indicados o menos, y preferiblemente se administra dos o más veces a la semana con un rango de dosis de 5-240 mg/dosis.

- En otra realización, una dosis aceptable para administración por inyección puede contener 5-300 mg/dosis, o puede contener 40 mg, o 50 mg, o 60 mg por dosis; o puede contener 70 mg, u 80 mg, o 90 mg, o 100 mg por dosis; o puede contener 110 mg, o 120 mg, o 130 mg, o 140 mg por dosis; o puede contener 150 mg, o 160 mg, o 170 mg, o 180 mg por dosis; o puede contener 190 mg, o 200 mg, o 210 mg, o 220 mg por dosis; o puede contener 230 mg, o 240 mg, o 250 mg, o 260 mg por dosis; o puede contener 270 mg, o 280 mg, o 290 mg por dosis.

- Una dosis se puede administrar como una o más de una inyección. Una dosis se puede administrar como una, dos o tres inyecciones. Una inyección puede contener 1 ml o 2 ml de la composición de la divulgación

- En una realización, los anticuerpos anti-IL17a de la divulgación pueden administrarse en una dosis de 40 mg mediante una única inyección (sc).

- En una realización, los anticuerpos anti-IL17a de la divulgación pueden administrarse en una dosis de 60 mg mediante una única inyección.

- En una realización, los anticuerpos anti-IL17a de la divulgación pueden administrarse en una dosis de 70 mg mediante

una única inyección.

- En una realización, los anticuerpos anti-IL17a de la divulgación pueden administrarse en una dosis de 80 mg mediante una única inyección.

- En una realización, los anticuerpos anti-IL17a de la divulgación pueden administrarse en una dosis de 80 mg como dos inyecciones de 40 mg.

- En una realización, los anticuerpos anti-IL17a de la divulgación pueden administrarse en una dosis de 100 mg mediante una única inyección.

- En una realización, los anticuerpos anti-IL17a de la divulgación pueden administrarse en una dosis de 120 mg mediante una única inyección.

- En una realización, los anticuerpos anti-IL17a de la divulgación pueden administrarse en una dosis de 120 mg como dos inyecciones de 60 mg.

- En algunos casos, para lograr el grado de mejoría deseado, el tratamiento puede ser necesario durante largos períodos. Para las afecciones crónicas incurables, el régimen de tratamiento puede continuar indefinidamente.

- En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden prepararse como una formulación a granel, y en esencia, los componentes de la composición farmacéutica están presentes en cantidades superiores a las que pueden ser necesarias para su administración, y por ello se diluyen antes de su administración.

- Alternativamente, una composición farmacéutica puede congelarse, secarse por pulverización o liofilizarse y reconstituirse antes de su aplicación en un vehículo estéril apropiado. La liofilización se puede realizar usando técnicas conocidas en la técnica que incluyen diferentes pasos como congelación, recocado, secado primario y secundario.

- Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse como un agente terapéutico único o en combinación con otros agentes terapéuticos según sea necesario. Por lo tanto, en una realización, los métodos de tratamiento y/o profilaxis proporcionados se usan en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente activo. Puede administrarse otro agente activo antes, durante o después de la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente

divulgación. El otro agente activo puede administrarse como parte de la composición proporcionada o, alternativamente, como una formulación independiente.

- La introducción proporciona una composición farmacéutica que puede llevarse a cabo por diferentes medios, incluida la introducción parenteral, oral, bucal, nasal, rectal y local. La administración parenteral puede incluir, pero no se limita a, inyección transdérmica, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intradérmica, intracardiaca, intraventricular, intracraneal, intratraqueal, intratecal, inyección intramuscular, inyección intravítrea.

- Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación son particularmente adecuadas para administración parenteral, es decir, de forma subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, en la médula espinal, en las articulaciones, en forma intrasinovial y/o intratecal. La administración parenteral puede ser por inyección en bolo o infusión continua. Las composiciones farmacéuticas para inyección pueden estar en la forma de dosificación estándar, por ejemplo, en ampollas, viales, jeringas prellenadas o en envases multidosis con un conservante agregado, pero no se limitan a esto. Además, se han desarrollado una serie de enfoques recientes para la administración de fármacos, y las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación son adecuadas para su administración mediante estos nuevos métodos, por ejemplo, BD Physioject™, Inject-ease®, Genject®, lápices inyectoros como GenPen® y dispositivos sin aguja como MediJector® y BioJector®. La composición farmacéutica de la presente divulgación también se puede adaptar para vías de administración aún no abiertas.

- Ver también Langer, 1990, Science, 249: 1527-1533.

- Las composiciones farmacéuticas proporcionadas también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, las composiciones pueden modificarse usando materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable), o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

- Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden

proporcionarse en un vial, envase o en un dispositivo dispensador, que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contengan el ingrediente activo. En una realización, el dispositivo dispensador puede comprender una jeringa que contenga una dosis única de la composición líquida lista para inyectar. La jeringa puede ir acompañada de instrucciones para su administración.

- En otra realización, la presente divulgación se refiere a un kit o envase que contiene la composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la divulgación. La concentración del polipéptido en la composición farmacéutica acuosa puede variar en un intervalo amplio, pero, por regla general, dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/ml de composición acuosa. El kit también puede ir acompañado de instrucciones para su uso.

- El método para obtener las composiciones anteriores incluye agregar a la fase acuosa agentes tampón de acetato, y luego agregar, en cualquier secuencia, los siguientes componentes: un agente osmolítico seleccionado entre disacáridos (tales como trehalosa, sacarosa o una combinación de los mismos), un anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio VHH derivado y un dominio VL variable, y/o un solubilizante seleccionado del grupo: polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámero 188, o combinaciones de los mismos.

- El método para obtener las composiciones anteriores incluye agregar a la fase acuosa agentes tampón de histidina, y luego agregar, en cualquier secuencia, los siguientes componentes: un agente osmolítico seleccionado entre alcoholes a base de azúcar (tales como manitol, sorbitol o una combinación de los mismos), un anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio VHH derivado y un dominio VL variable, y/o un solubilizante seleccionado del grupo: polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámero 188, o combinaciones de los mismos.

ESTUDIO EJEMPLAR:

- Lo siguiente representa un estudio ejemplar para determinar los reactivos y sus concentraciones para preparar una composición acuosa de los anticuerpos anti-IL17a de la presente divulgación, tal como Netakimab.

- Se entenderá que los experimentos y métodos descritos en el presente documento se refieren a un anticuerpo anti-IL17a de la divulgación, tal como Netakimab, con un dominio V_{HH} variable

y un dominio V_L variable. En la Solicitud de Patente No. PCT/RU2015/000163 se describen ejemplos de anticuerpos adecuados.

- Se entenderá que, aunque los estudios ejemplares y los ejemplos presentados en el presente documento se refieren a Netakimab como un anticuerpo ejemplar, los estudios ejemplares y ejemplos pueden aplicarse a otro anticuerpo de la divulgación sin apartarse de las presentes enseñanzas (por ejemplo, debido a las similitudes estructurales de los anticuerpos de la presente divulgación, un dominio variable V_{HH} unido a un dominio variable V_L).

- Los ejemplos y estudios presentados en el presente documento se incluyen a título ilustrativo, demostrando la idoneidad de algunos de los constituyentes utilizados en las composiciones acuosas de anticuerpos anti-IL17a de la presente divulgación. Se entenderá que una persona versada en la técnica podrá usar otros métodos y técnicas sin apartarse de las presentes enseñanzas.

- La idoneidad de las composiciones acuosas de la presente divulgación se probó usando los métodos ejemplares descritos en el presente documento.

- Método 1: Preparación de formulaciones estables de anticuerpos anti-IL17

- Se prepararon muestras de anticuerpos (10 mg/ml) en células agitadas (Millipore) bajo presión. Para ello, la formulación de anticuerpos inicial se colocó en una célula, la proteína se concentró bajo una corriente de aire comprimido a 10 mg/ml bajo agitación continua, se añadió a la célula al menos 10 veces el volumen de una solución acuosa con la formulación objetivo que comprendía agentes tampón, agentes osmóticos y, de ser necesario, otros estabilizadores solubles en agua. Luego de la diafiltración, el anticuerpo se concentró a aproximadamente 12-20 mg/ml, se descargó de la célula y se midió la concentración exacta de proteína por espectroscopía UV. A continuación, se agregó una solución de placebo apropiada a la muestra para preparar una solución que comprendía proteína a una concentración objetivo de $10 \pm 0,5$ mg/ml.

- Se prepararon muestras de proteína a 40 mg/ml o más en casetes Pellicon (Millipore) en un modo de flujo tangencial. Para ello, la formulación de anticuerpos inicial se colocó en un tanque

de diafiltración, la proteína se concentró a 40-100 mg/ml, se suministró al sistema al menos 10 veces el volumen de la solución con la formulación objetivo que comprendía agentes tampón, agentes osmóticos y, de ser necesario, otros estabilizadores solubles en agua. El concentrado de agentes osmóticos y estabilizadores solubles en agua se puede agregar alternativamente después de la diafiltración. Luego de la diafiltración, el anticuerpo se concentró a una concentración superior a la concentración objetivo, se descargó del sistema y se midió la concentración exacta de proteína. A continuación, se agregó una solución de placebo apropiada a la muestra para preparar una solución con proteína a la concentración objetivo.

- Al obtener formulaciones que comprendían solubilizantes, los concentrados de tensoactivo se agregaron al anticuerpo después de diafiltrar y concentrar, con la dilución final del anticuerpo a la concentración objetivo con una solución de placebo.

- Antes del llenado aséptico en el recipiente final (por ejemplo, un recipiente de vidrio/plástico, vial o jeringa), la solución de anticuerpo se filtró usando una membrana de 0,22 µm.

- Método 2: Ensayo de concentración de proteína en muestras de ensayo

- La concentración de proteína se midió por espectroscopía UV a una longitud de onda de 280 nm en placas transparentes a UV.

- Cada muestra se diluyó con una solución de placebo apropiada hasta aproximadamente 0,5 mg/ml; se colocaron 150 µl de la muestra diluida en un pocillo de una placa de espectroscopia UV. La densidad óptica de las soluciones en los pocillos de la placa se midió usando un espectrofotómetro de placa a una longitud de onda de 280 nm. Como solución de referencia se usó una solución de placebo apropiada.

- La concentración (mg/ml) de proteína (C) se calculó usando la siguiente fórmula:

$$C = \frac{A(280) * b}{\epsilon * l}$$

A_{280} es un valor de densidad óptica a una longitud de onda de 280 nm;

ϵ es un coeficiente de extinción de la proteína de ensayo;

b es un factor de dilución total para una muestra;

l es el espesor de la capa en un pocillo; para 150 µl, $l =$

0,42 cm.

- Método 3: Agregación de PEG

- Se preparó la solución de PEG 6000 con una concentración en masa del 20-25% en una composición de excipiente de prueba. Las soluciones resultantes se filtraron a través de un filtro Durapore de 0,45 μ m.

- Se transfirió la cantidad estimada de la muestra, solución de excipiente y solución de PEG 6000 al 20-25% a placas UV de 96 pocillos para que la concentración de PEG 6000 en varios pocillos oscilara entre 0% y 18% y que la concentración de proteína en cada pocillo fuera de 1 mg/ml. Todas las soluciones obtenidas en los pocillos se mezclaron cuidadosamente mediante pipeteo.

- La turbidez de las soluciones luego se evaluó visualmente y se midió la densidad óptica de las soluciones a una longitud de onda de 400 nm.

- La precipitación de proteínas en presencia de PEG se asocia con el efecto de sustitución de volumen, es decir, el polímero excluye estéricamente las proteínas de las regiones del disolvente. Esto da como resultado un aumento de la concentración de proteína hasta que se excede su solubilidad y se precipita. Cuanto menos estable es una muestra, menor es la concentración de PEG 6000 a la cual la muestra formará agregados visibles (opalescencia).

- Método 4: Evaluación de la estabilidad coloidal mediante la prueba de agitación

- Las muestras de ensayo se dividieron en dos porciones de 200 μ l cada una y se colocaron en viales de vidrio; se almacenó 1 vial por formulación en un refrigerador a 2-8 °C y los viales restantes se agitaron a 800 rpm a 2-8 °C durante el período especificado. Luego de la tensión, los viales se agitaron en vórtice y se transfirieron para su análisis.

- Método 5: Evaluación de la estabilidad coloidal por crioconcentración

- Las muestras de ensayo se dividieron en dos porciones y se colocaron en viales de plástico: Se almacenó 1 vial por formulación en un refrigerador a 2-8 °C y los viales restantes se almacenaron en un congelador a menos 16-20 °C durante el período de tiempo especificado. Luego de la tensión, los viales se retiraron del congelador, se mantuvieron a temperatura

ambiente hasta que el contenido se descongeló por completo; luego las soluciones se mezclaron utilizando un vórtice y se transfirieron para su análisis.

- Método 6: Evaluación de la estabilidad coloidal por tensión térmica

- Las muestras de prueba se dividieron en dos porciones y se colocaron en viales de vidrio independientes: Se almacenó 1 vial por composición en un refrigerador a 2-8 °C y los viales restantes se incubaron en un termostato a la temperatura requerida durante el período de tiempo especificado. Luego de calentarlos, los viales se retiraron del termostato, se mantuvieron a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos y se transfirieron para su análisis.

- Método 7: Determinación de la homogeneidad y el punto de agregación de las proteínas mediante dispersión dinámica de la luz (DLS)

- La homogeneidad de las muestras de ensayo se evaluó en un Zetasizer Nano ZSP (modo de medición: tamaño. Para ello, se colocaron 0,5 ml de una solución en una cubeta desechable de plástico sin polvo.

- Modelo analítico: Análisis de proteínas.

- Manteniendo a temperatura durante 30 segundos antes de comenzar la medición.

- En cada punto, el valor promedio de 13 mediciones en 3 repeticiones.

- El punto de agregación de las proteínas de ensayo se determinó en un Zetasizer Nano ZSP. Para ello, se colocó una solución en una cubeta de cuarzo sin polvo, la cubeta se calentó gradualmente en el dispositivo con medición constante de la intensidad de la luz dispersa en el modo de medición "Tendencia de la temperatura".

- Modelo analítico: Análisis de proteínas.

- Modo: tendencia de la temperatura, mod: punto de agregación de las proteínas. 50 a 85 °C con un incremento de calentamiento de 1 °C.

- Manteniendo a temperatura durante 60 segundos antes de comenzar la medición.

- En cada punto, el valor promedio de 15 mediciones en 1 repetición.

- La tendencia de la temperatura se construyó utilizando

el software del dispositivo que también calcula automáticamente el punto de agregación de las proteínas.

- Método 8: Determinación de la homogeneidad de las muestras por cromatografía líquida de alto rendimiento de exclusión por tamaño (SEC HPLC)

- Luego se determinó la homogeneidad de las muestras realizando una cromatografía líquida de alto rendimiento (SEC HPLC) con las siguientes especificaciones:

- Columna Tosoh TSK-GelG3000SWXL 7,8 mm DI × 30 cm, cat. No. 08541.

- Temperatura de la columna: 25 °C
- Caudal de fase móvil: 0,7 ml/min.
- Volumen de inyección: 10 µl.
- Concentración de la muestra: 5 mg/ml.
- Longitud de onda del detector: 220 nm.
- Tiempo de elución: 25 min.
- Fase móvil: Hidrofosfato disódico anhidro 7,1 mg/ml.
- Cloruro de sodio 17,54 mg/ml.

- El pH de la fase móvil se ajustó a 7,0 con ácido ortofosfórico.

- El cambio de la pureza después de la tensión se calculó utilizando la siguiente fórmula:

- Δ = (fractura del pico principal después de la tensión - fractura del pico principal antes de la tensión)

- Método 9: Evaluación del perfil ácido-base de las muestras usando HPLC de intercambio iónico

- El perfil ácido-base de las muestras se determinó realizando HPLC de intercambio iónico de acuerdo con las siguientes especificaciones:

- Columna analítica ProPac WCX-10, 4 × 250 mm
- Columna de protección ProPac WCX-10G, 4 × 50 mm
- Temperatura de la columna: 25 °C
- Caudal de fase móvil: 0,7 ml/min
- Volumen de inyección: 50 µl
- Concentración de la muestra: 1 mg/ml
- Longitud de onda del detector: 280 nm
- Tiempo de elución: 60 min

- Fase móvil:
- Eluyente A: 20 mM ácido 2-(N-morfolino) etanosulfónico (MES), pH = 6,0
- Eluyente B: 20 mM ácido 2-(N-morfolino) etanosulfónico (MES), 400 mM NaCl, pH = 6,0
- Gradiente de fase A: 87 - 0 - 90 %.
- El cambio absoluto en el perfil ácido-base después de la tensión se calculó con la siguiente fórmula:

$$\Delta = |\text{cantidad de fracción ácida antes de la tensión} - \text{cantidad de fracción ácida después de la tensión}| + |\text{cantidad de fracción dominante antes de la tensión} - \text{cantidad de fracción dominante después de la tensión}| + |\text{cantidad de fracción alcalina antes de la tensión} - \text{cantidad de fracción alcalina después de la tensión}|$$

- Método 10: determinación de impurezas de bajo peso molecular mediante electroforesis en gel de poliacrilamida reductora y no reductora (SDS-PAGE)

- Se preparó gel de poliacrilamida (PAAG) en placas de vidrio en presencia de dodecil sulfato de sodio; dichas placas consistían en una capa concentradora de 4% de PAAG y una capa de separación de 12,5% de PAAG (en condiciones reductoras) / 8% de PAAG (en condiciones no reductoras).

- Se ensambló e instaló una cámara de electroforesis de acuerdo con un manual de usuario del aparato de electroforesis vertical. Las sondas se prepararon diluyendo muestras con agua purificada hasta una concentración final de 1 mg/ml. Se tomó un volumen equivalente de 40 µg, y las sondas preparadas de la muestra de ensayo se mezclaron en una proporción de 3:1 (volumen/volumen) con una solución tampón de muestra 4x que contenía 2-mercaptoetanol (condiciones reductoras) y que no contenía 2-mercaptoetanol (condiciones no reductoras) y se agitaron. Las soluciones resultantes se incubaron a $(99 \pm 1)^\circ\text{C}$ durante 3 minutos (muestras que contenían 2-mercaptoetanol) y a $(99 \pm 1)^\circ\text{C}$ durante 1 minuto (muestras sin 2-mercaptoetanol). Las soluciones se enfriaron a temperatura ambiente, se mezclaron y se transfirieron a pocillos de PAAG bajo una capa de solución tampón de electrodos.

- La electroforesis se realizó en modo de corriente constante utilizando un sistema de enfriamiento por agua. Se establecieron los parámetros de la fuente de alimentación: el

voltaje fue de 110 V durante el paso del frente de tinte a través del gel concentrador. Luego de mover el frente de tinte al gel de separación inferior a un nivel de 5-7 mm, el voltaje se incrementó a 180 V. La fuente de alimentación se apagó cuando el frente de tinte llegó a la línea inferior del gel.

- Luego de la electroforesis, los geles se separaron de los vidrios y las proteínas se fijaron en una solución de fijación durante 16-18 horas a temperatura ambiente. A continuación, los geles se tiñeron (en una solución de Acid Blue 83) y se lavaron para obtener una visualización clara de las bandas. Los geles se escanearon. La pureza y las impurezas en las muestras de ensayo se evaluaron usando el software GelPro.

- Método 11: Determinación de la actividad específica

- La actividad específica de las muestras de anticuerpos monoclonales anti-IL17 se evaluó por su capacidad para unirse específicamente a la proteína IL17a y neutralizar la producción de IL6 dependiente de IL17a por parte de las células HT1080. La suspensión de células HT1080 se añadió a placas de cultivo en un volumen de 50 µl/pocillo. Las placas se incubaron durante 5-6 horas a 37 °C, 5% de CO₂. Usando un robot Freedom Evo, se prepararon diluciones seriadas de las muestras estándar y de ensayo, mezcladas con solución IL17a+TNFα, incubadas durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de la incubación, la mezcla se transfirió a placas de cultivo en un volumen de 50 µl/pocillo. Las placas se incubaron durante 16-18 horas a 37 °C, 5% de CO₂. Todos los procedimientos descritos anteriormente se realizaron en condiciones asépticas.

- El nivel de producción de IL6 dependiente de IL17a se detectó mediante ELISA utilizando un kit ELISA para medir la concentración de IL6: Human IL-6 DuoSet ELISA, R&D System, EE. UU., cat. no. DY206.

- Se usó el software Magellan 7.2 para trazar curvas logísticas de cuatro parámetros (densidad óptica promedio vs. concentración de proteínas) para las soluciones de muestra estándar / muestra de ensayo en la misma placa.

