

EI58817R/EX7765R

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo n. 3191120

a nome di:

NOVARTIS AG

**“Uso di antagonisti di IL-17 per inibire la progressione del danno strutturale in pazienti affetti
da artrite psoriasica”**

DESCRIZIONE

CAMPO TECNICO

La presente divulgazione riguarda metodi per inibire la progressione del danno strutturale in pazienti affetti da artrite psoriasica (PsA) (ad esempio, pazienti precedentemente trattati con agenti biologici, ad esempio, inibitori di TNF alfa, e pazienti non precedentemente trattati con agenti biologici) utilizzando antagonisti di IL-17, ad esempio, secukinumab.

STATO DELL'ARTE DELLA DIVULGAZIONE

La PsA è una malattia infiammatoria sistemica cronica che colpisce articolazioni periferiche, tessuti connettivi e lo scheletro assiale, e può associarsi a psoriasi della cute e delle unghie (Boehncke e Menter (2013), *Am J Clin Dermatol*;14:377-88; Gladman *et al.* (2005) *Ann Rheum Dis.*;64(Suppl 2):ii14-17). La PsA è una malattia a più sfaccettature che include sinovite, entesite, dattilite, spondilite, uveite e malattia infiammatoria intestinale. Farmaci antireumatici modificanti la malattia tradizionali (DMARD) includono metotrexato (MTX), sulfasalazina, ciclosporina e leflunomide e sono inadeguati per un certo numero di pazienti, poiché questi farmaci controllano soltanto parzialmente una malattia ormai consolidata (Mease PJ (2008) *Psoriatic Arthritis*. In: Klippel *et al.*, a cura di *Primer on Rheumatic Diseases*. 13a ed. New York: Springer Science, pagg. 170-192). Inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) hanno apportato miglioramenti alla gestione della PsA negli ultimi anni (Mease (2013) *Curr Opin Rheumatol.*;25:287-96; Mease e Armstrong (2014) *Drugs* 2014a; 74:423-41; Gossec *et al.* (2012) *Ann Rheum Dis*;71:4-12; Menter *et al.* (2011) *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74), ma non tutti i pazienti rispondono a, o tollerano, questi agenti (ossia, circa il 40% dei pazienti affetti da PsA) e molti continuano a patire di compromissione significativa della funzione fisica, disabilità e ridotta qualità della vita (Boehncke e Menter (2013) *Am J Clin Dermatol* 2013;14:377-88; Gladman *et al.* (2005) *Ann Rheum Dis.*;64(Suppl 2):ii14-17).

È descritto il trattamento della PsA con ustekinumab, un anticorpo monoclonale diretto contro la subunità p40 di IL12 e IL23 (Rita Baron-Faust (2014) *Rheumatology Network*; 18 marzo 2014, pagg. 1-5; Weitz *et al.* (2014); *Expert opinion on biological therapy*, vol. 14, no. 4, pagg. 515-526; Patel *et al.* (2013); *Annals of the rheumatic*

diseases, vol. 72, Suppl. n. 2, pagg. ii116-ii123; Gaffen *et al.* (2014); The journal of immunology, vol. 14, n. 9, pagg. 585-600).

Sono stati divulgati esami predittivi per il trattamento di disordini autoimmunitari con anticorpi anti-IL17A (WO 2012/082573 A1), nonché anticorpi anti-IL17A per il trattamento *inter alia* della PsA (WO 2006/013107 A1, WO 2013/077907 A1, e McInnes *et al.* (2011); Arthritis&Rheumatism; 75° meeting scientifico annuale dell'American college of rheumatology/46° meeting scientifico annuale, vol. 63, Suppl. n. S10, pag. S306).

È divulgato il miglioramento dei sintomi dopo trattamento con secukinumab di psoriasi/artrite psoriasica (Gottlieb *et al.* (2014); Annals of the Rheumatic diseases, pagg. 1-1; Gottlieb *et al.* (2013); American Colleague of Theumatology Meeting Abstracts, pagg. 1-4).