- La actividad específica relativa de la muestra de ensayo como % (RP) se calculó usando la siguiente fórmula:

$$RP = \frac{ED_{50\text{ }st}}{ED_{50\text{ }test}} \cdot 100\%,$$

donde ED_{50st} - el valor de la mitad de la dosis eficaz de una muestra estándar, ng/ml;

ED_{50test} - el valor de la mitad de la dosis eficaz de una muestra de ensayo, ng/ml.

- El valor promedio de la actividad específica relativa se tomó como resultado final, dicho valor promedio se calculó a partir de 3 mediciones independientes (determinadas a partir de 3 placas de cultivo diferentes).

- Ejemplos

- Ejemplo 1. Selección de la solución tampón

- El presente estudio ejemplar abarca dos cuatro soluciones tampón típicas para los anticuerpos de la presente divulgación que son adecuados para, por ejemplo, administración parenteral, incluida la administración subcutánea.

- Formulaciones de ensayo (por ml):

Nombre	Composición	
5 mM Acet, pH 5,0	Netakimab Acetato de sodio trihidrato (t/h) Ácido acético glacial	10 mg 0,44 mg hasta pH 5,0
4,5 mM His, pH 6,0	Netakimab L-histidina Clorhidrato de L-histidina monohidrato	10 mg 0,4 mg 0,4 mg
5 mM PB, pH 6,0	Netakimab Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (m/h) Hidrogenofosfato de sodio anhidro (anhidro)	10 mg 0,59 mg 0,10 mg
5 mM Cit, pH 5,0	Netakimab Citrato de sodio	10 mg 0,93 mg

	dihidrato (d/h)	
	Ácido cítrico anhidro (anhidro)	0,35 mg

- Determinación de la estabilidad coloidal por agregación de PEG
- Los resultados se presentan en la Tabla 1 y en la Figura 1.
- Tabla 1. Densidad óptica promedio a 400 nm de las soluciones después de su preparación.

PEG 6000, %	0 %	2 %	4 %	6 %	8 %	10 %	12 %	14 %	16 %	18 %
Acet, pH 5.0	0.0540	0.0584	0.0728	0.0793	0.0990	0.1123	0.1272	0.1520	0.1747	0.2023
His, pH 6.0	0.0411	0.0489	0.0490	0.0492	0.0599	0.0602	0.0623	0.0660	0.0906	0.0733
PB, pH 6.0	0.0502	0.0523	0.0549	0.0559	0.0601	0.0665	0.1275	0.4731	1.1599	1.4772
Cit, pH 5.0	0.0584	0.0598	0.0600	0.0561	0.0934	0.0958	0.5840	1.8051	2.4373	2.4714

 Se observa agregación visible.

- Las muestras en soluciones tampón de histidina y acetato mostraron la mayor estabilidad coloidal en presencia de PEG. La composición a base de fosfato y citrato se excluyó de las investigaciones posteriores, ya que una agregación al 12% de PEG es un indicador insatisfactorio cuando se desarrollan formas de dosificación finales concentradas para administración subcutánea. En base a los resultados obtenidos, las soluciones tampón de acetato e histidina se seleccionaron para un mayor desarrollo.
- Ejemplo 2. Desarrollo de una composición de excipiente anti-IL17 a base de solución tampón de histidina
- Optimización del pH / la fuerza iónica de la solución tampón
- Formulaciones de ensayo (por ml):

4,5 mM His, pH 6,0	Netakimab L-histidina Clorhidrato de	10 mg 0,4 mg 0,4 mg
--------------------	--	---------------------------

	L-histidina m/h	
10 mM His, pH 6,0	Netakimab L-histidina Clorhidrato de L-histidina m/h	10 mg 0,9 mg 0,9 mg
20 mM His, pH 6,0	Netakimab L-histidina Clorhidrato de L-histidina m/h	10 mg 1,8 mg 1,8 mg
10 mM His, pH 5,5	Netakimab L-histidina Clorhidrato de L-histidina m/h	10 mg 0.46 mg 1.48 mg
10 mM His, pH 6,5	Netakimab L-histidina Clorhidrato de L-histidina m/h	10 mg 1,16 mg 0,54 mg

- Determinación de la estabilidad coloidal por agregación de PEG

- Los resultados se presentan en la Tabla 2 y en la Figura 2. Cambiar el pH y la concentración de histidina no afecta la estabilidad coloidal y la solubilidad teórica de la proteína.

- Tabla 2. Datos de densidad óptica promedio de las soluciones

Nombre de la muestra/ Concentración PEG	0 %	6 %	8 %	10 %	12 %	14 %	16 %	18 %
4.5 mM His, pH 6.0	0.0528	0.0690	0.0576	0.0611	0.0576	0.0625	0.0572	0.0651
10 mM His, pH 6.0	0.0596	0.0665	0.0610	0.0663	0.0616	0.0662	0.0597	0.0673
20 mM His, pH 6.0	0.0576	0.0595	0.0624	0.0673	0.0649	0.0658	0.0676	0.0626
10 mM His, pH 5.5	0.0573	0.0584	0.0623	0.0637	0.0683	0.0638	0.0686	0.0619
10 mM His, pH 6.5	0.0586	0.0534	0.0629	0.0655	0.0683	0.0619	0.0643	0.0677

- Evaluación de la estabilidad térmica y la temperatura de agregación de las proteínas

- Tabla 3. Resumen de los resultados

Muestras de la prueba	Cambio en la pureza, %	Cambio total en el perfil ácido-base, %	Cambio en el pH	Temperatura de agregación, °C
	Tensión térmica 50 °C, 48 h			
	SEC	IEC		DLS
4.5 mM His, <u>pH</u> 6.0	-0.42	13.28	6.16	76
10 mM His, <u>pH</u> 6.0	-0.74	14.33	6.14	75
20 mM His, <u>pH</u> 6.0	-1.24	16.70	6.08	72
10 mM His, <u>pH</u> 5.5	-0.75	14.62	5.55	74
10 mM His, <u>pH</u> 6.5	-0.79	15.83	6.53	74

☒ Positivo/mejor resultado
 ☐ Resultado promedio
 ☐ Negativo/peor resultado

- Se confirmó experimentalmente que un aumento de la capacidad tamponadora de la solución tampón de histidina lleva a una disminución en la estabilidad térmica del anticuerpo anti-IL17. A la vez, una disminución de la relación histidina / clorhidrato de histidina a 0,4 mg/ml / 0,4 mg/ml no lleva a un cambio de pH detectable después de la diafiltración y la tensión térmica. Aumentar el pH de la solución tampón a 6,5 reduce ligeramente la estabilidad térmica de la proteína; la estabilidad del anticuerpo anti-IL17 en el rango de pH de 5,5 a 6,0 no muestra diferencias significativas.

- La siguiente formulación de placebo es aceptable para un mayor desarrollo (por ml):

L-histidina 0,4 mg
 Clorhidrato de L-histidina m/h0,4 mg
 pH 6,0 ± 0,5

- Selección de un agente osmótico
- Se seleccionaron cuatro excipientes típicos para utilizar como osmolíticos. Al seleccionar su concentración, se tienen en cuenta las restricciones parenterales.

- Formulaciones de ensayo (por ml)

Hisbuf.+ TRE pH 6,0	Netakimab	10 mg
	L-histidina	0,4 mg
	Clorhidrato de L-histidina monohidrato	0,4 mg
	Trehalosa	100 mg
	dihidrato	

Hisbuf.+ SUC pH 6,0	Netakimab L-histidina Clorhidrato de L-histidina monohidra to Sacarosa	10 mg 0,4 mg 0,4 mg 100 mg
Hisbuf.+ MAN pH 6,0	Netakimab L-histidina Clorhidrato de L-histidina monohidra to Manitol	10 mg 0,4 mg 0,4 mg 54,5 mg
Hisbuf.+ SORB pH 6,0	Netakimab L-histidina Clorhidrato de L-histidina monohidra to Sorbitol	10 mg 0,4 mg 0,4 mg 54,5 mg

- Determinación de la estabilidad coloidal por agregación de PEG
- Los resultados se presentan en la Tabla 4 y en la Figura 3.
- Tabla 4. Datos de densidad óptica promedio de las soluciones

Nombre de la muestra/ Concentración PEG	0 %	6 %	8 %	10 %		12 %	14 %	16 %	18 %
His + TRE	0.0574	0.0633	0.0636	0.0676		0.0714	0.0741	0.0794	0.0868
His + SUC	0.0527	0.0607	0.0643	0.0687		0.0742	0.0816	0.0914	0.0946
His + MAN	0.0485	0.0535	0.0597	0.0622		0.0676	0.074	0.0799	0.0847
His + SORB	0.0515	0.0610	0.0639	0.0705		0.0818	0.0893	0.0953	0.0935

- Evaluación de la estabilidad térmica y la temperatura de agregación de las proteínas
- Los resultados de la evaluación de la estabilidad térmica y la temperatura de las agregaciones de las proteínas se presentan en la Tabla 5.
- Tabla 5. Resumen de los resultados

Muestras de la prueba	Cambio en la pureza, %	Cambio total en el perfil ácido-base, %	Temperatura de agregación, °C
	Tensión térmica 50 °C, 48 h		
	SEC	IEC	DLS
His + TRE	-0.73	16.31	72
His + SUC	-0.54	16.21	71
His + MAN	-0.27	14.33	74
His + SORB	-1.48	19.46	71



Positivo/mejor resultado



Resultado promedio



Negativo/peor resultado

- Todas las formulaciones anteriores proporcionan suficiente estabilidad térmica y coloidal de la proteína. Sin embargo, la formulación que comprende manitol tiene buenas propiedades termoestabilizantes, ya que su formulación mostró un aumento de las impurezas de proteínas después de 48 horas de tensión térmica, como lo demuestra la SEC, así como el cambio total del perfil de isoforma mostró el valor mínimo en comparación con otras formulaciones obtenidas.

- En base a los datos obtenidos, la siguiente formulación de placebo es aceptable para usarse como composición farmacéutica:

L-histidina 0,4 mg/ml

Clorhidrato de L-histidina m/h0,4 mg/mL

Manitol 54,5 mg/mL

pH 6,0 ± 0,5

- Selección de un solubilizante y optimización de su contenido

- Para reducir el nivel de agregación de la forma concentrada del anticuerpo monoclonal anti-IL17, se consideró el uso de los solubilizadores polisorbato 80 y poloxamer 188.

- Formulaciones de ensayo (por ml)

His + MAN pH 6.0	Netakimab	10 mg
	L-Histidina	0.4 mg
	Clorhidrato de L-histidina m/h	0.4 mg
	Manitol	54.5 mg
His+ MAN + 0.1 PS80 pH 6.0	Netakimab	10 mg
	L-Histidina	0.4 mg
	Clorhidrato de L-histidina m/h	0.4 mg
	Manitol	54.5 mg
His+ MAN + 0.2 PS80 pH 6.0	Polisorbato 80	0.1 mg
	Netakimab	10 mg
	L-Histidina	0.4 mg
	Clorhidrato de L-histidina m/h	0.4 mg
His+ MAN + 0.5 PS80 pH 6.0	Manitol	54.5 mg
	Polisorbato 80	0.2 mg
	Netakimab	10 mg
	L-Histidina	0.4 mg
His+ MAN + 1.0 PS80 pH 6.0	Clorhidrato de L-histidina m/h	0.4 mg
	Manitol	54.5 mg
	Polisorbato 80	0.5 mg
	Netakimab	10 mg
His+ MAN + 0.1 Poloxamer pH 6.0	L-Histidina	0.4 mg
	Clorhidrato de L-histidina m/h	0.4 mg
	Manitol	54.5 mg
	Poloxamer 188	0.1 mg
His+ MAN + 1.0 Poloxamer pH 6.0	Poloxamer 188	1.0 mg
	Manitol	54.5 mg
	Clorhidrato de L-histidina m/h	0.4 mg
	L-Histidina	0.4 mg
His+ MAN + 1.0 Poloxamer pH 6.0	Netakimab	10 mg
	L-Histidina	0.4 mg
	Clorhidrato de L-histidina m/h	0.4 mg
	Manitol	54.5 mg
His+ MAN + 1.0 Poloxamer pH 6.0	Poloxamer 188	1.0 mg
	Manitol	54.5 mg
	Clorhidrato de L-histidina m/h	0.4 mg
	L-Histidina	0.4 mg

- Determinación de la estabilidad coloidal por agregación de PEG

- A continuación, se determinó la estabilidad coloidal por agregación de PEG de las soluciones. Los resultados se presentan en la Tabla 6 y en la Figura 4.

- Tabla 6. Datos de densidad óptica promedio de las soluciones

Nombre de la muestra/ Concentración PEG	0 %	6 %	8 %	10 %	12 %	14 %	16 %	18 %
His + MAN	0.0494	0.0517	0.0529	0.0549	0.0630	0.0612	0.0649	0.0746
His+ MAN + 0.1 PS80	0.0493	0.0520	0.0537	0.0552	0.0635	0.0603	0.0623	0.0637
His+ MAN + 0.2 PS80	0.0524	0.0551	0.0573	0.0591	0.0583	0.0642	0.0736	0.0802
His+ MAN + 0.5 PS80	0.0526	0.0551	0.0557	0.0570	0.0710	0.0692	0.0701	0.0721
His+ MAN + 1.0 PS80	0.0512	0.0576	0.0583	0.0572	0.0633	0.0653	0.0637	0.0734
His+ MAN + 0.1 Poloxamer	0.0534	0.0539	0.0576	0.0582	0.0639	0.0663	0.0653	0.0740
His+ MAN + 1.0 Poloxamer	0.0514	0.0534	0.0531	0.0522	0.0611	0.0673	0.0619	0.0730

- Evaluación de la estabilidad térmica y la temperatura de agregación de las proteínas
- Luego se determinó la estabilidad térmica y la temperatura de agregación de las proteínas; los resultados se presentan en la Tabla 7.
- Tabla 7. Resumen de los resultados

Muestras de la prueba	Cambio en la pureza, %	Cambio total en el perfil ácido-base, %	Temperatura de agregación, °C
	Tensión térmica 50 °C, 48 h		
	SEC	IEC	DLS
His + MAN	-0.30 %	15.67	74
His+ MAN + 0.1 PS80	-0.53 %	15.91	72
His+ MAN + 0.2 PS80	-2.72 %	15.92	72
His+ MAN + 0.5 PS80	-3.03 %	15.78	71
His+ MAN + 1.0 PS80	-4.27 %	16.30	71
His+ MAN + 0.1 Poloxamer	-0.32 %	15.55	74
His+ MAN + 1.0 Poloxamer	-0.37 %	16.87	72

■ Positivo/mejor
resultado

□ Resultado
promedio

■ Negativo/peor resultado

- Se ha demostrado que el polisorbato 80 tiene un efecto negativo sobre la estabilidad de agregación del anticuerpo anti-IL17. La SEC muestra una mayor ganancia de impurezas durante la tensión térmica, con un aumento del contenido de este tensoactivo en la formulación. El contenido de poloxamer 188 como parte del anticuerpo anti-IL17 no afecta significativamente la estabilidad del anticuerpo. El perfil ácido-alcalino de la

proteína de ensayo no depende significativamente del contenido de tensoactivos.

- En base a los resultados del estudio, la siguiente formulación ejemplar de placebo es aceptable para la forma de dosificación:

L-histidina	0,4 mg/ml
Clorhidrato de L-histidina m/h	0,4 mg/ml
Manitol	54,5 mg/ml
Poloxamer 188	0 - 1,0 mg/ml
pH	6,0 ± 0,5

- Ejemplo 3. Desarrollo de una composición de excipiente anti-IL17 a base de solución tampón de acetato

- Luego se estudió la optimización del pH / la fuerza iónica de la solución tampón.

- Se prepararon las siguientes formulaciones de ensayo (por ml):

5 mM Acet, pH 5.0	Netakimab 10 mg Acetato de sodio trihidrato 0.44 mg Ácido acético glacial hasta pH 5.0
10 mM Acet, pH 5.0	Netakimab 10 mg Acetato de sodio trihidrato 0.87 mg Ácido acético glacial hasta pH 5.0
20 mM Acet, pH 5.0	Netakimab 10 mg Acetato de sodio trihidrato 1.74 mg Ácido acético glacial hasta pH 5.0
20 mM Acet, pH 4.0	Netakimab 10 mg Acetato de sodio trihidrato 0.98 mg Ácido acético glacial hasta pH 4.5
20 mM Acet, pH 6.0	Netakimab 10 mg Acetato de sodio trihidrato 2.31 mg Ácido acético glacial hasta pH 5.5

- Como se demostró en el Ejemplo 2, el pH / la capacidad tamponadora de la solución afecta significativamente los resultados de la agregación de PEG, por lo tanto, los resultados de este experimento no se muestran para la solución tampón de acetato en el Ejemplo 3.

- Evaluación de la estabilidad térmica y la temperatura de

agregación de las proteínas

- Luego se evaluaron la estabilidad térmica y la temperatura de agregación de las proteínas; los resultados se presentan en la Tabla 8.

- Tabla 8. Resumen de los resultados para la muestra antes y después de las tensiones

Muestras de la prueba	Cambio en la pureza, %	Cambio total en el perfil ácido-base, %	Cambio en el pH	Temperatura de agregación, °C
	Tensión térmica 50 °C, 48 h			
	SEC	IEC		DLS
5 mM Acet, pH 5.0	-0.10	14.74	5.23	74
10 mM Acet, pH 5.0	-0.12	14.68	5.18	74
20 mM Acet, pH 5.0	-0.11	15.81	5.01	77
20 mM Acet, pH 4.0	-0.18	15.07	4.52	74
20 mM Acet, pH 6.0	-0.15	15.23	5.56	77



Positivo/mejor resultado



Resultado promedio



Negativo/peor resultado

- Se confirmó experimentalmente que un aumento de la capacidad tamponadora estabiliza el pH de la solución tampón de acetato, pero no afecta significativamente la estabilidad térmica del anticuerpo anti-IL17. También se ha demostrado que la proteína de ensayo es estable en el rango de pH de 4,0 a 6,0.

- La siguiente formulación de placebo es aceptable para un mayor desarrollo (por ml):

Acetato de sodio trihidrato 1,74 mg

Ácido acético glacial hasta pH 5,0 ± 1,0

- Selección de un agente osmótico

- En el presente estudio, se seleccionaron cuatro osmolíticos típicos. Al seleccionar la concentración osmolítica, se tienen en cuenta las restricciones sobre la posible administración parenteral.

- Se prepararon las siguientes formulaciones de ensayo (por ml):

Nombre	Composición
20 mM ACET+TRE	Netakimab 10 mg Acetato de sodio trihidrato 1.74 mg Trehalosa dihidrato 100 mg Ácido acético glacial hasta pH 5.0
20 mM ACET+SUC	Netakimab 10 mg Acetato de sodio trihidrato 1.74 mg Sacarosa 100 mg Ácido acético glacial hasta pH 5.0
20 mM ACET+MAN	Netakimab 10 mg Acetato de sodio trihidrato 1.74 mg Manitol 54.5 mg Ácido acético glacial hasta pH 5.0
20 mM ACET+SORB	Netakimab 10 mg Acetato de sodio trihidrato 1.74 mg Sorbitol 54.5 mg Ácido acético glacial hasta pH 5.0
20 mM ACET+PROL	Netakimab 10 mg Acetato de sodio trihidrato 1.74 mg L-Prolina 27 mg Ácido acético glacial hasta pH 5.0

- Tabla 9. Resumen de resultados para la muestra antes y después de las tensiones

No .	Proteína, mg/ml	Nombre de la formulación	Cambio en la pureza, %	Cambio total en el perfil ácido-base, % (modulo)
			Tensión térmica 50 °C, 96 h	
			SEC	IEC
1	10	Acet+Tre	-0.0	22.90
2	10	Acet+Suc	-1.46	24.77
3	10	Acet+Man	-0.15	26.18
4	10	Acet+Sorb	-0.29	25.52
5	10	Acet+Prol	-0.44	33.50

☒ Positivo/mejor resultado
 ☐ Resultado promedio
 ☐ Negativo/peor resultado

- De acuerdo con los resultados del presente estudio, una formulación de placebo ejemplar aceptable (excluyendo los excipientes):

Acetato de sodio trihidrato 1,74 mg/ml
 Trehalosa dihidrato 100 mg/ml
 Ácido acético glacial hasta pH 5,0

- Esta formulación mostró buenas propiedades

estabilizadoras durante la tensión térmica máxima a 50 °C, la prueba de agitación y el congelamiento, en comparación con el resto de las muestras de ensayo. Mostró el menor cambio en la pureza por SEC luego de la tensión y cambios aceptables en el perfil ácido-base de las muestras.