Approssimativamente due terzi dei pazienti affetti da PsA vanno incontro a danno strutturale progressivo e irreversibile (ad esempio, erosioni, restringimento dello spazio articolare (JSN), osteolisi, anchilosi, ecc.) associato a vari gradi di disabilità. Entro 2 anni dall'insorgenza di PsA, quasi il 50% dei pazienti manifesta erosioni ≥ 1 e dopo 10 anni di follow-up, il 55% sviluppa articolazioni deformate ≥ 5 (Kavanaugh *et al.* (2014) Ann. Rheum. Dis. 73:1000-1006). Sebbene alcune terapie si siano dimostrate in grado di prevenire il danno strutturale in pazienti naïve per TNF (ad esempio, ustekinumab, si veda Kavanaugh *et al.* (2014), *supra*), attualmente, non vi è alcun agente biologico che prevenga la progressione del danno strutturale in pazienti affetti da PsA che presentano una pregressa esposizione a TNF (vale a dire, responder inadeguati a TNF [TNF-IR]).

Qualsiasi riferimento nella descrizione a metodi di trattamento o diagnostici si riferisce ai composti, alle composizioni farmaceutiche e ai medicinali della presente invenzione per uso in un metodo per il trattamento dell'organismo umano (o animale) mediante terapia o per la diagnostica.

SOMMARIO DELLA DIVULGAZIONE

Alla luce di quanto sopra, vi è la necessità di sviluppare nuove terapie che inibiscano la progressione del danno strutturale associato a PsA, in particolare per pazienti affetti da PsA che sono TNF-IR.

Un *corpus* crescente di prove chiama in causa l'interleuchina-17A nella patogenesi della PsA. Livelli aumentati di cellule producenti interleuchina-17A si trovano in circolo e a livello di articolazioni e placche cutanee

psoriasiche dei pazienti (Jandus (2008) *Arthritis Rheum*;58:2307-17; Kagami (2010) *J Invest Dermatol*;130:1373-83; Lin (2011) *J Immunol*;187:490-500; Noordenbos (2012) *Arthritis Rheum*;64:99-109), e si sono dimostrati correlati alle misure di attività di malattia e danno strutturale (Menon *et al.* (2014) *Arthritis Rheumatol.*;66:1272-81). Inoltre, studi di fase 2 hanno dimostrato che inibire il ligando della interleuchina-17A (McInnes *et al.* (2014) *Ann Rheum Dis* 2014;73:349-56) o il recettore per la stessa (Mease *et al.* (2014) *N Engl J Med*; 370:2295-306) migliora i segni e i sintomi di PsA, sebbene l'effetto dell'inibizione dell'interleuchina-17A sul danno strutturale non sia stato in precedenza dimostrato.

Secukinumab (AIN457) è un anticorpo monoclonale anti-umano interamente umano ad alta affinità che inibisce l'attività della interleuchina-17A. In un recente studio prova di concetto (PoC) sulla PsA (AIN457A2206) (**Esempio 1**), secukinumab non soddisfaceva il suo endpoint di efficacia primario (proporzione di responder ACR20 alla settimana 6 in agente attivo vs placebo). Tuttavia, studi più grandi che utilizzano un regime posologico migliorato (**Esempio 2**) mostrano ora che secukinumab è altamente efficace nel trattare sia segni che sintomi di PsA. Inoltre, dati radiografici (**Esempi 3-4**) indicano che secukinumab è il primo agente biologico a mostrare inibizione significativa della progressione del danno strutturale in pazienti affetti da PsA indipendentemente dallo stato di pregressa terapia con inibitore di TNF (TNF-naïve versus pregresso trattamento TNF) o somministrazione concomitante di metotrexato. A nostra conoscenza, secukinumab è il primo agente biologico a mostrare inibizione della progressione del danno strutturale in pazienti affetti da PsA che sono stati precedentemente trattati con un antagonista di TNF alfa (ad esempio, pazienti TNF-IR). Ad esempio, studi clinici su PsA con ustekinumab, un anticorpo monoclonale antagonista anti-p40 di IL-12/23, non mostravano inibizione della progressione radiografica del danno articolare in pazienti interessati da una pregressa esposizione ad antagonista di TNF alfa. Poiché IL-23 induce la differenziazione di cellule T CD4(+) naïve in cellule T helper altamente patogene (Th17/Th(IL-17)) che producono IL-17, il fatto che secukinumab inibisca la progressione radiografica del danno articolare in pazienti interessati da una pregressa esposizione ad antagonista di TNF alfa, laddove ustekinumab falliva in questo, è un fatto inaspettato.