- Selección de estabilizadores
- Para obtener una forma de dosificación estable que comprenda una concentración máxima de anticuerpo anti-IL17, se seleccionaron estabilizadores para muestras con una concentración de proteína de 60, 100 y 120 mg/ml. Para asegurar la fisiologividad de la solución, teniendo en cuenta la contribución de la proteína y otros estabilizadores a la osmolalidad, el contenido de trehalosa dihidrato se redujo a 80 o 50 mg/ml.
- Las formulaciones del Ejemplo 2 que contenían histidina se usaron como solución de referencia. Sin embargo, se obtuvo una solución estable de histidina a una concentración de no más de 70 mg/ml.
- Debido al aumento de la agregación de las soluciones altamente concentradas de proteínas bajo tensión térmica en esta etapa, se redujo la temperatura de la tensión térmica, lo que se compensó con un mayor tiempo de termostato.
- Se prepararon las siguientes formulaciones de ensayo (por ml):

Nombre	Composición	
4,5 mM His + manitol	Netakimab L-histidina Manitol	40, 60, 70 mg 0,4 mg 54,5 mg
4,5 mM His + manitol	Netakimab L-histidina Manitol Poloxamer 188	40, 60, 70 mg 0,4 mg 54,5 mg 1,0 mg
20 mM acetato 80 trehalosa	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg hasta pH 5,0

20 mM acetato 80 trehalosa 0,5 Poloxamer 188	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato Poloxamer 188 Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 80 mg 0,5 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 80 trehalosa 1,0 Poloxamer 188	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato Poloxamer 188 Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 80 mg 1,0 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 80 trehalosa 0,5 Polisorbato 20	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato Polisorbato 20 Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 80 mg 0,5 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 80 trehalosa HPB 10	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato Ciclodextrin a HPB Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 80 mg 10 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 80 trehalosa HPB 20	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalos dihidrato Ciclodextrin a HPB Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 80 mg 20 mg hasta pH 5,0

20 mM acetato 80 trehalosa 5 mM Metionina	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato L-Metionina Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 80 mg 0,746 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 80 trehalosa 10 mM Metionina	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato L-Metionina Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 80 mg 1,492 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 80 trehalosa 20 mM Metionina	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato L-Metionina Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 80 mg 2,984 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 50 trehalosa 3 NaCl	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato Cloruro de sodio Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 50 mg 3 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 50 trehalosa 100 mM Glicina	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato Glicina Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 50 mg 7,507 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 50 trehalosa 100 mM Glicina + 10 mM Meth	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato	60, 100, 120 mg 1,74 mg 50 mg

	Glicina L-Metionina Ácido acético glacial	7,507 mg 1,492 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 50 trehalosa 100 mM Lisina	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato L-Lisina monohidrato Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 50 mg 16,42 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 50 trehalosa 100 mM Serina	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato L-Serina Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 50 mg 10,91 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 50 trehalosa 100 mM Clorhidrato de guanidina	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato Clorhidrato de guanidina Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 50 mg 9,55 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 50 trehalosa 25 mM Leucina	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato L-Leucina Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 50 mg 3,28 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 50 trehalosa 5 mM Tryptófano	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato	60, 100, 120 mg 1,74 mg 50 mg

	L-Triptófano Ácido acético glacial	1,02 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 50 trehalosa 100 mM Glutamato	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato Glutamato monosódico Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 50 mg 16,91 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 50 trehalosa 100 mM Clorhidrato de arginina	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato Clorhidrato de L-arginina Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 50 mg 21,07 mg hasta pH 5,0
20 mM acetato 50 trehalosa 50 mM Glutamato 50 mM Arginina	Netakimab Acetato de sodio trihidrato Trehalosa dihidrato Glutamato monosódico Clorhidrato de L-arginina Ácido acético glacial	60, 100, 120 mg 1,74 mg 50 mg 8,46 mg 10,53 mg hasta pH 5,0

• Tabla 10. Resumen de los resultados de la SEC para las muestras antes y después de las tensiones.

No.	Proteína, mg/ml	Nombre de la formulación	Variación del contenido de monómero, SEC, %			
			Tensión térmica, 42 °C, 96 h	Tensión térmica, 42 °C, 10 días	Tensión térmica, 37 °C, 1 semana	Tensión térmica, 37 °C, 2 semanas
4.5 mM Formulación a base de solución tampón de histidina						
1	40	54.5 mg/mL manitol	-0.68	-1.26	-0.72	-0.30
2	60		-0.84	-2.96	-1.56	-1.71
3	70		-1.75	-3.67	-1.23	-2.07
4	40	54.5 mg/mL manitol + 1.0 mg/mL poloxamer	-0.55	-1.22	-0.65	-0.29
5	60		-0.38	-1.03	-1.28	-1.54
6	70		-1.72	-3.38	-1.39	-1.98
20 mM Formulación a base de solución tampón de acetato						
7	60	80mg/mL trehalosa d/h	-0.11	-1.50	-0.18	-0.56
8		80 mg/mL trehalosa d/h + 0.5 mg/mL Poloxamer	-0.17	-1.29	-0.25	-0.27
9		80 mg/mL trehalosa d/h + 1 mg/mL Poloxamer	-0.05	-1.25	-0.31	-0.49
10		50 mg/mL trehalosa d/h 100 mM Gli	-0.43	-1.47	-0.13	-1.16
11		50 mg/mL trehalosa d/h 10 mM Met	0.15	-1.53	-0.09	-0.89
12		50 mg/mL trehalosa d/h 100 mM Glutamato	-0.29	-2.58	-0.24	-0.59
13		50 mg/mL trehalosa d/h 50 mM Glutamato 50 mM Arginina	-0.15	-3.82	-0.79	-1.38
14	100	80 mg/mL trehalosa d/h	-0.53	-2.96	-1.35	-0.81
15		80 mg/mL trehalosa d/h 0.5 mg/mL Poloxamer 188	-1.02	-3.54	-1.08	-1.47
16		80 mg/mL trehalosa d/h + 1 mg/mL Poloxamer	-0.97	-2.99	-0.99	-1.52
17		80 mg/mL trehalosa d/h 0.5 mg/mL Polisorbato 20	-1.43	-4.46	-1.94	-1.56
18		80 mg/mL trehalosa d/h 10 mg/mL HPB Ciclodextrina	-1.11	-3.38	-1.67	-1.84
19		80 mg/mL trehalosa d/h 20 mg/mL HPB Ciclodextrina	-1.37	-3.22	-1.72	-1.16
20		80 mg/mL trehalosa d/h 5 mM Metionina	-1.08	-3.46	-1.88	-1.22
21		80 mg/mL trehalosa d/h 10 mM Metionina	-0.48	-2.99	-1.63	-1.05

No.	Proteína, mg/ml	Nombre de la formulación	Variación del contenido de monómero, SEC, %			
			Tensión térmica, 42 °C, 96 h	Tensión térmica, 42 °C, 10 días	Tensión térmica, 37 °C, 1 semana	Tensión térmica, 37 °C, 2 semanas
22		80 mg/mL trehalosa d/h 20 mM Metionina	-0.77	-3.70	-0.12	-1.32
23		50 mg/mL trehalosa d/h 3 mg/mL NaCl	-2.79	-6.34	-2.60	-2.94
24		50 mg/mL trehalosa d/h 100 mM Glicina	-1.76	-3.45	-2.50	-1.06
25		50 mg/mL trehalosa d/h 100 mM Glicina + 10 mM Metionina	-1.45	-3.56	-2.04	-1.25
26		50 mg/mL trehalosa d/h 100 mM Lisina	-4.58	-8.00	-4.15	-4.70
27		50 mg/mL trehalosa d/h 100 mM Serina	-1.27	-3.59	-2.20	-1.20
28		50 mg/mL trehalosa d/h 100 mM Clorhidrato de guanidina	-5.84	-8.08	-4.74	-5.57
29		50 mg/mL trehalosa d/h 25 mM Leucina	-1.12	-3.86	-2.30	-2.19
30		50 mg/mL trehalosa d/h 5 mM Triptófano	-1.74	-3.38	-1.53	-1.89
31		50 mg/mL trehalosa d/h 100 mM Glutamato	-1.92	-5.59	-2.42	-1.93
32	100	50 mg/mL trehalosa d/h 100 mM Clorhidrato de arginina	-5.35	-7.73	-4.26	-5.58
33		50 mg/mL trehalosa d/h 50 mM Glutamato 50 mM Arginina	-3.40	-6.94	-2.65	-3.84
34	120	80 mg/mL trehalosa d/h	-0.28	-4.13	-1.86	-1.94
35		80 mg/mL trehalosa d/h + 0.5 mg/mL Poloxamer	-0.32	-3.10	-1.06	-1.27
36		80 mg/mL trehalosa d/h + 1 mg/mL Poloxamer	-0.36	-3.01	-0.98	-1.10
37		50 mg/mL trehalosa d/h 100 mM Gli	-2.32	-3.27	-1.13	-2.29
38		50 mg/mL trehalosa d/h 10 mM Metionina	-2.45	-4.50	-0.64	-2.39
39		50 mg/mL trehalosa d/h 100 mM Glutamato	-3.02	-6.18	-1.88	-2.69
40		50 mg/mL trehalosa d/h 50 mM Glutamato 50 mM Arginina	-3.13	-8.26	-1.18	-3.73

• Según lo confirmado mediante SEC, la formulación que contiene trehalosa dihidrato y poloxamer 188 exhibe las excelentes propiedades estabilizantes en el rango de concentraciones de los anticuerpos anti-IL17 de la divulgación de 60 a 120 mg/ml. Además, se observó el efecto estabilizante de la L-metionina y la glicina sobre la proteína de ensayo bajo tensión térmica. La formulación a base de solución tampón de histidina tiene una menor solubilidad; sin embargo, muestra suficiente estabilidad térmica para su uso posterior.

- Selección de estabilizadores
- Para confirmar la estabilidad del anticuerpo anti-IL17 de la divulgación en las formulaciones recomendadas, las muestras se sometieron a envejecimiento acelerado a +37 °C. En esta etapa,

se analizaron las formulaciones para determinar indicadores de calidad tales como actividad específica, impurezas de bajo peso molecular, perfil ácido-base, pureza. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

• TABLA 11.

Muestra	Indicador de calidad	Norma	Concen- ración de proteína, mg/ml	Control entrante	2 semanas a 37 °C	4 semanas a 37 °C	Cambio luego de 4 semanas
<u>Composición del</u> <u>Placebo:</u> L-Histidina 0.4 mg/ml Clorhidrato de L-histidina monohidrato 0.4 mg/ml Manitol 54.4 mg/ml	pH	6.0 ± 0.5	40	6.17	-	6.11	-0.05
			60	6.17	-	6.15	-0.02
			70	6.18	-	6.14	-0.04
	Pureza SEC, (contenido del agrega- do - valor superior, contenido del monó- mero - valor inferior)	No menos del 95 %	40	97.02	96.72	95.60	-1.42
			60	97.22	95.46	94.28	-2.94
			70	97.31	94.95	93.67	-3.64
	SDS-PAGE	No menos del 95 % en condiciones reducidas	40	95.66	95.26	94.37	-1.29
			60	95.64	95.10	93.71	-1.93
			70	95.70	94.58	94.25	-1.45
		No menos del 95 % en no reducidas	40	95.90	94.15	92.32	-3.58
			60	95.88	93.67	92.00	-3.88
			70	95.12	93.68	92.09	-3.03
	Perfil ácido-base, IEX HPLC	-	40	12.64	17.02	22.30	23.54
				75.99	70.39	64.22	
				11.37	12.59	13.48	
			60	12.90	19.20	23.01	24.18
				75.20	69.28	63.11	
				11.9	11.52	13.88	
			70	12.88	20.02	23.40	25.18
				75.46	66.32	62.87	
				11.66	13.66	13.73	
	Potencia	80-125 % del estándar de referencia	40	111	-	102	-9
			60	109	-	98	-11
			70	105	-	96	-9
<u>Composición del</u> <u>Placebo:</u> L-Histidina 0.4 mg/ml Clorhidrato de L-histidina monohidrato 0.4 mg/ml Manitol 54.5 mg/ml Poloxamer 188 1 mg/ml	pH	6.0 ± 0.5	40	6.15	-	6.13	-0.02
			60	6.20	-	6.18	-0.02
			70	6.22	-	6.16	-0.06
	Pureza SEC, (contenido del agrega- do - valor superior, contenido	No menos del 95 %	40	97.11	96.16	95.44	-1.67
			60	97.28	95.12	94.69	-2.59

Muestra	Indicador de calidad	Norma	Concen- ración de proteína, mg/ml	Control entrante	2 semanas a 37 °C	4 semanas a 37 °C	Cambio luego de 4 semanas
	del monó- mero - valor inferior)		70	97.52	94.29	93.89	-3.63
	SDS-PAGE	No menos del 95 % en condiciones reducidas	40	95.23	94.76	94.12	-1.11
			60	95.39	95.02	93.48	-1.91
			70	95.42	94.67	94.12	-1.30
		No menos del 95 % en no reducidas	40	95.64	94.87	92.75	-2.89
			60	95.43	93.58	92.49	-2.94
			70	95.29	93.45	92.19	-3.10
	Perfil ácido-base, IEX HPLC	-	40	12.32	17.02	21.69	21.98
				75.68	70.39	64.69	
				12.00	12.59	13.62	
		-	60	12.09	19.20	23.44	24.42
				75.31	69.28	63.10	
				12.60	11.52	13.46	
		-	70	12.40	20.02	24.09	27.18
				75.76	66.32	62.17	
				11.84	13.66	13.74	
	Potencia	80-125 % del estándar de referencia	40	100	-	96	-4
			60	102	-	92	-10
			70	106	-	94	-12
Composición del Placebo: Acetato de sodio trihidrato 1.74 mg/ml Ácido acético hasta pH 5.0 Trehalosa dihidrato 80 mg/ml	pH	6.0 ± 0.5	60	5.21	-	5.24	0.03
			100	5.34	-	5.40	0.06
			120	5.34	-	5.41	0.07
	Pureza SEC, (contenido del agrega- do - valor superior, contenido del monó- mero - valor inferior)	No menos del 95 %	60	95.98	95.41	96.22	0.25
			100	95.96	95.16	94.15	-1.81
			120	95.48	94.04	93.97	-1.51
		No menos del 95 % en condiciones reducidas	60	95.57	95.13	94.60	-0.97
			100	95.30	94.99	94.58	-0.72
			120	95.44	95.26	94.58	-0.86
	SDS-PAGE	No menos del 95 % en no reducidas	60	95.31	95.06	94.58	-0.73
			100	95.42	94.77	94.48	-0.94
			120	95.67	94.23	94.21	-1.46
	Perfil ácido-base, IEX HPLC	-	60	13.33	20.34	22.83	26.60
				76.17	66.32	62.87	
				10.50	13.34	14.30	

Muestra	Indicador de calidad	Norma	Concen- ración de proteína, mg/ml	Control entrante	2 semanas a 37 °C	4 semanas a 37 °C	Cambio luego de 4 semanas
			100	13.38	20.94	23.10	27.78
				76.01	65.23	62.12	
				10.61	13.83	14.78	
			120	13.12	21.00	22.11	32.38
				75.19	64.91	59.00	
				11.69	14.09	18.89	
	Potencia	80-125 % del estándar de referencia	60	98	-	95	-3
			100	99	-	92	-7
			120	104	-	97	-7
<u>Composición del</u> <u>Placebo:</u> Acetato de sodio trihidrato 1.74 mg/ml Ácido acético hasta pH 5.0 Trehalosa dihidrato 80 mg/ml Poloxamer 188 1 mg/ml	pH	6.0 ± 0.5	60	5.21	-	5.28	0.07
			100	5.33	-	5.41	0.08
			120	5.32	-	5.42	0.10
	Pureza SEC, (contenido del agrega- do - valor superior, contenido del monó- mero - valor inferior)	No menos del 95 %	60	95.98	96.02	96.04	0.07
			100	95.98	94.89	93.83	-2.15
			120	95.98	94.71	94.00	-1.97
	SDS-PAGE	No menos del 95 % en condiciones reducidas	60	94.98	94.58	94.21	-0.77
			100	94.89	94.60	94.37	-0.52
			120	95.35	95.10	94.37	-0.98
		No menos del 95 % en no reducidas	60	95.01	93.54	92.91	-2.10
			100	94.58	93.15	92.06	-2.52
			120	95.55	94.34	93.66	-1.89
	Acid-basic profile, IEX HPLC	-	60	13.56	20.34	22.99	28.02
				76.02	65.03	62.01	
				10.42	14.63	15.00	
			100	13.49	19.98	23.87	30.90
				76.45	65.24	61.00	
				10.06	14.78	15.13	
			120	13.52	22.10	23.78	35.16
				75.69	64.19	58.11	
				10.79	13.71	18.11	
	Potencia	80-125 % del estándar de referencia	60	108	-	101	-7
			100	103	-	97	-6
			120	110	-	99	-11

• El envejecimiento acelerado de las muestras durante 1 mes a + 37 °C ha demostrado el mantenimiento de la homogeneidad y la actividad específica del anticuerpo anti-IL17 de la divulgación con las formulaciones ejemplares de almacenamiento aceptable:

Anticuerpo anti-IL17	10 - 70 mg/ml
L-histidina	0,4 mg/ml
Clorhidrato de L-histidina monohidrato	0,4 mg/ml
Manitol	54,5 mg/ml

Poloxamer 188
pH 6,0 ± 0,5

0 - 1 mg/ml

Anticuerpo anti-IL17	10 - 120 mg/ml
Acetato de sodio trihidrato	0,44 - 1,74 mg/ml
Trehalosa dihidrato	80 - 100 mg/ml
Poloxamer 188	0 - 1 mg/ml
Ácido acético glacial	para pH 5,0
pH 5,0 ± 0,5	

- Aunque la invención se ha descrito con referencia a realizaciones preferidas, debe entenderse que se puede recurrir a modificaciones que resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Tales modificaciones y variaciones deben considerarse dentro del alcance de la presente invención.

- Antes se describieron detalladamente ejemplos representativos, no limitativos de la presente invención con referencia al dibujo adjunto. Esta descripción detallada solo se ofrece para enseñarle a una persona experta en la técnica detalles adicionales para poner en práctica aspectos preferidos de las presentes enseñanzas y no pretende limitar el alcance de la invención. Además, cada una de las características y enseñanzas adicionales divulgadas anteriormente y a continuación puede utilizarse por separado o junto con otras características y enseñanzas.

- Asimismo, las combinaciones de características y pasos descritas en la descripción detallada anterior y en los ejemplos experimentales pueden no ser necesarias para poner en práctica la invención en el sentido más amplio, sino que se les enseña simplemente para describir particularmente ejemplos representativos de la invención. Igualmente, las diferentes características de los ejemplos representativos descritos anteriormente, así como las diversas reivindicaciones independientes y dependientes a continuación, se pueden combinar de maneras que no se enumeran específica y explícitamente para proporcionar así otras realizaciones útiles de las presentes enseñanzas.

- Otros estudios ejemplares

- Se realizaron otros estudios ejemplares usando diferentes composiciones farmacéuticas que incluían el anticuerpo anti-IL17a como se describe en el presente documento

(por ejemplo, Netakimab) para tratar diferentes enfermedades mediadas por IL17a. Las composiciones farmacéuticas ejemplares que se usaron para estos estudios se describen en la Tabla 11.1:

- Tabla 11.1

Código de ensayo clínico	Indicación	Dosis terapéuticas, mg	Fase	Composición por 1 mL de solución
BCD-085-2	psoriasis en placas	40, 80, 120	II	anticuerpo monoclonal anti-IL17 40,0 mg clorhidrato de histidina monohidrato 0,4 mg, L-histidina 0,4 mg, manitol 54,5 mg, agua para inyección hasta 1,0 ml
BCD-085-2ext	psoriasis en placas	80, 120		
BCD-085-3	espondilitis anquilosante	40, 80, 120		
BCD-085-3ext	espondilitis anquilosante	80, 120		
BCD-085-7, BCD-085-4	psoriasis en placas	120	III	anticuerpo monoclonal anti-IL-17 60,0 mg, acetato de sodio trihidrato 1,74 mg, trehalosa dihidrato 80 mg, poloxamer (kolliflor) 188 0,5 mg, ácido acético glacial hasta pH 5,0, agua para inyección hasta 1,0 ml
BCD-085-5	espondilitis anquilosante	120		
BCD-085-8	artritis psoriásica	120		

En algunos ejemplos, se administraron 80 mg en dos jeringas (1 ml cada una, 40 mg de BCD-085), mientras que, en otros, se administraron 120 mg en tres jeringas (1 ml cada una, 40 mg de BCD-085) o se administraron 120 mg en dos jeringas (1 ml cada una, 60 mg de BCD-085).

- Se demostró que las diferentes dosis de las composiciones farmacéuticas y/o Netakimab descritas en la Tabla 11.1 eran adecuadas para el tratamiento de las enfermedades mediadas por IL17a respectivas como se describe en la Tabla 11.1, y siguiendo los regímenes de dosificación detallados en el presente documento. Como tal, se pueden usar diferentes dosis / regímenes de dosificación de Netakimab y sus composiciones farmacéuticas como se describen en el presente documento para el tratamiento de un sujeto.