Di conseguenza, sono qui divulgati metodi per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto

da PsA, comprendenti somministrare un antagonista di IL-17 a un paziente che ne necessita. Sono qui altresì divulgati metodi per ridurre segni e sintomi di PsA attiva in un paziente affetto da PsA, inibire la progressione del danno strutturale (ad esempio, a livello di ossa e/o articolazioni) in un paziente affetto da PsA, e/o migliorare la funzione fisica in un paziente affetto da PsA, comprendenti somministrare un antagonista di IL-17 a un paziente che ne necessita. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, il paziente è naïve per agenti biologici. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, il paziente ha sperimentato agenti biologici. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, il paziente non è stato precedentemente trattato con un antagonista di TNF alfa. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, il paziente è stato precedentemente trattato con un antagonista di TNF alfa. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, il paziente aveva una risposta inadeguata al trattamento precedente con l'antagonista TNF alfa (responder inadeguato a TNF (TNF-IR)). In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'inibizione della progressione del danno strutturale è misurata servendosi del punteggio totale di Sharp modificato da van der Heijde (mTSS) per l'artrite psoriasica. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'inibizione della progressione del danno strutturale è misurata servendosi dei punteggi di erosione e di restringimento dello spazio articolare (JSN). In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, la progressione di erosione, restringimento dello spazio articolare, fenomeni a "pencil in cup", allargamento articolare, restringimento articolare, sublussazione, proliferazione ossea, osteolisi e/o anchilosi è inibita. In alcune forme di realizzazione, i metodi divulgati comprendono ulteriormente somministrare al paziente un DMARD, ad esempio, metotrexato (MTX). In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'antagonista di IL-17 è somministrato al paziente per via endovenosa (e.v.) alla dose di circa 10 mg/kg a settimane alterne durante la settimana 0, 2 e 4 e successivamente è somministrato al paziente per via sottocutanea (s.c.) alla dose di circa 75 mg, circa 150 mg o circa 300 mg mensilmente (ogni 4 settimane), a partire dalla settimana 8. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, il paziente presenta concomitante psoriasi (ad esempio, concomitante psoriasi di tipo a placche da moderata a grave). In alcune forme di realizzazione degli usi, dei

metodi e dei kit divulgati, inibire la progressione del danno strutturale è definito come un cambiamento dal basale in $mTSS \leq 0,5$. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'inibizione della progressione del danno strutturale è definita come un cambiamento dal basale del punteggio di erosione di $\leq 0,3$. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'inibizione della progressione del danno strutturale è definita come un cambiamento dal basale del punteggio JSN di $\leq 0,2$. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, il paziente è selezionato per il trattamento sulla base del fatto che al paziente sia stato in precedenza somministrato un antagonista di TNF alfa. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'anticorpo anti-IL-17, ad esempio secukinumab, è somministrato come composizione farmaceutica liquida (ad esempio, ricostituita da un liofilizzato o non ricostituita da un liofilizzato, preferibilmente non ricostituita da un liofilizzato).

In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'antagonista di IL-17 è un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene è selezionato dal gruppo consistente in: a) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene che si lega a un epitopo di IL-17 comprendente Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129; b) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene che si lega a un epitopo di IL-17 comprendente Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80; c) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene che si lega a un epitopo di un omodimero di IL-17 avente due catene proteiche di IL-17 mature, detto epitopo comprendendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 su una catena e Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 sull'altra catena; d) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene che si lega a un epitopo di un omodimero di IL-17 avente due catene proteiche di IL-17 mature, detto epitopo comprendendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 su una catena e Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 sull'altra catena, in cui l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene presenta una K_D di circa 100-200 pM, e in cui l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene presenta un'emivita *in vivo* da circa 23 a circa 35 giorni; ed e) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene

comprendente: i) un dominio variabile di catena pesante (V_H) di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:8; ii) un dominio variabile di catena leggera (V_L) di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:10; iii) un dominio V_H di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:8 e un dominio V_L di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:10; iv) un dominio V_H di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 e SEQ ID NO:3; v) un dominio V_L di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 e SEQ ID NO:6; vi) un dominio V_H di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 e SEQ ID NO:13; vii) un dominio V_H di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 e SEQ ID NO:3 e un dominio V_L di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 e SEQ ID NO:6; viii) un dominio V_H di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:11, SEQ ID NO: 12 e SEQ ID NO:13 e un dominio V_L di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 e SEQ ID NO:6; ix) una catena leggera di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:14; x) una catena pesante di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:15; o xi) una catena leggera di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO: 14 e una catena pesante di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:15. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene è secukinumab.