- Los resultados de los estudios ejemplares se describen aquí.

- Ejemplo 4. Uso de Netakimab a diferentes dosis para tratar

la psoriasis en placas (PSO), estudio de prueba de concepto (BCD-085-2)

- Diseño del estudio

- BCD-085-2 es un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, de fase II en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. El objetivo principal era encontrar una dosis eficaz y segura de BCD-085 para múltiples inyecciones en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. La evaluación de la farmacocinética y la inmunogenicidad se incluyeron entre los objetivos secundarios del estudio.

- La población del estudio está formada por pacientes adultos (18-65 años de edad inclusive) con psoriasis en placas de moderada a grave establecida al menos seis meses antes del cribado, con BSA inicial involucrada con psoriasis $\geq 10\%$, puntuación PASI de 12 o más, puntuación sPGA de 3 o más, que son candidatos para el tratamiento sistémico o fototerapia o que han fallado en el tratamiento biológico g. Se permitió la participación de pacientes con uso previo de anticuerpos monoclonales (con excepción del uso previo de inhibidores de IL17/IL17R) después de períodos de lavado apropiados.

- Se aleatorizaron 120 pacientes (1:1:1:1) en los cuatro grupos de tratamiento: 1) 40 mg de BCD-085, 2) 80 mg de BCD-085, 3) 120 mg de BCD-085 y 4) placebo. El estudio BCD-085-2 utilizó una formulación de 40 mg / 1 ml de BCD-085 en jeringas prellenadas. Se utilizó BCD-085 / placebo el día 1 en las semanas 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10. Para lograr el enmascaramiento, los pacientes de los grupos de 40 mg y 80 mg recibieron dos inyecciones o una inyección SC de placebo (1 ml cada una), respectivamente. Los pacientes del grupo de control recibieron 3 inyecciones SC de placebo (cada inyección fue de 1,0 ml). A los pacientes se les realizó un seguimiento hasta la semana 14.

- La hipótesis del estudio era que el BCD-085 tiene una eficacia superior a la del placebo en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. El margen de superioridad (δ) fue 0,1 (10%), el error tipo 1 (α) de -5% (0,05), el error tipo 2 (β) de 20% (0,2) y la potencia de 80%. El criterio principal de valoración de este estudio fue la proporción de pacientes que lograron un PASI 75 en la semana 12. El logro de un PASI 75 se definió como una mejora de al menos un 75% en la puntuación PASI

general en la semana 12 comparada con el valor inicial. Los criterios de valoración secundarios incluyen la evaluación de PASI 50 y PASI 90, sPGA 0-1, la mejora porcentual de las puntuaciones PASI, BSA y NAPSI, el cambio en la evaluación del prurito usando la escala VAS (mm), la evaluación de la calidad de vida (SF-36 y DLQI). Los criterios de valoración de la eficacia se evaluaron a las semanas 0, 4, 8 y 12. Los criterios de valoración de la seguridad incluyeron las tasas de eventos adversos (EA), eventos adversos graves (EAG), EA de grado 3-4 según CTCAE 4.03, tasas de interrupción temprana del estudio debido a los efectos adversos. Los criterios de valoración farmacocinéticos incluyeron los parámetros farmacocinéticos estándares (C_{min} , $AUC_{(0-168)}$, $AUC_{(0-672)}$, T_{max} , $T_{1/2}$, V_d , K_{el} , CL). Los parámetros de inmunogenicidad incluyeron la incidencia de anticuerpos de unión y neutralizantes del BCD-085 luego de múltiples inyecciones del principio activo.

- Resultados del estudio
- Las características demográficas e iniciales eran comparables entre los grupos (Tabla 12).
- Tabla 12: Características iniciales de los pacientes (estudio BCD-085-2)

Parámetro	BCD-085 40 mg (n=30)	BCD-085 80 mg (n=30)	BCD-085 120 mg (n=28)	Placebo (n=26)
Edad (años), mediana [IQR]	41.50 [32.00-50.00]	35.00 [29.00-45.00]	45.00 [35.00-54.00]	41.50 [32.00-48.00]
BMI (kg/m ²), mediana [IQR]	25.81 [23.7-28.09]	26.85 [23.62-29.59]	29.72 [24.15-31.94]	24.95 [22.95-30.12]
Sexo masculino, no. %	23 (76.67%)	19 (63.33%)	22 (78.57%)	15 (57.69%)
Duración de la enfermedad (meses), mediana [IQR]	178 [76.00-224.00]	137 [73.00-187.00]	137 [46.00-191.00]	112 [69.00-211.00]
Puntuación PASI, mediana [IQR]	25.7 [17.4-30.7]	21.9 [17.4-28.2]	23.55 [16.4-30.6]	26.4 [17.8-31.1]
BSA, % mediana [IQR]	31 [18-39]	23.05 [17.5-36]	31.8 [21.9-40]	31 [16-38]
Puntuación sPGA, mediana [IQR]	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]
Uso previo de glucocorticoides sistémicos, no. (%)	6 (20%)	4 (14.33%)	4 (14.29%)	3 (11.54%)
Uso previo de fototerapia, no. (%)	21 (70%)	19 (63%)	19 (67.86%)	20 (76.92%)
Tratamiento biológico previo, no. (%)	1 (3.33%)	1 (3.33%)	1 (3.57%)	0 (0.00%)
Nota: IQR - rangos intercuartiles				

- La población para la evaluación de la eficacia comprendía 114 pacientes. Seis de 120 sujetos aleatorizados no fueron incluidos en la evaluación de la eficacia debido a las siguientes razones: El IC se retiró antes de la primera dosis (un paciente del grupo de 80 mg de BCD-085 y dos pacientes del grupo de 120 mg de BCD-085), violación de los criterios de inclusión/exclusión (un paciente del grupo de 40 mg de BCD-085) y violación del régimen de dosificación (dos pacientes del grupo con placebo). El análisis demostró que el BCD-085 en todas las dosis probadas es

superior al placebo en pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave. Más del 90% de los pacientes del grupo de la dosis más alta (120 mg) respondieron al tratamiento. Los principales resultados de eficacia se presentan en la Tabla 13, Figura 5, Figura 6, Figura 7.

- Tabla 13: Evaluación comparativa de la frecuencia de respuestas PASI75 en la semana 12 (estudio BCD-085-2)

Grupo	Principio activo	Proporción de personas que lograron un PASI 75, n (%)	valor p
1 (n = 30)	BCD-085 (40 mg)	24 (80,0%)	1 1 $p_1<0,000$ $p_2<0,000$
2 (n = 30)	BCD-085 (80 mg)	25 (83,33%)	
3 (n = 28)	BCD-085 (120 mg)	26 (92,86%)	
4 (n = 26)	Placebo	6 (23,08%)	
Nota: 1 - Prueba exacta de Fisher bilateral; 2 - Prueba corregida por Yates.			

- Para demostrar que la hipótesis establecida en el protocolo de que el BCD-085 es superior al placebo, se calcularon los IC del 95% para la diferencia en las proporciones del logro de un PASI 75 (se realizaron comparaciones individuales por pares del placebo versus cada grupo de BCD-085). La hipótesis se aceptaba si el límite inferior del IC del 95% estimado para la diferencia en las proporciones de logro de PASI 75 estaba por encima del margen previamente especificado de diferencias clínicamente no significativas (δ) del 10% (0,10). Los resultados se presentan en la Tabla 14.

- Tabla 14: Evaluación comparativa de la frecuencia de respuestas PASI 75 en la semana 12 (estudio BCD-085-2)

Diferencia en el logro de PASI 75		IC 95%	valor p ¹
Grupos 1 y 4	56,92%	[31,72%; 82,13%]	1 $< 0,000$
Grupos 2 y 4	60,25%	[35,69%; 84,83%]	1 $< 0,000$
Grupos 3 y 4	69,78%	[47,28%; 92,28%]	1 $< 0,000$

Nota: 1 - Prueba bilateral corregida por Yates
--

- Esta tabla muestra que los límites inferiores de los IC del 95% para todas las comparaciones por pares (placebo versus BCD-085) quedan fuera del margen de superioridad previamente especificado. Por lo tanto, se aceptó la hipótesis de que el BCD-085 era superior al placebo en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave y se cumplió el objetivo principal del estudio. Es de destacar que se demostró la superioridad de BCD-085 con respecto al placebo para todas las dosis probadas (40 mg, 80 mg y 120 mg). La evaluación dinámica de PASI 75 y el porcentaje de mejora del PASI con respecto a la línea de base mostraron resultados pronunciados a partir de la semana 4 (Figura 6, Figura 7).

- Se informó PASI90 en el 66,7%, 60,0%, 78,6% de los pacientes con BCD-085 respectivamente contra el 19,2% para los pacientes con placebo en la semana 12 ($p < 0,0001$ para los grupos 1, 2, 3 versus el placebo). Además, el 83,3%, 90,0%, 89,3% de los pacientes con BCD-085 lograron piel clara o casi clara (sPGA 0/1) en los grupos 1, 2, 3 respectivamente versus el 30,8% para el placebo ($p < 0,0001$ para los grupos 1, 2, 3 versus el placebo) en la semana 12. La disminución porcentual media en el porcentaje de BSA afectada en la semana 12 fue del 92,2% en el grupo 1 (rango del 70,2% al 100%), 94,8% en el grupo 2 (rango del 62,9% al 100%), 97,8% en el grupo 3 (rango del 67,7% al 100%) versus el 27,1% para el placebo (rango de 0 al 69,7%), $p < 0,0001$ para los grupos 1, 2, 3 versus el placebo.

- El BCD-085 también mostró una eficacia significativa en la psoriasis ungueal (Figura 8). La población para evaluar la psoriasis ungueal fue de 66 pacientes (otros pacientes no presentaban signos de psoriasis ungueal durante el período de estudio). El cambio porcentual medio en la puntuación NAPSI en la semana 12: 25% en el grupo 1 (rango de 0 al 44,8%), 43,4% en el grupo 2 (rango del 18,6% al 78,6%), 73,1% en el grupo 3 (rango del 50% al 81,7%) versus 0 para el placebo (rango del -9.3% al 0%), $p = 0,0002$ para el grupo 1, 2, 3 respectivamente versus el placebo.

- La evaluación de la calidad de vida demostró que la puntuación DLQI disminuyó significativamente con el tiempo, lo que indica una mejora en la calidad de vida en los grupos con BCD-085, pero no mostró cambios en el grupo con placebo. El BCD-085 demostró ser superior al placebo y se cumplió el objetivo

principal del estudio. Aunque para la mayoría de los criterios de valoración no hubo diferencias entre las tres dosis de BCD-085, la mayor reducción general de los signos/síntomas de la psoriasis se detectó en el grupo de 120 mg de BCD-085.

- Farmacocinética

- Luego de una inyección única de 40 mg, 80 mg y 120 mg de BCD-085, el Netakimab era detectable en suero por 0,5 a 4 horas después de la dosis. Su concentración cambió con el tiempo de manera similar para todas las dosis. Los cambios en la concentración de Netakimab fueron proporcionales a la dosis administrada. Hubo una absorción lenta con un aumento lineal gradual de la concentración sérica de BCD-085, con un máximo observado al final de la semana 1. Las dosis más elevadas (80 mg y 120 mg) se caracterizaron por una C_{max} y $AUC_{(0-168)}$ más altas en comparación con la dosis de 40 mg. (Figura 9)

- Una absorción a largo plazo dio por resultado la C_{max} de BCD-085 a las 144 [78-168] horas luego de la dosis, que está próximo al momento de la segunda inyección. En este ensayo, ninguna vida media terminal para el BCD-085 luego de una sola dosis sugirió que no fuera factible calcular los parámetros farmacocinéticos como $AUC_{(0-\infty)}$, $T_{1/2}$, y K_{el} , por lo que no se presentan los datos para estos criterios de valoración.

- Tras inyecciones repetidas de 40 mg, 80 mg y 120 mg de BCD-085, la concentración sérica mínima fue bastante alta ($> 60\% C_{max}$) y se alcanzó antes de la segunda inyección de BCD-085. Con las administraciones repetidas, se acumuló BCD-085 en el suero y su concentración aumentó de 1,8 a 3,6 veces. Las dosis más altas (80 mg y 120 mg) muestran un mayor potencial de inducción en comparación con las de 40 mg dado que se necesitaron menos inyecciones para alcanzar concentraciones de alrededor de $C_{max-mult}$ (Figura 10).

- Seguridad

- El análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de BCD-085 ($n = 117$, Tabla 15). Se informó al menos un AE/EAG en el 45,16% de los pacientes (grupo 1), el 36,67% de los pacientes (grupo 2), el 25,00% de los pacientes (grupo 3) y el 39,29% de los pacientes (grupo 4) ($p = 0,443$). Se evaluaron los eventos adversos relacionados con el tratamiento en el 19,35% de los pacientes del grupo 1, el 10,00% de los pacientes del grupo 2, el 7,14% de los pacientes del grupo

3 y el 10,71% de los pacientes del grupo 4 ($p = 0,534$). No se informaron eventos adversos de grado 4 ni eventos adversos graves. Ningún paciente tuvo que interrumpir el tratamiento del estudio debido a los EA/EAG. Se informaron eventos adversos de grado 3 en el 3,23% de los pacientes del grupo 1, el 3,33% de los pacientes del grupo 2, el 3,57% de los pacientes del grupo 3 y el 7,14% de los pacientes del grupo 4 ($p = 0,872$, prueba exacta de Fisher bilateral). Los eventos adversos más comunes fueron neutropenia, infecciones agudas del tracto respiratorio, aumento de la presión arterial y elevación de las transaminasas hepáticas. La mayoría de los eventos adversos fueron leves. Solo se detectó una reacción local (grado 1) en el grupo 1 (BCD-085, 40 mg).

- Tabla 15: Resumen de los datos de seguridad (estudio BCD-085-2)

Parámetro	BCD-085, 40 mg (n=31)	BCD-085, 80 mg (n=30)	BCD-085, 120 mg (n=28)	Placebo (n=28)	Valor P
Cualquier evento adverso	14 (45.16%)	11 (36.67%)	7 (25.00%)	11 (39.29%)	0.443
Cualquier evento adverso grave	NINGUNO				
Tratamiento relacionado con eventos adversos	6 (19.35%)	3 (10.00%)	2 (7.14%)	3 (10.71%)	0.534
eventos adversos con grado 3 de toxicidad	1 (3.23%)	1 (3.33%)	1 (3.47%)	2 (7.14%)	0.872
eventos adversos con grado 4 de toxicidad	NINGUNO				
Reacciones del lugar de administración	1 (3.23%)	0	0	0	1.000
Cese del tratamiento debido a un EA / EAG	NINGUNO				
Eventos adversos comunes					
Neutropenia	4 (12.90%)	2 (6.67%)	1 (3.57%)	1 (3.57%)	0.539
Infección del tracto respiratorio superior	3 (9.68%)	1 (3.33%)	1 (3.57%)	1 (3.57%)	0.721
suero gamma glutamil transferasa (GGT) elevado	0	3 (10.00%)	1 (3.57%)	2 (7.14%)	0.291

- Inmunogenicidad
- La población para la evaluación de la inmunogenicidad incluyó 117 pacientes (aquellos que recibieron al menos una inyección del producto del estudio y proporcionaron al menos dos

muestras de sangre para la prueba, una de las cuales se tomó antes de la primera dosis el día 1, semana 0). Se extrajeron muestras de sangre en la semana 0 antes de la inyección y en la semana 14. La evaluación de la inmunogenicidad no detectó ningún anticuerpo anti-BCD-085 de unión en ninguno de los pacientes.

- Conclusión

- El análisis demostró que BCD-085 en todas las dosis probadas es superior al placebo. La mayor eficacia se obtuvo para la dosis de 120 mg: El 92,86% de los pacientes lograron un PASI 75 en la semana 12 (en comparación con el 23,08% del grupo con placebo, el IC del 95% bilateral es [47,28%; 92,28%], $p < 0,0001$, prueba de chi-cuadrado con corrección de Yates). La toxicidad de BCD-085 fue leve: la tasa de EA no difirió entre los diferentes grupos (incluido el grupo con placebo), las anomalías de laboratorio de grado 1-2 y la elevación de la presión sanguínea fueron los tipos de EA más frecuentes. No hubo casos de EAG, retiro temprano por razones de seguridad, formación de ADA.

- Ejemplo 5. Uso a largo plazo de Netakimab en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (estudio BCD-085-2ext)

- Diseño del estudio

- BCD-085-2ext fue un estudio de extensión de fase II de diseño abierto y multicéntrico de la eficacia y la seguridad de 80 mg y 120 mg de BCD-085 en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que completaron el estudio BCD-085-2 de acuerdo con el protocolo. El objetivo principal fue evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de mantenimiento (hasta un año) de BCD-085.

- Si se resume la duración del seguimiento del estudio principal BCD-085-2 (14 semanas) y su fase de extensión BCD-085-2ext (42 semanas), el seguimiento total para 1 sujeto en ambos estudios fue de 56 semanas (aproximadamente 1 año).

- Población de pacientes y diseño del estudio

- El estudio incluyó 103 pacientes, que completaron el estudio BCD-085-2 de acuerdo con el protocolo. Los pacientes que lograron un PASI 50 e inferior (pacientes que no respondieron) después del estudio BCD-085-2 recibieron 120 mg de BCD-085 SC en régimen Q2W (BCD-085 administrado una vez cada dos semanas), los pacientes que lograron un PASI 50 y superior recibieron 80 mg de BCD-085 SC en régimen Q2W. Luego de seis meses de tratamiento,

los pacientes que lograron un PASI 100 se cambiaron de BCD-085 Q2W a BCD-085 Q4W (BCD-085 administrado una vez cada cuatro semanas) en las mismas dosis. Se consideró que los pacientes que no lograron un PASI 100 respondían mal y siguieron recibiendo la misma dosis de BCD-085 en el régimen Q2W hasta el final del estudio (Figura 11).

- Durante 12 semanas del estudio BCD-085-2ext los pacientes se trataron en régimen Q2W en dos grupos:

- Grupo 1: BCD-085 80 mg;
- Grupo 2: BCD-085 80 120 mg.

- Dado que después de seis meses de tratamiento (12 semanas del estudio BCD-085-2ext) se introdujo un régimen Q4W, los pacientes se distribuyeron en cuatro grupos:

- Grupo 1: 120 mg de BCD-085 (Q2W / Q4W);
- Grupo 2: 80 mg de BCD-085 (Q2W / Q4W);
- Grupo 3: 120 mg de BCD-085 (Q2W);
- Grupo 4: 80 mg de BCD-085 (Q2W).

- Las características iniciales se proporcionan en el estudio BCD-085-2.

- El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que lograron un PASI 75 en la semana 38 del presente estudio (o la semana 52 si se considera la participación en el estudio principal BCD-085-2). Los criterios de valoración secundarios incluyen la evaluación del PASI 90, PASI 100 y sPGA 0-1. Los criterios de valoración de la eficacia se evaluaron en las semanas 12 y 38 del estudio BCD-085-2ext (semanas 24 y 52 del tratamiento). Los parámetros de inmunogenicidad incluyeron la incidencia de anticuerpos de unión y neutralizantes para BCD-085 luego de un año de tratamiento (semana 56).

- En el estudio participaron 86 pacientes que se inscribieron en la Federación Rusa y 17 pacientes que se inscribieron en la República de Bielorrusia.

- Resultados
- Eficacia

- El criterio principal de valoración de la eficacia de este estudio fue la proporción de pacientes que lograron un PASI 75 en la semana 38 del presente estudio (o la semana 52 si se considera la participación en el estudio principal BCD-085-2). El logro de un PASI 75 se definió como una mejora de al menos un

75% de la puntuación PASI en la semana 38 en comparación con el valor inicial antes del comienzo del tratamiento con BCD-085 (en el cribado para el estudio BCD-085-2). La eficacia se evaluó en ITT (intención de tratar, población total, n = 103).

- El análisis mostró que la proporción de pacientes que lograron un PASI 75 luego de un año de tratamiento con BCD-085 fue del 98,06% (incluidos los pacientes que no respondieron, pacientes que no lograron un PASI 50 en el momento de la inclusión en la fase de extensión).

- Se presentan datos sobre la eficacia luego de seis meses del tratamiento del estudio (es decir, 12 semanas del estudio BCD-085-2ext) en dos grupos de pacientes que recibían 80 mg y 120 mg de BCD-085.

- Se presentan datos sobre la eficacia luego de un año de tratamiento (es decir, luego de 38 semanas del estudio BCD-085-2ext) en cuatro grupos:

- Grupo 1: 120 mg de BCD-085 (Q2W / Q4W),
- Grupo 2: 80 mg de BCD-085 (Q2W / Q4W),
- Grupo 3: 120 mg de BCD-085 (Q2W),
- Grupo 4: 80 mg de BCD-085 (Q2W).