Sono qui in aggiunta divulgati metodi per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA, comprendenti somministrare al paziente secukinumab circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 150 mg - circa 300 mg, ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) mensilmente, in cui il paziente è stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa.

Sono qui in aggiunta divulgati metodi per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da

PsA, comprendenti somministrare al paziente secukinumab circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 150 mg - circa 300 mg, ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) mensilmente, in cui il paziente è stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa.

Sono qui in aggiunta divulgati metodi per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA, comprendenti somministrare al paziente secukinumab circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 150 mg - circa 300 mg, ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) mensilmente, in cui il paziente è selezionato per il trattamento sulla base del suo essere stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa.

Sono qui in aggiunta divulgati metodi per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA, comprendenti somministrare selettivamente al paziente secukinumab circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 150 mg - circa 300 mg, ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) mensilmente sulla base del fatto che il paziente sia stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa.

Sono qui in aggiunta divulgati metodi per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA, comprendenti somministrare al paziente secukinumab circa 10 mg/kg mediante iniezione endovenosa alle settimane 0, 2 e 4, e successivamente somministrare al paziente secukinumab circa 150 mg o circa 300 mg mediante iniezione sottocutanea a partire dalla settimana 8. In alcune forme di realizzazione, il paziente è stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1. Disegno dello studio AIN457F2306.

Figura 2A-C. Risposte dell'American College of Rheumatology (ACR) nel tempo dal basale alla settimana 24 (fase controllata da placebo), e alla settimana 52 per soggetti ai quali era stato assegnato in modalità casuale secukinumab al basale. È mostrata la proporzione di soggetti con un miglioramento del 20% (**Figura 2A**), del 50% (**Figura 2B**) e del 70% (**Figura 2C**) nei criteri di risposta ACR (ACR 20, ACR 50 e ACR 70, rispettivamente) nel tempo. I dati mancanti sono stati imputati come non risposte durante la settimana 24; i dati osservati sono riportati dalla settimana 24 alla settimana 52. *P < 0,05, **P < 0,01, e ***P < 0,001 vs placebo.

Figure 3A-B. Variazione media rispetto al basale del punteggio di Sharp totale modificato (vdH-mTSS) sino alla settimana 24 (fase controllata da placebo), e sino alla settimana 52 per soggetti ai quali era stato assegnato in modalità casuale secukinumab al basale. È mostrata la variazione media rispetto al basale di vdH-mTSS alla settimana 24 (**Figura 3A**) e alla settimana 52 (**Figura 3B**). Le analisi statistiche alla settimana 24 sono state valutate servendosi di un modello ANCOVA non parametrico, con estrapolazione lineare per dati mancanti. I dati sino alla settimana 52 rappresentano quei soggetti ai quali era stato assegnato in modalità casuale secukinumab al basale soltanto. *P<0,05 rispetto al placebo.

Figure 4A-B. Risposte ACR nella settimana 24 in soggetti naïve per agenti biologici e soggetti che hanno sperimentato agenti biologici (analisi di imputazione dei non responder). La proporzione di soggetti con un miglioramento del 20%, 50% e 70% dei criteri di risposta ACR (ACR 20, ACR 50 e ACR 70, rispettivamente) nel tempo è mostrata per a) soggetti naïve per agenti biologici (**Figura 4A**) e soggetti che hanno sperimentato agenti biologici (**Figura 4B**). I dati mancanti sono stati imputati come non risposte. *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001 vs placebo. Nessun confronto statistico con placebo era possibile per la risposta ACR 70 nella settimana 24 in soggetti che avevano sperimentato agenti biologici per via dell'assenza di responder nel gruppo placebo.

Figure 5A-B. Risposte ACR nel tempo sino alla settimana 24 in soggetti con e senza concomitante MTX (analisi di imputazione dei non responder). La proporzione di soggetti con un miglioramento del 20%, 50% e 70% dei criteri di risposta ACR (ACR 20, ACR 50 e ACR 70, rispettivamente) nel tempo sino alla settimana 24 è mostrata per soggetti riceventi un trattamento concomitante con metotrexato (**Figura 5A**) e soggetti che non ricevevano MTX concomitante (**Figura 5B**). I dati mancanti sono stati imputati come non risposte. *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001 vs placebo.

Figura 6. Secukinumab 75 mg e 150 mg è superiore al placebo nell'inibire la progressione del danno strutturale articolare misurato mediante vdH-mTSS alla settimana 24. Popolazione intera (FAS). \ddagger P < 0,05 vs placebo. I valori mancanti alla settimana 24 sono stati imputati mediante estrapolazione lineare.

Figura 7. Rappresentazione grafica della distribuzione cumulativa per il punteggio vdH-mTSS totale settimana 24.

Figura 8. Progressione di vdH-mTSS totale nel tempo.

Figura 9A-B. Secukinumab mostra una significativa inibizione del danno strutturale sia in TNF-naïve (**Figura 9A**) sia in responder inadeguati a TNF (**Figura 9B**), così come misurato mediante vdH-mTSS.

Figura 10A-B. Variazioni medie (+ deviazione standard) di mTSS per completatori di raggi X (vale a dire, pazienti che avevano misurazioni di raggi X al basale, alla settimana 16/24 e alla settimana 52) durante due periodi di tempo, dal basale alla settimana 24 (**Figura 10A**) e dalla settimana 24 alla settimana 52 (**Figura 10B**). EV, endovena/per via endovenosa; mTSS, punteggio di Sharp totale modificato; SC, sottocute/per via sottocutanea; SD, deviazione standard

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELLA DIVULGAZIONE

Uno scopo della divulgazione è fornire metodi per inibire il danno strutturale (ad esempio, a livello di ossa e/o articolazioni) in pazienti affetti da artrite psoriasica (PsA) utilizzando antagonisti di IL-17, ad esempio, secukinumab.

Il termine "comprendente" abbraccia "includente" e "consistente in", ad esempio, una composizione "comprendente" X può consistere esclusivamente in X o può includere qualcosa di aggiuntivo, ad esempio X + Y.

Come qui utilizzata, la locuzione "inibire la progressione del danno strutturale" è sinonimo di "prevenire la progressione del danno strutturale", ed è utilizzata per indicare ridurre, abrogare o rallentare il danno a livello di ossa e/o articolazioni che si associa a PsA. Tale danno a livello di ossa e/o articolazioni include, ad esempio, erosione, restringimento dello spazio articolare (JSN), fenomeni a "pencil in cup", allargamento, restringimento, sublussazione, proliferazione ossea, osteolisi e/o anchilosi. Sussistono vari metodi di punteggio radiografici per misurare la progressione del danno strutturale in pazienti affetti da PsA, ad esempio Steinbrocker modificato, punteggio di Sharp, mTSS (altresì indicato come vdH-mTSS), e punteggio di Ratingen (si veda, ad esempio, van der Heijde (2005) Ann. Rheum. Dis. 64:ii61-ii64). In alcune forme di realizzazione, l'mTSS (altresì indicato come vdH-mTSS) è utilizzato per valutare la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA. In alcune forme di realizzazione, inibire la progressione di danno strutturale è definito come un cambiamento

rispetto al basale di vdH-mTSS pari a $< 0,57, \leq 0,5, \leq 0,3, \leq 0,25, \leq 0,20, \leq 0,15, \leq 0,13, \leq 0,10, < 0,05, \text{ o } \leq 0,02$, e può includere il mantenimento di questo effetto nel tempo. Il cambiamento rispetto al basale può essere misurato in qualsiasi dato punto temporale, ad esempio, 24 settimane dopo l'inizio del trattamento, 52 settimane dopo l'inizio del trattamento. In alcune forme di realizzazione, l'inibizione della progressione strutturale è definita come un cambiamento di punteggio di mTSS di $< 0,5$ rispetto al basale.