- En este estudio, se identificaron las dos subpoblaciones: una subpoblación altamente sensible al tratamiento del estudio (grupos 1 y 2, donde los pacientes recibían BCD-085 en régimen Q2W y luego, después de la semana 12, en régimen Q4W, n = 45) y una subpoblación de pacientes que respondían más lentamente (grupos 3 y 4, donde los pacientes recibían BCD-085 en régimen Q2W durante todo el estudio; n = 58).

- Los resultados de la evaluación del PASI 75 en la población ITT se presentan en las Tablas 16 y Figura 12.

- Tabla 16: Proporción de pacientes que lograron un PASI 75 luego de un año de tratamiento (semana 38 del estudio BCD-085-2ext) (estudio BCD-085-2ext)

Grupo de tratamiento	Proporción de pacientes que lograron un PASI 75 en la semana 38 (un año de tratamiento)		Valor p ¹
	cantidad	%	
Todos los pacientes, n = 103	101	98,06	-
Grupo 1, n = 6	6	100	1,000
Grupo 2, n = 39	38	97,44	

Grupo 3, n = 21	20	95,24	0,3621
Grupo 4, n = 37	37	100	
¹ Prueba exacta de Fisher bilateral.			

- Una comparación en la subpoblación de pacientes más sensibles a la terapia (grupos 1 y 2) mostró la ausencia de diferencias significativas ($p = 1,000$, prueba exacta de Fisher bilateral) entre 80 mg y 120 mg de BCD-085. Sin embargo, la eficacia fue más alta con 120 mg de BCD-085 (grupo 1): el 100% de los pacientes lograron un PASI 75.

- Una comparación en la subpoblación de pacientes menos sensibles a la terapia (grupos 3 y 4) también mostró la ausencia de diferencias significativas. El grupo 3 mostró una respuesta más baja porque incluía a los pacientes más graves, que no tenían la respuesta mínima (PASI 50) en el momento de la inclusión en la fase de extensión y no lograron un PASI 100 después de 12 semanas del estudio de extensión. Sin embargo, el 95,24% de los pacientes de este grupo lograron un PASI 75, lo que confirma la alta eficacia del tratamiento incluso en pacientes con respuesta lenta.

- Evaluación de la pérdida de respuesta después de un año de tratamiento

- Se sabe que el tratamiento biológico de la psoriasis con inhibidores de TNF-alfa se asocia con una pérdida de respuesta a lo largo del tiempo. Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales contra la interleucina-17 tienen un alto nivel de eficacia durante mucho tiempo. Para confirmar este hecho, se evaluó una pérdida de respuesta en los pacientes que recibieron BCD-085 durante un año. Se comparó una proporción de pacientes con una pérdida de PASI 75/90/100 después de 1 año de tratamiento con el PASI 75/90/100 en la semana 12 del estudio BCD-085-2 entre los pacientes que recibían BCD-085 en ambos estudios ($n = 77$). Esta población no incluía pacientes que recibían placebo durante el estudio BCD-085-2.

- Tabla 17: Proporción de pacientes con una pérdida de respuesta PASI 75/90/100 después de un año de tratamiento (estudio BCD-085-2ext)

Grupos	Proporción de pacientes con una pérdida de respuesta en la semana 38 (52 semanas de tratamiento)
--------	--

	Número absoluto	%
PASI 75		
n = 77	2	2,60
Grupo 2, n = 33	1	3,03
Grupo 3, n = 13	1	7,69
Grupo 4, n = 31	0	0
PASI 90		
n = 77	3	3,90
Grupo 2, n = 33	1	3,03
Grupo 3, n = 13	0	0
Grupo 4, n = 31	4	12,90
PASI 100		
n = 77	7	9,09
Grupo 2, n = 33	6	18,18
Grupo 3, n = 13	0	0
Grupo 4, n = 31	1	3,23
En el grupo 1, todos los pacientes recibían placebo durante el período principal.		

- Como se ve en la Tabla 17 anterior, se detectó una pérdida de respuesta en pocos pacientes. Se observaron pacientes que no lograron un PASI 90 principalmente en el grupo 4 (un 12,9% de los pacientes), donde los sujetos estaban recibiendo 80 mg de BCD-085 en régimen Q2W. Se observó una pérdida de PASI 100 principalmente en el grupo 2 (18,18%), donde los pacientes recibían 80 mg de BCD-085 en régimen Q2W/Q4W.

- Solo se registró una pérdida de PASI 75 en 2 pacientes (2,6%) de la población total (n = 77, sin los pacientes que recibían placebo en el estudio principal). Esto muestra que la mayoría de los pacientes mantuvo una respuesta sostenida con el tratamiento con BCD-085 a largo plazo. Los casos de pérdida de PASI 90/100 en los grupos que recibían 80 mg de BCD-085 podrían mostrar que esta dosis no era lo suficientemente efectiva.

- Se estudió el efecto del cambio de un régimen de dosificación más frecuente (Q2W) a uno menos frecuente (Q4W) sobre el mantenimiento de la respuesta clínica. Esto se evaluó utilizando la proporción de pacientes en los grupos 1 y 2 (n = 45) que mantuvieron PASI 100 al final del seguimiento (Tabla 18).

- Tabla 18: Proporción de pacientes que mantuvieron/perdieron PASI 100 después de cambiar de régimen (Q2W/Q4W) (estudio BCD-085-2ext)

Grupo	Proporción de pacientes que mantuvieron el PASI 100		Proporción de pacientes con una pérdida de PASI 100		Valor P ¹
	Número absoluto	%	Número absoluto	%	
n = 45 pacientes de los grupos 1 y 2)	38	84,4	7	15,56	-
Grupo 1, n = 6	6	100	0	0	0,5686
Grupo 2, n = 39	32	82,0	7	17,95	
¹ Prueba exacta de Fisher bilateral.					

- Ningún paciente del grupo 1 (pacientes que recibían 120 mg de BCD-085 en régimen Q2W/Q4W) perdió respuesta PASI 100 al final del estudio de extensión y el 17,95% de los pacientes perdieron la respuesta PASI 100 en el grupo 2 (pacientes que recibían 80 mg de BCD-085 en régimen Q2W/q4). Por lo tanto, el uso de 120 mg de BCD-085 en el régimen Q4W permitió mantener una respuesta elevada al tratamiento en más pacientes que el uso de 80 mg de BCD-085 con la misma frecuencia de dosificación.

- Evaluación de la eficacia de BCD-085 después de seis meses de tratamiento (12 semanas del estudio BCD-085-2ext)

- La Tabla 19 presenta datos sobre la eficacia en la semana 12 del estudio BCD-085-2ext (es decir, después de seis meses de inclusión en el estudio BCD-085-2 anterior y el inicio del tratamiento del estudio) en la población ITT (n = 103). Se realizó una comparación en dos grupos, dependiendo de la dosis de BCD-085 recibida durante las primeras 12 semanas del estudio BCD-085-2ext (80 mg o 120 mg).

- Tabla 19: Proporción de pacientes que lograron un PASI 75 después de seis meses de tratamiento (estudio BCD-085-2ext)

Grupo de tratamiento	Número absoluto	%	Valor P ¹
Proporción de pacientes que lograron un PASI 75 en la semana 12 (después de seis meses de tratamiento)			
Todos los	92	89,32	-

pacientes, n = 103			
Grupo de 80 mg, n = 76	75	98,68	< 0,0001
Grupo de 120 mg, n = 27	17	62,96	
Proporción de pacientes que lograron un PASI 90 en la semana 12 (después de seis meses de tratamiento)			
Todos los pacientes, n = 103	63	61,17	-
Grupo de 80 mg, n = 76	56	73,68	< 0,0001
Grupo de 120 mg, n = 27	7	25,93	
Proporción de pacientes que lograron un PASI 100 en la semana 12 (después de seis meses de tratamiento)			
Todos los pacientes, n = 103	45	43,69	0,0167
Grupo de 80 mg, n = 76	39	51,32	
Grupo de 120 mg, n = 27	6	22,22	
¹ Prueba exacta de Fisher bilateral.			

- El 87,38% logró una puntuación sPGA 0-1 (piel limpia o casi limpia) después de seis meses de tratamiento (Tabla 20).

- Tabla 20: Proporción de pacientes que lograron una puntuación sPGA 0-1 después de seis meses de tratamiento (estudio BCD-085-2ext)

Grupo de tratamiento	número	%	Valor P ¹
Proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación sPGA 0-1 en la semana 12 (luego de 6 meses de tratamiento)			
Todos los pacientes, n=103	90	87.38	-
Grupo de 80 mg, n=76	73	96.05	<0.0001
Grupo de 120 mg, n=27	17	62.96	

- Los datos muestran que la proporción de pacientes con PASI 75/90/100 y puntuación sPGA 0-1 después de 12 semanas en el estudio BCD-085-2ext fue significativamente menor con 120 mg de BCD-085. Estas diferencias se explican por la ausencia de la respuesta más baja (PASI 50) en los pacientes del grupo con 120 mg de BCD-085 en el momento de su inclusión en el estudio BCD-085-2ext, es decir, el estado inicial de los pacientes era

más grave y desarrollaron una respuesta al tratamiento de forma más lenta.

- Evaluación de la eficacia de BCD-085 después de un año de tratamiento

- Al final del estudio de extensión, el 92,23%/59,22% de los pacientes de la población ITT (n = 103) lograron un PASI 90/100 respectivamente (Tabla 21, Figura 13, Figura 14).

- Tabla 21: Proporción de pacientes que lograron un PASI 90 y PASI 100 después de un año de tratamiento (38 semanas del estudio BCD-085-2ext)

Grupo de tratamiento	Cantidad	%	Valor P ¹
Proporción de pacientes que lograron un PASI 90 en la semana 38 (un año de tratamiento)			
Todos los pacientes, n = 103	95	92,23	-
Grupo 1, n = 6	6	100	1,000 ¹
Grupo 2, n = 39	38	97,44	
Grupo 3, n = 21	17	80,95	0,241 ¹
Grupo 4, n = 37	34	91,89	
Proporción de pacientes que lograron un PASI 100 en la semana 38 (un año de tratamiento)			
Todos los pacientes, n = 103	61	59,22	
Grupo 1, n = 6	6	100	0,5686 ¹
Grupo 2, n = 39	32	82,05	
Grupo 3, n = 21	7	33,33	0,6439 ²
Grupo 4, n = 37	16	43,24	
1 - Prueba exacta de Fisher bilateral; 2 Prueba corregida por Yates			

- La respuesta más alta se vio en el grupo 1, donde todos los sujetos lograron un PASI 90/100. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos (grupos 1 y 2, grupos 3 y 4) en ninguno de los parámetros.

- Después de un año de tratamiento, el 95,15% de los pacientes alcanzó una puntuación sPGA 0-1 y el 59,22% de los pacientes alcanzó una puntuación sPGA 0 (piel limpia) (Tabla 22, Figura 15 Figura 16).

- Tabla 22: Proporción de pacientes que lograron una puntuación sPGA 0-1 y una puntuación sPGA 0 (piel limpia) después

de 52 semanas de tratamiento (38 semanas del estudio BCD-085-2ext)

Grupo de tratamiento	Número absoluto	%	Valor P ¹
Proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación sPGA 0-1 en la semana 38 (52 semanas de tratamiento)			
Todos los pacientes, n = 103	98	95,15	-
Grupo 1, n = 6	6	100	1,000
Grupo 2, n = 39	38	97,44	
Grupo 3, n = 21	20	95,24	1,000
Grupo 4, n = 37	34	91,89	
Proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación sPGA 0 en la semana 38 (52 semanas de tratamiento)			
Todos los pacientes, n = 103	61	59,22	-
Grupo 1, n = 6	6	100,00	0,5719
Grupo 2, n = 39	31	79,49	
Grupo 3, n = 21	7	33,33	0,4135
Grupo 4, n = 37	17	45,95	
¹ Prueba exacta de Fisher bilateral.			

- Los mejores resultados para la evaluación del sPGA se observaron en los pacientes que recibieron 120 mg de BCD-085 en régimen Q2W/Q4W.

- Seguridad

- El análisis de seguridad incluyó los datos de todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de BCD-085 (n = 103, Tabla 23).

- Independientemente de la dosis y el régimen de dosificación, BCD-085 mostró un perfil de seguridad favorable, que no difirió entre los grupos.

- Durante el período estudiado, se registró al menos un EA/EAG en el 36,89% de los pacientes (38 de 103): el 33,33% de los pacientes del grupo 1 (2 de 6), el 35,90% de los pacientes del grupo 2 (14 de 39), el 38,10% de los pacientes del grupo 3 (8 de 21) y el 37,84% de los pacientes del grupo 4 (14 de 37) (p = 1,0000, prueba exacta de Fisher).

- Tabla 23: Resumen de los datos de seguridad (estudio BCD-085-2ext)

	Todos los pacientes		Grupo							
			1 (n=6)		2 (n=39)		3 (n=21)		4 (n=37)	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Cualquier EA/EAG	38	36.89	2	33.33	14	35.90	8	38.10	14	37.84
Valor P ¹			1.0000							
Tratamiento relacionado con un EA/EAG	6	5.83	0	0	4	10.26	1	4.76	1	2.70
Valor P ¹			0.6542							
Cualquier EAG	1	0.97	0	0	1	2.56	0	0	0	0
Valor P ¹			1.0000							
Tratamiento relacionado con unEAG	Ninguno									
EA, Grado3/4	5	4.85	1	16.67	2	5.13	0	0	2	5.41
Valor P ¹			0.3528							
Tratamiento relacionado con unEA, Grado3/4	5	4.85	1	16.67	2	5.13	0	0	2	5.41
Valor P ¹			1.0000							
Reacciones locales	Ninguno									
Cese del tratamiento debido a un EA/EAG										
Nota: ¹ 2 pruebas exactas deFisher.										

- Se registraron EA/EAG relacionados con el tratamiento del estudio en el 5,83% de los pacientes (6/103): cuatro pacientes del grupo 2 (10,26%), un paciente del grupo 3 (4,76%) y un paciente del grupo 4 (2,70%) (p = 0,6542, prueba exacta de Fisher bilateral).

- Durante el estudio, se registraron dos EAG no relacionados con el tratamiento del estudio en un paciente del grupo 2 (2,56%): pielonefritis obstructiva del lado izquierdo (enfermedad de cálculos renales) y pancreatitis aguda. En ambos casos, la hospitalización fue un criterio de gravedad.

- Se registraron eventos adversos de grado 3/4 no relacionados con el tratamiento del estudio en el 4,85% de los pacientes (5/103): un paciente del grupo 1, dos pacientes de los grupos 2 y 4, y ningún paciente del grupo 3.

- Los eventos adversos más comunes fueron las linfocitosis, aumento de las pruebas de función hepática, aumento de la

bilirrubina indirecta y aumento de la presión arterial (Tabla 24).

- Los EA fueron en su mayoría leves o moderados (grado 1/2, CTCAE 4.03).

- Tabla 24: Los EA más frecuentes (más de 1 caso por grupo) (estudio BCD-085-2ext)

Desviación	Grupo 1 (n = 6)		Grupo 2 (n = 39)		Grupo3 (n = 21)		Grupo 4 (n = 37)		Valor P ¹
	n	%	n	%	n	%	N	%	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático									
Linfocitosis (Grado 2)	0	0.00	2	5.13	0	0.00	1	2.70	0.8287
Trastornos hepatobiliares									
ALT aumentada (total)	0	0.00	0	0.00	0	0.00	5	13.51	0.0434
Grado 1	0	0.00	0	0.00	0	0.00	4	10.81	0.1018
Grado 2	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	2.70	0.6214
AST aumentada (Grado 1)	0	0.00	0	0.00	2	9.52	1	2.70	0.2127
GGT aumentada (total)	0	0.00	4	10.26	1	4.76	2	5.41	0.7992
Grado 1	0	0.00	1	2.56	0	0.00	1	2.70	1.0000
Grado 2	0	0.00	2	5.13	1	4.76	1	2.70	1.0000
Grado 3	0	0.00	1	2.56	0	0.00	0	0.00	1.0000
Bilirrubina indirecta aumentada (Grado 2)	0	0.00	2	5.13	0	0.00	0	0.00	0.4215
Trastornos cardíacos y vasculares									
BP aumentada (total)	0	0.00	0	0.00	2	9.52	3	8.11	0.1613
Grado 2	0	0.00	0	0.00	2	9.52	1	2.70	0.2127
Grado 3	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	5.41	0.2804
Nota: ¹ prueba exacta de Fisher.									

- Se registraron eventos adversos de grado 3, excepto dos casos de aumento de la presión arterial (grupo 4: 5,41%) como eventos únicos: aumento de la presión arterial diastólica en un paciente del grupo 2 (2,56%), aumento de GGT en un paciente del grupo 2 (2,56%); osteoartritis deformante de la rodilla derecha y gonartrosis bilateral (artropatía psoriásica, síndrome de dolor) en un paciente del grupo 1 (16,67%).

- No se registraron casos de interrupción del tratamiento debido a EA o EAG.

- No se registraron reacciones locales relacionadas con la administración del principio activo del estudio.

- Durante el período de estudio, no hubo casos de enfermedad inflamatoria intestinal ni candidiasis con el uso de BCD-085 a largo plazo. Para evaluar el riesgo de aumentar la tasa de EA

durante el uso de BCD-085 a largo plazo, se evaluó la tasa de incidencia de EA ajustada a la exposición (EAIR) durante el estudio BCD-085-2ext (42 semanas) y se comparó con la que había durante el estudio BCD-085-2 (14 semanas). Se consideraron los datos de los pacientes que recibían 80 mg y 120 mg de BCD-085 (Tabla 25).

- Tabla 25: Tasa de incidencia de EA ajustada a la exposición en el estudio BCD-085-2ext versus el BCD-085-2 (estudio BCD-085-2ext)

Dosis, mg	80		120		80		120	
Parámetro	Número de casos durante el período estudiado, n	EAIR	Número de casos durante el período estudiado, n	EAIR	Número de casos durante el período estudiado, n	EAIR	Número de casos durante el período estudiado, n	EAIR
EA/EAG	11	1.2571	7	0.8571	28	0.4211	10	0.4233
EA/EAG relacionado	3	0.3429	2	0.2449	4	0.0602	1	0.0423
EA Grado 3-4	1	0.1143	1	0.1224	2	0.0301	2	0.0847
EA Grado 3-4 relacionado con el tratamiento del estudio	1	0.1143	0	0.0000	0	0.0000	0	0

- La tasa de EA/EAG ajustada a la exposición fue de 1,2571 y 0,8571 EA por 1 paciente-año para 80 mg y 120 mg de BCD-085, respectivamente, durante el estudio BCD-085-2 y de 0,4211 y 0,4233 EA por 1 paciente-año para 80 mg y 120 mg de BCD-085, respectivamente, durante el estudio BCD-085-2ext. Por lo tanto, la tasa de ocurrencia de AE/EAG no aumentó durante el estudio de extensión. Los resultados justifican la posibilidad de uso a largo plazo de 80 mg y 120 mg de BCD-085 sin riesgos de aumentar la tasa de efectos adversos.

- Inmunogenicidad

- El análisis de inmunogenicidad incluyó datos de 101 pacientes, que recibieron al menos una dosis de BCD-085 a partir de la semana 0 del presente estudio y no les faltaba ni se había perdido ni arruinado ninguna de las muestras tomadas en ninguno

de los días de la semana 42 del estudio BCD-085-2ext.

- El análisis de inmunogenicidad no reveló anticuerpos de unión después de 42 semanas del estudio BCD-085-2ext (es decir, 56 semanas después del comienzo del estudio BCD-085-2).

- Conclusión

- Se demostró una alta eficacia del BCD-085 durante el uso a largo plazo: El 98,06% de los pacientes lograron una mejoría clínica significativa en la evolución de la psoriasis, independientemente de la dosis y el régimen de dosificación de BCD-085.

- La mayor eficacia se registró en pacientes que estaban recibiendo 120 mg de BCD-085 en régimen Q2W/Q4W: al final del estudio BCD-085-2ext, el 100% de estos pacientes alcanzaron un PASI 100 y una puntuación SPGA 0-1.

- En la población de pacientes que recibieron BCD-085 por 1 año (durante el estudio anterior BCD-085-2 y el estudio actual BCD-085-2ext), solo se perdió PASI 75 en el 2,6% de los sujetos. Los casos de pérdida de PASI 90/100 se vieron con mayor frecuencia en los grupos que recibían 80 mg de BCD-085, mostrando así que esta dosis no era lo suficientemente eficaz.

- Entre los pacientes que cambiaron el uso de BCD-085 de Q2W a Q4W (régimen Q2W/Q4W), el mejor resultado se vio para 120 mg de BCD-085, ninguno de los sujetos perdió respuesta PASI 100.

- Por lo tanto, el análisis general demostró una alta eficacia del uso a largo plazo de BCD-085 en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que no respondieron a la terapia estándar anterior. Se demostró que el BCD-085 se puede usar con menor frecuencia (una vez al mes) después de seis meses de tratamiento si se administra en la dosis de 120 mg.

- Ejemplo 6. Uso de Netakimab en regímenes estándar y de baja frecuencia en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (estudio BCD-085-7)

- Diseño del estudio

- BCD-085-7 es un estudio de fase III multicéntrico, con enmascaramiento doble, controlado con placebo en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. El objetivo del estudio es evaluar la eficacia y la seguridad del BCD-085 administrado una vez cada cuatro semanas (régimen Q4W) en comparación con el BCD-085 administrado una vez cada dos semanas (régimen Q2W).

- El estudio BCD-085-7 utiliza la formulación de 60 mg /

1 ml para el BCD-085 en jeringas prellenadas. La vía de administración es inyecciones SC con dos jeringas precargadas (dos inyecciones SC, administradas en 15 minutos). El estudio está en curso y tiene los resultados de las primeras 12 semanas.

- Población de pacientes y diseño del estudio

- El estudio incluye a 213 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave ($\text{PASI} \geq 10$, $\text{BSA} \geq 10$ y $\text{sPGA} \geq 3$) de 18 años de edad o más, que cumplieron con otros criterios de elegibilidad. El estudio no incluye pacientes tratados previamente con anticuerpos monoclonales dirigidos contra IL17 (o receptores de IL17) ni pacientes tratados previamente con dos o más medicamentos que contenían anticuerpos monoclonales o sus fragmentos. Después del examen de cribado, a los pacientes se los aleatorizó en una proporción de 2:2:1 en tres grupos: 1) grupo BCD-085 Q2W, 2) grupo BCD-085 Q4W y 3) grupo placebo. Los pacientes recibieron BCD-085/placebo de forma enmascarada durante 12 semanas. El grupo 1 recibió 120 mg de BCD-085 en las semanas 0, 1, 2, luego en las semanas 4, 6, 8, 10. El grupo 2 recibió 120 mg de BCD-085 en las semanas 0, 1, 2, luego en las semanas 6, 10 (para lograr el enmascaramiento, los pacientes recibieron placebo en las semanas 4 y 8). Los pacientes del grupo 3 recibieron placebo en las semanas 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10. En la semana 12, el criterio principal de valoración se evaluó con un PASI 75, y los tratamientos se desenmascararon.

- A partir de la semana 14, todos los pacientes del grupo 1 y 2 recibirán BCD-085 en régimen Q4W hasta la semana 50. Todos los pacientes del grupo 3 (placebo) recibirán BCD-085 en las semanas 12, 13, 14 y luego cada 4 semanas a partir de la semana 14 a la semana 50. A partir de la semana 54, solo los pacientes que respondieron (quienes lograron un PASI75 y superior en la semana 52) continuarán el período de estudio de extensión en el régimen Q4W a partir de la semana 54. Los pacientes de los grupos 1 y 2 recibirán BCD-085 hasta la semana 154 y los pacientes del grupo 3 recibirán BCD-085 hasta la semana 166. El período de seguimiento para todos los pacientes es de 4 semanas (Figura 17).

- El criterio principal de valoración es la proporción de pacientes en cada grupo de estudio que lograron un PASI 75 en la semana 12 del estudio. Los criterios de valoración secundarios incluyen la evaluación de sPGA 0-1, PASI 90 y PASI 100, la mejora porcentual de las puntuaciones PASI y NAPSI, el cambio en la evaluación de prurito usando la escala VAS (mm), la evaluación

de la calidad de vida dermatológica (DLQI). El estudio BCD-085-7 incluye la evaluación de la artritis psoriásica (PsA) mediante la evaluación de la respuesta ACR20/50/70 (entre los pacientes con PsA activa al inicio del estudio). Los criterios de valoración de la eficacia se evalúan en las semanas 0, 8, 12, 24, 42 y 52 del estudio durante el período principal y en las semanas 62, 74, 86, 98, 110, 122, 134, 146 y 154 del tratamiento con BCD-085 en el período abierto. Los criterios de valoración de la seguridad incluyen las tasas de eventos adversos (EA), EAG, EA de grado 3-4 según CTCAE 4.03, tasas de interrupción temprana del estudio debido a EA. Los parámetros de inmunogenicidad incluyen la incidencia de anticuerpos de unión y neutralizantes del BCD-085 en las semanas 0, 12, 24 y 54 del estudio en el período principal y en las semanas 86, 98, 110, 134, 154 de tratamiento con BCD-085 en el período abierto.

- El estudio BCD-085-7 se basó en la prueba de hipótesis secuenciales:

- EL BCD-085 en cualquiera de los regímenes tiene una eficacia superior a la del placebo; margen (δ) 0 (0%), error tipo I 0,025, error tipo II 80%;

- El BCD-085 en el régimen Q4W tiene una eficacia no inferior en comparación con el régimen Q2W; margen (δ) -0,2038 (-20,38%), error tipo I 0,05 (nivel de significancia bilateral), error tipo II 80%.

- Verificación de la hipótesis de superioridad

- La hipótesis estadística que indica que la eficacia del BCD-085 es superior a la del placebo se verificó secuencialmente comparando el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia en la proporción de pacientes con PASI 75 en la semana 12 en los grupos BCD-085 Q2W y placebo, luego, en el grupo BCD-085 Q4W y el grupo placebo, con el margen de superioridad previamente especificado (δ , 0%).

- Resultados

- La eficacia se evaluó en dos poblaciones de pacientes: la población ITT usando el método NRI ($n = 213$) y la población PP ($n = 210$). Dos pacientes interrumpieron el estudio en forma temprana debido al retiro del IC y un paciente perdió el seguimiento antes de la semana 12.

- Las características demográficas e iniciales no diferían entre los grupos (Tabla 26, Tabla 27).

• Tabla 26. Características demográficas e iniciales de los pacientes (estudio BCD-085-7)

Parámetro	BCD-085 Q2W (n = 85)	BCD-085 Q4W (n = 84)	Placebo (n = 44)	Valor p
Edad (años), mediana [IQR]	42 [35 - 49]	41,5 [32 - 53]	39 [33 - 53]	0,93 44 ¹
Masa corporal (kg), mediana [IQR]	87,3 [75 - 96,1]	89,5 [78 - 98]	83,5 [70 - 95]	0,30 78 ¹
Altura (sm), mediana [IQR]	178 [170 - 184]	176 [168 - 182]	175,5 [168 - 180]	0,61 10 ²
IMC (kg/m ²), mediana [IQR]	27,9 [24,5 - 31,5]	28,5 [25,5 - 32,5]	27,1 [24,2 - 30,0]	0,39 58 ¹
Pacientes femeninos (%)	22 (22,58)	26 (30,95)	9 (20,45)	0,43 19 ³
Pacientes masculinos (%)	63 (74,12)	58 (69,05)	35 (79,55)	
Mujeres en edad reproductiva (%)	13 (59,09)	18 (69,23)	4 (44,44)	0,41 14 ⁴
Duración de la enfermedad (meses), mediana [IQR]	120 [36 - 204]	111 [36 - 183]	100 [34 - 193]	0,87 27 ¹
BSA, %	20 [13 - 42]	22 [14,5 - 43]	22,5 [13 - 44]	0,91 36 ¹
Puntuación PASI	18,4 [14,2 - 27]	17,9 [15,1 - 28,6]	19,7 [16,3 - 29,4]	0,34 69 ¹
Puntuación NAPSI	7 [0 - 29]	14 [2 - 28]	14 [0 - 37]	0,50 01 ¹
Puntuación sPGA	3 [3 - 4]	4 [3 - 4]	4 [3 - 4]	0,12 10 ¹
Evaluación del prurito usando la escala VAS, mm	47 [27 - 67]	48 [27 - 71]	45,5 [23 - 70]	0,96 1 ¹
Inventario de depresión de Beck, puntuación	6 [2 - 9]	6 [2 - 11]	6,5 [2 - 10]	0,73 88 ¹
Puntuación DLQI	13 [10 - 20]	13 [9 - 18]	15 [9 - 20]	0,74 50 ²

Artritis psoriásica en anamnesis, n (%)	6 (7,06)	10 (11,9)	2 (4,55)	0,34 78 ⁴
Artritis psoriásica en la visita de cribado, n (%)	6 (7,06)	7 (8,33)	2 (4,55)	0,78 83 ⁴
¹ - Prueba de Kruskal-Wallis, ² - Análisis de varianza, ³ - Prueba χ^2 de Pierson corregida por Yates, ⁴ - Prueba exacta de Fisher				

• Tabla 27. Tratamiento previo de la psoriasis (estudio BCD-085-7)

Tipo de tratamiento previo	BCD-085 Q2W		BCD-085 Q4W		Placebo		Valor P
	(n=85)		(n=84)		(n=44)		
	N	%	n	%		%	
Anticuerpos monoclonales e inhibidores de la quinasas Janus	5	5,88	6	7,14	2	,27	0,6389 ²
• Adalimumab	3	,53	2	,38	2	,27	1,0000 ²
• Infliximab	0	,00	1	,19	1	,00	0,6009 ²
• Ustekinumab	0	,00	2	,38	2	,00	0,1963 ²
• Guselkumab	1	,18	0	,00	0	,00	1,0000 ²
• Tofacitinib	1	,18	1	,19	1	,00	1,0000 ²
GCS	3	7,06	2	8,10	6	6,36	0,2802 ¹
• Uso sistémico	0	1,76	8	,52	9	1,36	0,8820 ²
• Uso tópico	5	7,65	2	6,19	2	7,27	0,3149 ¹
Otros tratamientos sistémicos	2	5,88	9	4,52	3	7,73	0,0447 ¹
• Metotrexato	7	0,00	4	8,57	2	3,18	0,0212 ¹

• Ciclosporina A	4	4	3	3	2	0,
	,71		,57		,27	9032 ²
• Apremilast	1	1	0	0	0	1,
	,18		,00		,00	0000 ²
• Acitretina	1	1	3	3	0	0,
	,18		,57		,00	4366 ²
Fototerapia	4	5	5	5	6	0,
	7	5,29	0	9,52	0	8,18
						3677 ¹
Nota: ¹ Prueba χ^2 de Pierson corregida por Yates; ² Prueba exacta de Fisher bilateral.						

- Resultados de eficacia (las primeras 12 semanas)
- La diferencia en las tasas de respuesta PASI 75 en la semana 12 fue del 77,65% (BCD-085 Q2W y placebo) con un IC del 95% [67,07%; 88,23%] ($P < 0,0001$, prueba exacta de Fisher) y 83,33% (BCD-085 Q4W y placebo) con un IC del 95% [73,63%; 93.03%] ($P < 0.0001$, prueba exacta de Fisher). Los resultados muestran que los límites inferiores del IC del 95% para los grupos BCD-085 Q4W y BCD-085 Q2W (73,63% y 67,07%, respectivamente) exceden el margen de superioridad (0%). Por lo tanto, ambos regímenes de BCD-085 en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave tuvieron una eficacia superior a la del placebo.
- De acuerdo con los métodos estadísticos utilizados para evaluar la eficacia, para probar la hipótesis del estudio de la eficacia no inferior del BCD-085 una vez cada cuatro semanas versus el BCD-085 una vez cada dos semanas se comparó el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia en las proporciones de pacientes con PASI 75 en la semana 12 entre BCD-085 Q4W y BCD-085 Q2W con el margen de no inferioridad (δ) previamente especificado igual a -20,38%.
- La diferencia en la proporción de pacientes con PASI 75 en la semana 12 entre los grupos BCD-085 Q4W y BCD-085 Q2W fue del 5,68% con un IC del 95% [-7,41%; 18,78%] ($P = 0,4603$, Prueba χ^2 de Pierson corregida por Yates). El límite inferior del IC del 95% (-7,41%) está dentro del margen preespecificado del 20,38%. Esto muestra que la eficacia del BCD-085 cada cuatro semanas no fue inferior a la del BCD-085 cada dos semanas (Tabla 28).
- Tabla 28. Evaluación del criterio principal de valoración (PASI 75 en la semana 12) con IC del 95% (población ITT, n = 213) (estudio BCD-085-7)

Grupo	PASI75 en la semana 12, n=213		Valor P	95% CI (%)
	N	%		
BCD-085 Q2W (85)	66	77.65	0.4603 ¹	-7.41; 18.78] ¹
BCD-085 Q4W (84)	70	83.33		
Placebo (44)	0	0	<0.0001 ²	67.07; 88.23] ²
			<0.0001 ³	73.63; 93.03] ³
Q4W (Prueba de chi-cuadrado de Pearson con corrección de Yates), ² BCD-085 Q2W vs Placebo (prueba exacta de Fisher), ³ BCD-085 Q4W vs Placebo (prueba exacta de Fisher)				

- La comparación de los criterios de valoración secundarios de la eficacia (proporción de pacientes que lograron un PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA 0-1, cambio relativo en la puntuación PASI, cambio en la gravedad del prurito según la escala VAS, cambio en la puntuación NAPSI, cambio en la calidad de vida de acuerdo con DLQI, ACR 20/50/70 en pacientes con artritis psoriásica) confirmó los resultados obtenidos después de evaluar el criterio principal de valoración (Tabla 29, Figura 18, Figura 19, Figura 20, Figura 21, Figura 22, Figura 23).

- Tabla 29. Eficacia del BCD-085 en el estudio BCD-085-7 en las semanas 8 y 12 (población ITT, n = 213)

Criterio de valoración	Grupo	Semana 8		Semana 12	
PASI75	BCD-085 Q2W (85)	50	58.82	66	77.65
	BCD-085 Q4W (84)	50	59.52	70	83.33
	Placebo (44)	0	0	0	0
	Valor P	1.0000 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³		0.4603 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³	
PASI90	BCD-085 Q2W (85)	31	36.47	47	55.29
	BCD-085 Q4W (84)	33	39.29	47	55.95
	Placebo (44)	0	0	0	0
	Valor P	0.8269 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³		1.0000 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³	
PASI100	BCD-085 Q2W (85)	16	18.82	25	29.41
	BCD-085 Q4W (84)	16	19.05	28	33.33
	Placebo (44)	0	0	0	0
	Valor P	1.0000 ¹ 0.0012 ² 0.0012 ³		0.7013 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³	
SPGA 0-1	BCD-085 Q2W (85)	48	56.47	69	81.18
	BCD-085 Q4W (84)	51	60.71	67	79.76
	Placebo (44)	1	2.27	1	2.27
	Valor P	0.6864 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³		0.9698 ¹ <0.0001 ² <0.0001 ³	
¹ BCD-085 Q2W vs BCD-085 Q4W (Prueba de chi-cuadrado de Pearson con corrección de Yates), ² BCD-085 Q2W vs Placebo (prueba exacta de Fisher), ³ BCD-085 Q4W vs Placebo (prueba exacta de Fisher)					

- Resultados de seguridad (las primeras 12 semanas)
- El uso de BCD-085 durante las 12 semanas del estudio se caracterizó por una buena tolerabilidad y mostró un perfil de seguridad favorable (Tabla 30). Durante el estudio, no hubo casos de retiro temprano debido a razones de seguridad. Se detectó reacción local en un paciente (2,27%) en el grupo placebo (enrojecimiento en el sitio de inyección). No hubo casos de toxicidad inesperada.
- Se registró un EAG (neumonía) relacionada con la terapia, de grado 3 según CTCAE 4.03, en el grupo BCD-085 Q4W. Se observó neutropenia de grado 3 en un paciente del grupo BCD-085 Q2W y se observó un nivel elevado de creatinina en un paciente del grupo placebo. Otros EA fueron leves o moderados. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la

frecuencia de registro de EA (Tabla 31).

- Tabla 30. Evaluación de los resultados de seguridad después de 12 semanas de tratamiento (estudio BCD-085-7)

Parámetro	BCD-085 Q2W (n=85)		BCD-085 Q4W (n=84)		Placebo (n=44)		Valor P
	N	%	n	%	n	%	
Porción de pacientes que desarrollan EA	15	17,65	14	16,67	8	18,18	0,9735 ¹
Porción de pacientes que desarrollan EAG	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60092 ²
Porción de pacientes que desarrollan EA de grado 3-4	1	1,18	1	1,19	1	2,27	1,0000 ²
Porción de pacientes que desarrollan reacciones en el lugar de la inyección	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,2066 ²
Porción de pacientes que abandonaron el estudio debido a un EA/EAG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1,0000 ²
¹ - Prueba de Pearson corregida por χ^2 Yates, ² - Prueba exacta de Fisher							

- Tabla 31. Perfil de seguridad después de 12 semanas de tratamiento (estudio BCD-085-7)

Evento adverso	BCD-085 Q2W (n=85)		BCD-085 Q4W (n=84)		Placebo (n=44)		Valor P
	%	%	N	%	N	%	
Enfermedades cardiovasculares							
Aumento de la presión arterial (gr 2)	0	0,00 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,60 ¹
Aumento de la presión arterial sistólica (gr 2)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Aumento de la presión arterial diastólica (gr 2)	0	0,00 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,60 ¹
Señales de isquemia miocárdica focal en un ECG (gr 1)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Enfermedades infecciosas							
Infección del tracto respiratorio superior (gr 2)	0	0,00 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,21 ¹
Infección del tracto respiratorio superior (gr 2)	0	0,00 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,21 ¹
Tonsilitis folicular (gr 2)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Neumonía (gr 3)	0	0,00 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,60 ¹
Infección del tracto urinario (gr 2)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo							
Eritema (gr 1)	0	0,00 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,21 ¹
Eczema (gr 2)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Reacciones generales y reacciones a la inyección							
Reacción relacionada con la inyección: mareos (gr 1)	1	1,18 %	1	1,19 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Dolor abdominal (2 gr)	0	0,00 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,60 ¹
Desviaciones del laboratorio							
Hiperhemoglobinemia (gr 2)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Trombocitopenia (gr 1)	0	0,00 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,60 ¹
Leucopenia (total)	1	1,18 %	2	2,38 %	0	0,00 %	0,61 ¹
• 1 gr	0	0,00 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,60 ¹

Evento adverso	BCD-085 Q2W (n=85)		BCD-085 Q4W (n=84)		Placebo (n=44)		Valor P
	N	%	N	%	N	%	
• gr 2	1	1,18 %	1	1,19 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Neutropenia (total)	3	3,53 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,54 ¹
• gr 2	2	2,35 %	1	1,19 %	0	0,00 %	0,80 ¹
• gr 3	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Linfocitosis (gr 2)	1	1,18 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,68 ¹
Hiperbilirrubinemia (gr 2)	4	4,71 %	2	2,38 %	1	2,27 %	0,70 ¹
Aumento de la actividad de AST (gr 2)	1	1,18 %	1	1,19 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Aumento de la actividad de ALT (gr 2)	1	1,18 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Hipercolesterolemia (gr 2)	1	1,18 %	1	1,19 %	0	0,00 %	1,00 ¹
Hiperglicemia (gr 2)	0	0,00 %	3	3,57 %	0	0,00 %	0,17 ¹
Aumento de creatinina en suero (gr 3)	0	0,00 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,21 ¹
Proteinuria (total)	1	1,18 %	0	0,00 %	2	4,55 %	0,11 ¹
• gr 1	1	1,18 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,68 ¹
• gr 2	0	0,00 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,21 ¹
Lesiones							
Quemadura térmica (gr 1)	0	0,00 %	0	0,00 %	1	2,27 %	0,21 ¹

¹ - Prueba exacta de Fisher

- Resultados de inmunogenicidad (las primeras 12 semanas)
- El análisis de inmunogenicidad incluyó datos de 209 pacientes que recibieron al menos una dosis del principio activo del estudio y proporcionaron al menos dos muestras de sangre para pruebas, una de las cuales se tomó antes de la primera dosis el día 1, semana 0 (85 pacientes del grupo BCD-085 Q2W, 81 pacientes del grupo BCD-085 Q4W y 43 pacientes del grupo placebo, n = 209). Se extrajeron muestras de sangre en la semana 0 antes de la inyección y en la semana 12.
- Tabla 32. Evaluación de la inmunogenicidad después de 12 semanas de tratamiento (estudio BCD-085-7)

	BCD-085 Q2W		BCD-085 Q4W		Placebo		Valor P ¹
	(n=85)		(n=81)		(n=43)		
	N	%	n	%	N	%	
Proporción de pacientes con BAb	1	1,18	0	0	0	0	1,000
Proporción de pacientes con NAb	no identificado						

¹ Prueba exacta de Fisher

- La evaluación de la inmunogenicidad mostró la presencia de anticuerpos de unión en un paciente del grupo BCD-085 Q2W después de 12 semanas de tratamiento. No se detectó actividad neutralizante (Tabla 32).

- Conclusión

El 83,3% y el 77,7% de los pacientes de los grupos BCD-085-Q4W, BCD-085-Q2W lograron un PASI 75 en la semana 12 ($p = 0,46$ para BCD-085-Q4W versus BCD-085-Q2W) en comparación con el 0% en el grupo placebo ($p < 0,0001$), se alcanzó un sPGA (0-1) en el 79,8%, 81,2% y 2,27% de los pacientes de los grupos BCD-085-Q4W, BCD-085-Q2W y placebo, respectivamente. Se registraron eventos adversos (EA) en: el 17,7%, 16,7% y 18,2% de los pacientes de los grupos BCD-085-Q4W, BCD-085-Q2W y placebo ($p = 1,0$), respectivamente. Se registró un EAG (neumonía) de grado 3 (CTCAE 4.03) relacionado con el tratamiento en el grupo BCD-085-Q4W. Se observó neutropenia de grado 3 en un paciente del grupo BCD-085-Q2W, se observó un aumento de creatinina en un paciente en el grupo placebo. Los otros eventos adversos fueron leves o moderados (las anomalías de laboratorio fueron los más frecuentes), no hubo reacciones locales en los grupos BCD-085. Se encontraron anticuerpos anti-principio activo de unión en un paciente (1,18%, grupo BCD-085-Q2W). No se detectaron anticuerpos neutralizantes.

- Ejemplo 7. Eficacia del Netakimab en regímenes estándar y de baja frecuencia en el tratamiento de la artritis psoriásica (PsA), subestudio de prueba de concepto (BCD-085-7)

- Diseño del estudio

- En el estudio BCD-085-7 descrito en el Ejemplo 6, se evaluó la eficacia del Netakimab versus el placebo en la población limitada de pacientes que tenían artritis psoriásica inicial. El criterio de valoración para la evaluación de la artritis psoriásica durante este período fue la proporción de pacientes (con pacientes con

artritis psoriásica) que alcanzaron ACR 20/50/70 en la semana 12. El parámetro se evaluó estimando el número de articulaciones inflamadas/sensibles 66/68, la actividad funcional (HAQ-DI, evaluada por el paciente), la actividad de la enfermedad (evaluada por el médico y por el paciente), la evaluación del dolor del paciente (escala VAS), y marcadores de inflamación (CRP y ESR).

- Resultados

- La población para la evaluación de la artritis psoriásica incluyó 15 pacientes (6 en el grupo BCD085 Q2W, 7 en el grupo BCD085 Q4W y 2 en el grupo placebo). Un paciente (grupo BCD085 Q4W) incluido en esta población (ID aleat. 10-131) fue retirado en la visita 7 (semana 10), es decir, antes de la evaluación en la visita 8 (semana 12). Se consideró que este paciente no respondía.

- Tabla 33. Proporción de pacientes que alcanzaron ACR 20 (entre los pacientes con artritis psoriásica, n = 15)

Grupo de tratamiento	Proporción de pacientes que alcanzaron ACR 20 en la visita 8 (semana 12), n = 15		Valor P
	Número absoluto	%	
Grupo BCD085 Q2W, n = 6	5	83,33	1,000 ¹
Grupo BCD085 Q4W, n = 7	6	85,71	
Grupo placebo, n = 2	0	0	0,1071 ² 0,0833 ³
¹ Comparación de BCD085 Q2W versus BCD085 Q4W (prueba exacta de Fisher), ² Comparación de BCD085 Q2W versus placebo (prueba exacta de Fisher), ³ Comparación de BCD085 Q4W versus placebo (prueba exacta de Fisher)			

- Tabla 34. Proporción de pacientes que alcanzaron ACR 50 (entre los pacientes con artritis psoriásica, n = 15)

Grupo de tratamiento	Proporción de pacientes que alcanzaron ACR 50 en la visita 8 (semana 12), n = 15		Valor P
	Número absoluto	%	
Grupo BCD085 Q2W, n = 6	3	50	0,5921 ¹
Grupo BCD085 Q4W, n = 7	2	28,57	

Grupo placebo, n = 2	0	0	0,4643 ² 1,000 ³
¹ Comparación de BCD085 Q2W versus BCD085 Q4W (prueba exacta de Fisher), ² Comparación de BCD085 Q2W versus placebo (prueba exacta de Fisher), ³ Comparación de BCD085 Q4W versus placebo (prueba exacta de Fisher)			

• Tabla 35. Proporción de pacientes que alcanzaron ACR 70 (entre los pacientes con artritis psoriásica, n = 15)

Grupo de tratamiento	Proporción de pacientes que alcanzaron ACR 70 en la visita 8 (semana 12), n = 15		Valor P
	Número absoluto	%	
Grupo BCD085 Q2W, n = 6	1	16,67	1,00 ⁰¹
Grupo BCD085 Q4W, n = 7	1	14,29	
Grupo placebo, n = 2	0	0	1,00 ⁰²
			1,00 ⁰³
¹ Comparación de BCD085 Q2W versus BCD085 Q4W (prueba exacta de Fisher), ² Comparación de BCD085 Q2W versus placebo (prueba exacta de Fisher), ³ Comparación de BCD085 Q4W versus placebo (prueba exacta de Fisher)			

- Conclusión
- El análisis en pacientes con artritis psoriásica (n = 15) mostró que el 83,33%, 85,71% y 0% de los pacientes del grupo BCD085 Q2W, el grupo BCD085 Q4W y el grupo placebo, respectivamente, lograron ACR 20 en la semana 12 (Tabla 33, Figura 23). El 50%, 28,57% y 0% de los pacientes del grupo BCD085 Q2W, el grupo BCD085 Q4W y el grupo placebo, respectivamente, lograron ACR 50 (Tabla 34, Figura 23). El 16,67%, 14,29% y 0% de los pacientes del grupo BCD085 Q2W, el grupo BCD085 Q4W y el grupo placebo, respectivamente, lograron ACR 70 (Tabla 35, Figura 23). La evaluación en la semana 12 no mostró diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros. Esto se puede deber al bajo número de pacientes o a una evaluación demasiado temprana. Sin embargo, la respuesta ACR 20 en casi todos los pacientes con artritis psoriásica que recibieron BCD085 muestra una dinámica positiva pronunciada.
- Ejemplo 8. Uso de Netakimab a diferentes dosis para tratar

la espondilitis anquilosante (AS), estudio de prueba de concepto (BCD-085-3)

- Diseño del estudio

- BCD-085-3 (NCT02763111) fue un estudio de fase II aleatorizado, multicéntrico, con enmascaramiento doble en pacientes con espondilitis anquilosante activa. El objetivo principal era establecer la dosis terapéuticamente eficaz y segura de BCD-085 a administrar como inyecciones múltiples en pacientes con espondilitis anquilosante activa.

- Población de pacientes y diseño del estudio

- El estudio incluyó a 88 pacientes con espondilitis anquilosante activa de 18 a 65 años de edad inclusive, que tenían AS establecida (criterios modificados de Nueva York, 1984), puntuación BASDAI de 4 o más, con respuesta inadecuada a los AINE utilizados durante al menos tres meses antes del cribado, que cumplieran con otros criterios de elegibilidad. El estudio no incluyó pacientes previamente tratados con MAb dirigidos contra IL17 (o receptor de IL17) ni pacientes previamente tratados con dos o más anticuerpos monoclonales terapéuticos. Después del cribado, los pacientes se aleatorizaron en cuatro grupos en una proporción de 1:1:1:1. 1) 40 mg de BCD-085, 2) 80 mg de BCD-085, 3) 120 mg de BCD-085, 4) placebo. Se utilizó BCD-085/placebo el día 1 en las semanas 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12. Para lograr el enmascaramiento, los pacientes de los grupos de 40 mg y 80 mg recibieron dos inyecciones o una inyecciones SC de placebo (1 ml cada una), respectivamente. Los pacientes del grupo de control recibieron 3 inyecciones SC de placebo (cada inyección fue de 1,0 ml). El placebo utilizado en los tres grupos tenía una composición similar que incluía los excipientes de la forma de dosificación de BCD-085. A los pacientes se los observó hasta la semana 16.

- La hipótesis del estudio era que el BCD-085 es superior al placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa. El margen de superioridad (δ) fue 0,1 (10%), el error tipo 1 (α) de -5% (0,05), el error tipo 2 (β) de 20% (0,2) y la potencia de 80%.

- El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes en cada grupo de estudio que lograron un ASAS20 en la semana 16 del estudio. Los criterios de valoración secundarios incluyen la evaluación de ASAS40 y ASAS5/6, el cambio medio de BASDAI, BASMI, MASES, BASFI, ASDAS-CRP y la expansión torácica con respecto al valor inicial, el cambio de la puntuación de dolor

a las 24 horas y la concentración media de CRP; también se evaluó la calidad de vida. Los criterios de valoración de la eficacia se evaluaron a las semanas 0, 4, 8, 12 y 16. Los criterios de valoración de la seguridad incluyeron las tasas de eventos adversos (EA), EAG, EA de grado 3-4 según CTCAE 4.03, las tasas de interrupción temprana del estudio debido a los efectos adversos. Los criterios de valoración farmacocinéticos incluyeron los parámetros farmacocinéticos estándares (C_{min} , $AUC_{(0-168)}$, $AUC_{(0-672)}$, T_{max} , $T_{1/2}$, V_d , K_{el} , CL). Los parámetros de inmunogenicidad incluyeron la incidencia de anticuerpos de unión y neutralizantes del BCD-085 luego de múltiples inyecciones del principio activo.

- Resultados
- Las características demográficas e iniciales no diferían entre los grupos (Tabla 36).
- Tabla 36. Características iniciales de los pacientes (estudio BCD-085-3)

Parámetro	BCD-085 40 mg N=22	BCD-085 80 mg N=22	BCD-085 120 mg N=22	Placebo N=22
Edad, años, mediana [IQR]	40.0 [33.0-44.0]	34.0 [31.0-36.0]	38.0 [35.0-44.0]	41.0 [32.0-47.0]
Hombre, n (%)	17 [77.27]	19 [86.36]	22 [100.0]	15 [68.18]
Peso, kg, mediana [IQR]	75.5 [61.0-93.0]	79.0 [63.0-86.1]	79.1 [71.5-85.0]	81.3 [75.0-90.0]
Duración de la AS, meses, mediana [IQR]	26.5 [11-75]	37.5 [20-56]	46.5 [13-96]	26.5 [10-48]
Dolor espinal, puntuación total (escala de 0 a 10), mediana [IQR]	7.5 [6-8]	7 [6-8]	7 [6-8]	7 [6-7]
BASDAI, puntuación total, mediana [IQR]	6.45 [5.4-7.4]	6.7 [5.8-7.1]	6.45 [4.7-7.3]	5.95 [5.1-7]
BASFI, puntuación total, mediana [IQR]	5.9 [4.3-7.2]	5.95 [4.5-6.9]	5.55 [3.9-6.8]	6 [4-6.7]
BASMI, puntuación total, mediana [IQR]	4.65 [3.2-5.2]	4.5 [2.8-5.1]	4.15 [3.5-5.4]	4.55 [3.3-5.1]
Expansión del pecho, cm, mediana [IQR]	3.5 [3-4]	3.5 [2-4]	3 [3-4]	3 [3-5]
Uso previo de anti-TNF α , n (%)	4 [18.18]	2 [9.09]	3 [13.64]	4 [18.18]
Nota: IQR - rangos intercuartiles				

- La tasa de respuesta ASAS20 en la semana 16 se estableció como el criterio principal de valoración de la eficacia. En todos los grupos BCD-085, la proporción de pacientes con respuesta ASAS20 en la semana 16 fue superior al 70%, mientras que en el grupo placebo solo alrededor del 40% de los pacientes respondieron al tratamiento.

- El análisis demostró que el BCD-085 en dosis de 80 y 120 mg es superior al placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa. Los resultados para el logro de ASAS20 se muestran a continuación. Para demostrar que la hipótesis establecida en el protocolo de que el BCD-085 es superior al placebo, se calcularon los IC del 95% para la diferencia en las proporciones del logro de ASAS20 (se realizaron comparaciones individuales por pares del placebo versus cada grupo de BCD-085). La hipótesis se aceptaba

si el límite inferior del IC del 95% estimado para la diferencia en las proporciones de ASAS20 estaba por encima del margen previamente especificado de diferencias clínicamente no significativas (δ) del 10% (0,10). Los resultados se presentan en la Tabla 37.

- Tabla 37. La diferencia en las proporciones de ASAS20 (estudio BCD-085-3)

Diferencia en el logro de ASAS20		95% CI	Valor P ¹
Grupos 1 y 4	29.87%	[1.69%; 58.05%]	0.0472
Grupos 2 y 4	38.96%	[12.36%; 65.56%]	0.0082
Grupos 3 y 4	48.05%	[23.71%; 72.39%]	0.0008
Nota: 1 - dos pruebas bilaterales χ^2			

• La Tabla 37 muestra que los límites inferiores de los IC del 95% para las comparaciones por pares (placebo versus BCD-085) entre los grupos 2, 4 y los grupos 3, 4 caen fuera del margen de superioridad previamente especificado. Por lo tanto, se aceptó la hipótesis de que el BCD-085 era superior al placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa y se cumplió el objetivo principal del estudio. Es de destacar que se demostró la superioridad del BCD-085 con respecto al placebo para las dosis probadas (80 mg y 120 mg).

• Se informó ASAS20 en la semana 12 en el 72,73% de los pacientes del grupo 1, el 81,82% del grupo 2 y el 90,91% del grupo 3 versus el 23,1% que recibió placebo ($p = 0,0043$ para los grupos 1, 2, 3 versus el placebo, Figura 24).

• Tabla 38. Proporción de pacientes con respuesta ASAS20, ASAS40 y ASAS5/6 durante el estudio (estudio BCD-085-3).

Grupo*	ASAS20 n (%)	ASAS40 n (%)	ASAS5/6 n (%)	Valor P [†]
Semana 4				
1 (n=22)	16 (72.73%)	9 (40.91%)	10 (45.45%)	P ₂ =0.0039 P ₃ =0.0246 P ₄ =0.0024
2 (n=22)	17 (77.27%)	14 (63.64%)	12 (54.55%)	
3 (n=22)	18 (81.82%)	11 (50.00%)	13 (59.09%)	
4 (n=21)	7 (33.33%)	4 (19.05%)	2 (9.52%)	
Semana 8				
1 (n=22)	14 (63.64%)	9 (40.91%)	11 (50.0%)	P ₂ =0.0140 P ₃ =0.0593 P ₄ =0.0007
2 (n=22)	16 (72.73%)	13 (59.09%)	12 (54.55%)	
3 (n=22)	17 (77.27%)	10 (45.45%)	11 (50.0%)	
4 (n=21)	7 (33.33%)	4 (19.05%)	1 (4.76%)	
Semana 12				
1 (n=22)	16 (72.73%)	12 (54.55%)	12 (54.55%)	P ₂ =0.0214 P ₃ =0.0069 P ₄ =0.0809
2 (n=22)	16 (72.73%)	13 (59.09%)	12 (54.55%)	
3 (n=22)	19 (86.36%)	15 (68.18%)	13 (59.09%)	
4 (n=21)	9 (42.86%)	4 (19.05%)	5 (23.81%)	
Semana 16				
1 (n=22)	16 (72.73%)	9 (40.91%)	11 (50.0%)	P ₂ =0.0043 P ₃ = 0.0004 P ₄ =0.0027
2 (n=22)	18 (81.82%)	14 (63.64%)	12 (54.55%)	
3 (n=22)	20 (90.91%)	16 (72.73%)	15 (68.18%)	
4 (n=21)	9 (42.86%)	3 (14.29%)	3 (14.29%)	
Nota: 1 - dos pruebas exactas de Fisher bilaterales / dos pruebas bilaterales χ^2 ; P2 - evaluación de ASAS20; P3 - evaluación de ASAS40; P4 - evaluación de ASAS 5/6				
*Grupo 1: BCD-085 40 mg; Grupo 2 - BCD-085 80 mg; Grupo 3 - BCD-085 120 mg; Grupo 4 - placebo				

- Los resultados para ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6 se muestran en la Tabla 38 (Figura 25).

- El porcentaje de pacientes que logró ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6 fue mayor en los grupos BCD-085, especialmente en el grupo de 120 mg. Otros criterios de valoración secundarios mostraron una dinámica similar: todos los grupos BCD-085 demostraron una

mejor respuesta en comparación con el grupo placebo. Todos los criterios de valoración secundarios mostraron una mejora significativa en el momento de la segunda evaluación en comparación con el momento del cribado. La respuesta lograda se mantuvo durante todo el período de estudio.

- Farmacocinética

- Luego de una inyección única de 40 mg, 80 mg y 120 mg de BCD-085, el principio activo era detectable en suero por 0,5 a 4 horas después de la dosis. Su concentración cambió con el tiempo de manera similar para todas las dosis (Figura 26). Los cambios en la concentración de BCD-085 fueron proporcionales a la dosis administrada. C_{max} y $AUC_{(0-168)}$ tuvieron fuertes relaciones dependientes de las dosis.

- Un uso posterior de BCD-085 dio por resultado un aumento gradual de sus concentraciones sin signos evidentes de acumulación (Figura 27).

- Seguridad

- El análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de BCD-085 ($n = 88$, Tabla 39). Se informó al menos un AE / EAG en el 45,45% de los pacientes (grupo 1), el 27,27% de los pacientes (grupo 2), el 18,18% de los pacientes (grupo 3) y el 31,82% de los pacientes (grupo 4) ($p = 0,298$). Se evaluaron los eventos adversos relacionados con el tratamiento en el 22,73% de los pacientes del grupo 1, el 18,18% de los pacientes del grupo 2, el 4,55% de los pacientes del grupo 3 y el 22,73% de los pacientes del grupo 4 ($p = 0,354$). Se informaron EA de grado 3-4 para el 4,55% en los grupos 1 y 4, para el 9,09% en el grupo 2. Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia, aumento de la presión arterial diastólica. La mayoría de los eventos adversos fueron leves. No se informaron reacciones locales.

- Un paciente se retiró de forma prematura debido a un EA; esto ocurrió en el grupo con 80 mg de BCD-085. No se registraron eventos adversos graves, reacciones locales ni resultados letales.

- Tabla 39. Resumen de los datos de seguridad (estudio BCD-085-3)

Variables	BCD-085 40 mg N=22	BCD-085 80 mg N=22	BCD-085 120 mg N=22	Placebo N=22	Valor P *
Al menos 1 EA	11 (50.00)	6 (27.27)	4 (18.18)	7 (31.82)	0.183
Al menos 1 EAT	5 (22.73)	4 (18.18)	1 (4.55)	5 (22.73)	0.354
EA grave	1 (4.55)	2 (9.09)	0	1 (4.55)	0.900
EAT grave	0	1 (4.55)	0	1 (4.55)	1.00
Retiro debido a un EA	0	1 (4.55)	0	0	1.00
Resumen de EA graves					
Anemia (Grado 3)	0	0	0	1 (4.55)	1.00
Neutropenia (Grado 4)	0	1 (4.55)	0	0	1.00
Colitis erosiva (Grado 3)	0	1 (4.55)	0	0	1.00
Episcleritis (Grado 3)	1 (4.55)	0	0	0	1.00

- Inmunogenicidad

• La población para la evaluación de la inmunogenicidad incluyó 85 pacientes (aquellos que recibieron al menos una inyección del producto del estudio y proporcionaron al menos dos muestras de sangre para la prueba, una de las cuales se tomó antes de la primera dosis el día 1, semana 0). Se extrajeron muestras de sangre en la semana 0 antes de la inyección, en la semana 8 y en la semana 16. La evaluación de la inmunogenicidad no detectó ningún anticuerpo anti-BCD-085 de unión en ninguno de los pacientes.

- Conclusión

• El tratamiento con BCD-085 conduce a una mejoría significativa en todos los síntomas de AS en comparación con el placebo. La dosis de 120 mg de BCD-085 tuvo el efecto más pronunciado. El principio activo fue bien tolerado en todas las dosis sin diferencias con el placebo en cuanto a los perfiles de seguridad.

• Ejemplo 9. Uso a largo plazo de Netakimab en pacientes con espondilitis anquilosante (estudio BCD-085-3ext)

- Diseño del estudio

• El estudio BCD-085-3ext fue un estudio de extensión de fase II de diseño abierto y multicéntrico de la eficacia y la seguridad de 80 mg y 120 mg de BCD-085 en pacientes con espondilitis anquilosante activa que completaron el estudio BCD-085-3 de acuerdo con el protocolo. El objetivo principal fue evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de mantenimiento (hasta un año)

de BCD-085. El estudio se completó y los resultados se analizaron.

- Si se resume la duración del seguimiento del estudio principal BCD-085-2 (16 semanas) y su fase de extensión BCD-085-2ext (40 semanas), el seguimiento total para un sujeto en ambos estudios fue de 56 semanas (aproximadamente un año) (Figura 28).

- Población de pacientes y diseño del estudio

- El estudio incluyó 81 pacientes, que completaron el estudio BCD-085-3 de acuerdo con el protocolo. Los pacientes que no lograron un ASAS20 (pacientes que no respondieron) después del estudio BCD-085-3 recibieron 120 mg de BCD-085 en régimen Q2W hasta un año, los pacientes que lograron ASAS20 después del estudio BCD-085-3 recibieron 80 mg de BCD-085 80 mg en régimen Q2W hasta un año.

- Durante el estudio BCD-085-2ext los pacientes se trataron en dos grupos:

- Grupo 1: BCD-085 80 mg;

- Grupo 2: BCD-085 80 120 mg.

- El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes en cada grupo de estudio que lograron un ASAS20 en la semana 36 del estudio BCD-085-ext. Los criterios de valoración secundarios incluyen la evaluación de ASAS40 y ASAS5/6, el cambio medio de BASDAI, BASMI, MASES, BASFI, ASDAS-CRP y la expansión torácica con respecto al valor inicial, el cambio de la puntuación de dolor a las 24 horas y también la evaluación de la calidad de vida. Los criterios de valoración de la eficacia se evaluaron en las semanas 12, 24 y 36 del estudio BCD-085-2ext (semanas 28, 40 y 52 del tratamiento). Los criterios de valoración de la seguridad incluyeron las tasas de eventos adversos (EA), EAG, EA de grado 3-4 según CTCAE 4.03, las tasas de interrupción temprana del estudio debido a los efectos adversos. Los parámetros de inmunogenicidad incluyeron la incidencia de anticuerpos de unión y neutralizantes para BCD-085 luego de un año de tratamiento (semana 40 del estudio BCD-085-3ext).

- Resultados

- En general, de acuerdo con los resultados de la evaluación de la eficacia, se estableció lo siguiente:

- El tratamiento a largo plazo (más de un año) con BCD-085 produce una alta eficacia persistente en el tiempo;

- El uso a largo plazo de BCD-085 no estuvo asociado con altas tasas de pérdida de eficacia;

- El uso del principio activo del estudio en una dosis de

120 mg permite lograr una respuesta al tratamiento por parte de más pacientes, incluidos los pacientes en los que el uso de BCD-085 durante 16 semanas no condujo al inicio de una respuesta clínica.

- La evaluación de la respuesta según los criterios ASAS (ASAS20 / 40, ASAS5 / 6) halló que más del 70% de los pacientes en cada momento del estudio abierto lograron la respuesta adecuada a la terapia independientemente de la dosis utilizada. Además, la proporción de pacientes que lograron ASAS20 a las 52 semanas de la etapa abierta fue del 79,01% [86,42% con el uso del método en base a la última observación realizada (método LOCF)]. La proporción de pacientes que lograron ASAS40 luego de un año de tratamiento fue del 71,60% (77,78% con el método LOCF).

- La evaluación de otros criterios de valoración en la población general de pacientes (n = 81) demostró la existencia de una tendencia similar para todos los parámetros: en el contexto del uso de BCD-085, hubo una mejoría pronunciada, estadísticamente significativa de todos los signos de AS, que se formó hasta el primer criterio de valoración durante la fase extendida (semana 28) y permaneció sin cambios hasta el final del estudio (Tabla 40).

- Tabla 40. Principales datos de eficacia obtenidos del estudio BCD-085-3ext (independientemente del régimen)

Parámetro	BCD-085-3		BCD-085-3ext			Valor p ¹
	Línea de base	Semana 16	Semana 28	Semana 40	Semana 52	
Puntuación BASDAI	6,3	2,9	2,1	2,2	2,25	<0,0001
Puntuación BASMI	4,5	3,6	3,4	3,2	3	<0,0001
Puntuación MASES	3	0	0	0	0	<0,0001
Excursión del pecho	3	4	4	4	4	<0,0001
Puntuación BASFI	5,9	3,2	2,2	2,3	1,9	<0,0001
Puntuación ASDAS-CRP	3,92	2,25	1,83	1,825	1,845	<0,0001
SF-36 (componente físico)	31,2	39,5	41,6	NA	43,9	<0,0001
SF-36 (componente mental)	40,5	49,4	53,4	NA	54,1	<0,0001
Evaluación del dolor, NRS	7	3	2	2	2	<0,0001
Evaluación del dolor nocturno, NRS	7	2	2	2	1	<0,0001

Nota: ¹ – prueba de Friedman

- Así, se puede concluir que el tratamiento con BCD-085 produce una mejoría significativa de la mayoría de los síntomas de AS, que se forma principalmente durante el primer mes luego del inicio del tratamiento y persiste durante todo el año de tratamiento.

- Evaluación de la pérdida del efecto logrado con un aumento en la duración del tratamiento

- El análisis de la dinámica de las respuestas ASAS20 / 40 no reveló una tendencia a perder la respuesta durante el estudio abierto. En general, se observó pérdida de respuesta en el 4,76% de los pacientes.

- Datos de la eficacia a largo plazo del uso de BCD-085 en dosis de 80 mg y 120 mg

- El uso a largo plazo del BCD-085 en la dosis máxima de 120 mg es altamente eficaz en pacientes en quienes el efecto del tratamiento no fue suficiente dentro de las primeras 16 semanas. Al final del estudio abierto, el 63,16%, 52,66% y 52,66% de los pacientes, respectivamente, lograron respuestas ASAS20 / 40, ASAS5 / 6.

- Para otros criterios de valoración secundarios, se mostró

la presencia de una dinámica similar a lo largo del tiempo (Tabla 41).

- Tabla 41. Principales parámetros de eficacia para la eficacia del BCD-085 en dosis de 80 y 120 mg dentro de los estudios de fase 2 (BCD-085-3 y BCD-085-3ext)

Parámetro		BCD-085-3	BCD-085-3ext			Valor p ¹
		Semana 16	Semana 28	Semana 40	Semana 52	
Puntuación BASDAI	BCD-085 80 mg	2.45	1.9	2	1.9	<0.0001
	BCD-085 120 mg	5.8	3.3	3	3.2	<0.0001
Puntuación BASMI	BCD-085 80 mg	3.25	3.1	3	2.8	<0.0001
	BCD-085 120 mg	5.2	4	4	4	0.0002
Puntuación MASES	BCD-085 80 mg	0	0	0	0	0.0003
	BCD-085 120 mg	1	0	0	0	0.0007
Excursión del pecho	BCD-085 80 mg	4	4.5	4	4	0.1759
	BCD-085 120 mg	4	4	4	4	0.3012
Puntuación BASFI	BCD-085 80 mg	2.3	1.95	1.8	1.5	<0.0001
	BCD-085 120 mg	5.8	4	4	3.2	<0.0001
Puntuación ASDAS-CRP	BCD-085 80 mg	2.135	1.695	1.65	1.61	<0.0001
	BCD-085 120 mg	3.77	2.48	2.45	2.5	<0.0001
SF-36 (componente físico)	BCD-085 80 mg	40.1	42.95	NA	44.6	0.0018
	BCD-085 120 mg	34.2	36.9	NA	38.3	0.1504
SF-36 (componente mental)	BCD-085 80 mg	50.80	53.35	NA	54.6	0.0477
	BCD-085 120 mg	43.5	54	NA	50.3	0.0032
Evaluación del dolor, NRS	BCD-085 80 mg	3	2	2	2	<0.0001
	BCD-085 120 mg	7	3	3	3	<0.0001
Evaluación del dolor, NRS	BCD-085 80 mg	2	1.5	1	1	<0.0001
	BCD-085 120 mg	5	3	3	3	0.0001

Nota: ¹ – prueba de Friedman; análisis dispersivos para observaciones repetibles

- Los datos muestran que, cuando se los incluyó en el estudio BCD-085-3ext, los pacientes del grupo 1 (80 mg) tenían valores bajos de todos los principales índices de actividad de la espondilitis anquilosante (semana 16 del estudio BCD-085-3). El uso continuado del principio activo en estos pacientes llevó a la estabilización del efecto (los valores promedio de la mayoría de los índices pasaron a la “meseta”).

- Cuando se los incluyó, los pacientes del grupo 2 (120 mg) inicialmente tenían valores más altos en todos los índices principales (1,5-2 veces más altos que los del grupo de 80 mg), lo que se debe a la falta de ASAS20 en las 16 semanas anteriores de tratamiento en el estudio principal. El uso de BCD-085 en una dosis de 120 mg durante el estudio abierto produce una disminución

pronunciada y estadísticamente significativa de los índices BASDAI, BASFI, BASMI y la evaluación del dolor. Por lo tanto, el índice BASDAI, que refleja la actividad de la espondilitis anquilosante, fue $\approx 3,2$ en este grupo, lo que corresponde a una enfermedad inactiva. De acuerdo con las recomendaciones ASAS-EULAR2016, los cambios en la puntuación ASDAS $\geq 1,1$ y la puntuación BASDAI ≥ 2 se consideran clínicamente significativos. Los datos presentados en la tabla anterior indican la presencia de estos cambios en el grupo con 120 mg de BCD-085, lo que confirma la significancia de los efectos.

- Seguridad
- El análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de BCD-085 dentro del estudio BCD-085-3ext (n = 81).
- En general, se registró al menos un EA en el 40,74% (33) de los participantes, mientras que se presentaron EA relacionados con el tratamiento en el 28,40% (23) de los pacientes. No hubo casos de EAG, EA de grado 4 ni muertes en todo el período de estudio (Tabla 42).
- Durante el estudio BCD-085-3ext se informaron dos casos de EA relacionada con el retiro temprano (eccema microbiano, análisis de sangre positivo para tuberculosis).
- Tabla 42. Datos de seguridad obtenidos del estudio BCD-085-3ext

Tipo de desviación	Proporción de pacientes (n = 81)
Cualquier EA	33 (40,74%)
Cualquier EAG	0 (0,00%)
EA relacionados con el tratamiento	23 (28,40%)
EA grado 3	4 (4,94%)
EA de grado 3 relacionados con el tratamiento	2 (2,47%)
Reacciones locales	1 (1,23%)
Retiro del estudio debido a los EA	• (2,47%)

- La mayoría de los eventos adversos se presentaron como episodios únicos a lo largo del estudio. Los EA registrados predominantemente fueron infecciones, trastornos de la sangre y

del sistema linfático y anomalías del hígado y del tracto biliar. Los trastornos cardiovasculares fueron menos comunes.

- Los principales EA registrados, incluidos los EA relacionados con el tratamiento, fueron leves y moderados (grado 1-2 según CTCAE v.4.03), lo que permite concluir que el perfil de seguridad del BCD-085 fue favorable. Hubo cuatro pacientes con eventos adversos de grado, representados por neutropenia, aumento de la actividad de GGT, infecciones de las vías respiratorias superiores y aumento de la presión arterial. Dos episodios de aumento de la presión arterial (grado 3), registrados en un paciente, requirieron tratamiento médico y se resolvieron sin consecuencias.

- La expectativa de eventos adversos se basó en perfiles de seguridad conocidos de otros inhibidores de IL-17, y en datos de estudios clínicos anteriores del BCD-085 (BCD-085-1, BCD-085-2, BCD-085-2ext y BCD-085-3). Hubo un único EA inesperado en el estudio BCD-085-3ext: parestesia facial. Sin embargo, previamente se describieron trastornos del sistema nervioso acompañados de anomalías de la sensibilidad (parálisis del nervio facial, ciática) para el secukinumab e ixekizumab, lo que podría indicar cierta probabilidad de este EA en los pacientes tratados con inhibidores de IL-17.

- Hubo una serie de episodios de EA, que es de interés como parte de la evaluación de la seguridad de los anticuerpos monoclonales terapéuticos en general y los bloqueadores de interleucina-17 en particular.

- Se registraron dos casos de pruebas de tuberculosis sanguínea positivas con una radiografía de tórax normal y sin ningún otro signo de tuberculosis activa.

- Se identificó un caso de micosis de grado 2 (candidiasis esofágica) (1,23%). Este EA se resolvió sin consecuencias dentro del tratamiento estándar.

- De acuerdo con el protocolo, las manifestaciones de espondilitis anquilosante no se registraron como eventos adversos. En este sentido, es necesario señalar el episodio de iridociclitis, que los investigadores interpretaron como una manifestación de espondilitis anquilosante y que no fue registrado como un EA. La iridociclitis se resolvió sin consecuencias dentro del tratamiento estándar.

- Dada la vía de administración del BCD-085 (inyecciones

subcutáneas), se esperaba el desarrollo de reacciones locales. La proporción de pacientes con reacciones locales fue del 1,23% (se registraron dos reacciones locales en un paciente, representadas por hiperemia, edema, prurito, dolor y la formación de infiltrado local), lo que indica una baja frecuencia de este evento adverso.

- No hubo casos de formación de anticuerpos anti-principio activo en todo el período de estudio.

- Por lo tanto, el uso de BCD-085 durante todo el año en pacientes con espondilitis anquilosante muestra un perfil de seguridad favorable y buena tolerabilidad. El principio activo se caracteriza por una baja probabilidad de reacciones locales, eventos adversos graves, la frecuencia de los EA no aumentó dentro del período del tratamiento. Una comparación de los datos disponibles sobre la seguridad de otros anticuerpos monoclonales con la interleucina-17 (secukinumab, ixekizumab) indica que los perfiles de seguridad son comparables.

- Conclusión

- Se demostró que el uso a largo plazo de 120 mg de BCD-085 permitió lograr una respuesta incluso en pacientes con respuesta tardía (quienes no lograron ASAS20 en la semana 16), por ejemplo, después de un año de tratamiento el 63,16%, 52,66% y 52,66% de los pacientes, respectivamente, obtuvieron ASAS20 / 40 y ASAS5 / 6. El análisis de seguridad mostró que el uso a largo plazo de BCD-085 fue bien tolerado por los pacientes, el análisis de inmunogenicidad no reveló ningún caso de formación de ADA.

- Ejemplo 10. Eficacia de Netakimab en pacientes con espondilitis anquilosante (estudio BCD-085-5)

- Diseño del estudio

- BCD-085-5 es un estudio de fase III multicéntrico, con doble enmascaramiento, controlado con placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa. El objetivo principal es evaluar la eficacia y la seguridad del BCD-085 versus el placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa.

- El estudio BCD-085-5 usó la formulación de 60 mg / 1 ml para el BCD-085 en jeringas prellenadas. La vía de administración fueron inyecciones SC con dos jeringas prellenadas (dos inyecciones SC, administradas durante 15 minutos) en las semanas 0, 1, 2 y luego cada dos semanas en tres años de tratamiento.

- Población de pacientes y diseño del estudio

- El estudio incluye 228 pacientes con espondilitis anquilosante activa de 18 a 65 años de edad inclusive, que cumplieran los criterios de elegibilidad. Los pacientes deben tener espondilitis anquilosante de acuerdo con los criterios modificados de Nueva York (1984), diagnosticada al menos tres meses antes de firmar el consentimiento informado. El estudio no incluye pacientes previamente tratados con MAb dirigidos contra IL17 (o receptor de IL17) ni pacientes previamente tratados con dos o más principios activos anti-TNF-alfa. Después del cribado, a los pacientes se los aleatorizó en dos grupos en una proporción de 1:1: 1) 120 mg de BCD-085 y 2) placebo. Los pacientes recibieron BCD-085 / placebo de manera aleatoria el día 1 en las semanas 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14. A partir de la semana 16, el tratamiento es abierto, los pacientes de ambos grupos comienzan a recibir 120 mg de BCD-085 en régimen Q2W (excepto los pacientes del grupo placebo que presentan una respuesta: los pacientes de este grupo que lograron ASAS20 en la semana 14 se excluyen del estudio). Cuando se completen los procedimientos de visita en la semana 154 (semana 170 para los pacientes que inicialmente fueron asignados aleatoriamente al grupo placebo), los pacientes tendrán un seguimiento de seguridad de cuatro semanas.

- Resultados
- Se presentan datos de las primeras 16 semanas.
- Las características iniciales eran similares para todos los grupos de tratamiento. La edad media al inicio del estudio era de $39,14 \pm 9,99$ años, el 75,88% de los pacientes eran hombres y la duración media de los síntomas era de $4,3 \pm 4,48$ años. Todos los pacientes tenían AS activa (puntuación BASDAI media: $6,21 \pm 1,55$), el 76,8% de los pacientes no habían recibido ningún tratamiento biológico. En la semana 16, la tasa de respuesta ASAS40 fue mayor en el grupo BCD-085, en comparación con el grupo placebo: el 40,35% versus el 2,63% de los pacientes, respectivamente (el IC del 95% para la diferencia en la tasa de respuesta ASAS40 fue [27,37%; 48,07%] ($p < 0,0001$, Figura 29). También se demostró una mayor eficacia del BCD-085 en comparación con todos los demás criterios secundarios de valoración de la eficacia (Figura 30); la mejora de la puntuación BASDAI, MASES y BASFI se volvió significativa a partir de la semana 4 y permaneció baja durante el estudio.

- Ambos grupos eran comparables al inicio en cuanto a la puntuación Berlin para la columna vertebral ($4,18 \pm 4,58$ en el

grupo BCD-085 versus $4,19 \pm 4,32$ en el grupo placebo) y la puntuación SPARCC ($5,67 \pm 8,33$ en el grupo BCD-085 versus $5,23 \pm 7,86$ en el grupo placebo) ($p \geq 0.05$). El análisis de los datos en la semana 16 reveló que el grupo BCD-085 logró una disminución significativa del edema de la médula ósea en comparación directa con el grupo placebo: en la semana 16, el cambio promedio desde el inicio de la puntuación Berlin para la columna vertebral fue de $-2,16 \pm 2,87$ en el grupo BCD-085 versus $-0,30 \pm 1,55$ en el grupo placebo ($p < 0.0001$) y el cambio promedio desde el inicio de la puntuación SPARCC fue de $-3,80 \pm 6,68$ en el grupo BCD-085 versus $-1,82 \pm 4,12$ en el grupo placebo ($p < 0.01$, Figura 31).

- En la semana 1, la diferencia de la puntuación total de dolor de espalda entre los grupos del estudio se volvió estadísticamente significativa (Figura 32). En la semana 16, el uso de BCD-085 se asoció con mejoras estadísticamente significativas de la puntuación BASDAI ($-2,8$ versus $0,2$, $p < 0,0001$), BASFI ($-0,9$ versus $0,9$, $p < 0.0001$) y el componente físico de SF36 ($6,3$ versus $-2,6$, $p < 0,0001$) en comparación con el inicio del estudio (Figura 33). La respuesta de la puntuación WPAI en el grupo BCD-085 fue significativamente mejor en la semana 16 en comparación con el placebo (Tabla 43).

- Tabla 43. Cambio de la puntuación WPAI en la semana 16 (medianas; cuartiles superior e inferior)

Parámetro	BCD-085 (n=114)		Placebo (n=114)	
	Línea de base	Cambio de línea de base a semana 16	Línea de base	Cambio de línea de base a semana 16
% de tiempo de trabajo perdido por salud	0 [0; 18.4]	0 [-11.1; 0]	0 [0; 15.8]	0 [0; 29.9]
% de deterioro mientras se trabaja por salud	50 [30; 70]	-80 [-40; 0]	50 [40; 70]	10 [-10; 20]
% deterioro de trabajo general por salud	55.1 [40; 84]	-15.6 [-40; 0]	60 [50; 75]	1.2 [-10.3; 20]
% de deterioro de la actividad por salud	60 [40; 80]	-20 [-40; -10]	60 [50; 70]	0 [-10; 20]

- Seguridad
- La mayoría de los eventos adversos (EA) informados y los eventos adversos relacionados con el tratamiento (TRAЕ, por su sigla en inglés) fueron leves/moderados (Tabla 44). Los EA más frecuentes fueron anemia, neutropenia y aumento de ALT. Se informó un evento adverso grave (EAG) no relacionado con el tratamiento

(fractura ósea, que requirió cirugía) en el grupo NTK.

• Tabla 44. Resumen de los datos de seguridad

Porcentaje de pacientes con	Grupo		Valor p
	BCD-085 (n = 114)	Placebo (n = 114)	
Cualquier EA/EAG	33,33% (38)	25,44% (29)	0,245
TRAE	17,54% (20)	14,04% (16)	0,586
Cualquier EAG	0,88% (1)	0	1,00
EA de grado 3-4	2,63% (3)	3,51% (4)	1,00
TRAE de grado 3-4	1,75% (2)	1,75% (2)	1,00
Reacciones locales	1,75% (2)	0,88% (1)	1,00

• El Netakimab, hasta en una dosis de 120 mg (por ejemplo, en las dosis sugeridas en el presente documento) es un fármaco bien tolerado con un perfil de seguridad favorable que lleva a una disminución de la actividad de la AS, a una mejoría de la función, la movilidad axial, los signos de inflamación en las resonancias magnéticas y la calidad de vida.