L'inibizione della progressione del danno strutturale può altresì essere valutata analizzando particolari tipi di danno a livello di ossa e articolazioni (ad esempio, erosione, restringimento dello spazio articolare (JSN), fenomeni a "pencil in cup", allargamento, restringimento, sublussazione, proliferazione ossea, osteolisi e/o anchilosi). In alcune forme di realizzazione, l'imaging radiografico dell'erosione è utilizzato per valutare la progressione di danno strutturale in un paziente affetto da PsA. In alcune forme di realizzazione, l'inibizione della progressione del danno strutturale è definita come un cambiamento rispetto al basale del punteggio di erosione pari a $< 0,35, \leq 0,30, \leq 0,25, \leq 0,2, \leq 0,15, \leq 0,1, \leq 0,08, \leq 0,05, \leq 0,03$. In alcune forme di realizzazione, l'imaging radiografico di JSN è usato per valutare la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA. In alcune forme di realizzazione, l'inibizione della progressione del danno strutturale è definito come un cambiamento rispetto al basale del punteggio JSN pari a $< 0,23, \leq 0,20, \leq 0,15, \leq 0,10, < 0,05, \leq \text{ o } 0,02$.

In aggiunta all'imaging radiografico, altri metodi utili per visualizzare cambiamenti della struttura ossea e/o articolare includono MRI e ultrasuoni, ad esempio, ultrasuoni Power Doppler e in scala di grigi (PDUS). Il sistema di punteggio utilizzato per valutare i cambiamenti a livello della struttura ossea e/o articolare dipenderà dalla modalità di visualizzazione selezionata da un medico, ad esempio, il punteggio PDUS composito OMERACT-EULAR può essere utilizzato per valutare l'attività sinoviale quando sono applicati PDUS.

Il termine "circa" in relazione a un valore numerico x indica, ad esempio, $\pm 10\%$. Quando utilizzato davanti a un intervallo numerico o a un elenco di numeri, il termine "circa" si applica a ciascun numero nella serie, ad esempio, la locuzione "circa 1-5" dovrebbe essere interpretata come "circa 1 - circa 5", o, ad esempio, la locuzione "circa 1, 2, 3, 4" dovrebbe essere interpretata come "circa 1, circa 2, circa 3, circa 4, ecc.".

La parola "sostanzialmente" non esclude "completamente", ad esempio, una composizione che è "sostanzialmente priva" di Y può essere completamente priva di Y. Laddove necessario, la parola "sostanzialmente" può essere omessa dalla definizione della divulgazione.

Il termine "anticorpo" come qui utilizzato si riferisce ad anticorpi interi. Un "anticorpo" presente in natura è una glicoproteina comprendente almeno due catene pesanti (H) e due catene leggere (L) interconnesse da legami disolfuro. Ciascuna catena pesante è composta da una regione variabile di catena pesante (qui abbreviata in V_H) e da una regione costante di catena pesante. La regione costante di catena pesante è costituita da tre domini, CH1, CH2 e CH3. Ciascuna catena leggera è composta da una regione variabile di catena leggera (qui abbreviata in V_L) e da una regione costante di catena leggera. La regione costante di catena leggera è composta da un dominio, CL. Le regioni V_H e V_L possono essere ulteriormente suddivise in regioni di ipervariabilità, denominate regioni ipervariabili o regioni determinanti la complementarità (CDR), inframezzate a regioni che sono più conservate, denominate regioni cornice (FR). Ciascuna V_H e V_L è composta da tre CDR e quattro FR, disposte dall'estremità ammino-terminale all'estremità carbossi-terminale nel seguente ordine: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Le regioni variabili delle catene pesanti e leggere contengono un dominio di legame che interagisce con un antigene. Le regioni costanti degli anticorpi possono mediare il legame dell'immunoglobulina ai tessuti o fattori dell'ospite, ivi incluse varie cellule del sistema immunitario (ad esempio, cellule effettrici) e il primo componente (C1q) del sistema classico del complemento.

Il termine " frammento legante l'antigene" di un anticorpo come qui utilizzato si riferisce a frammenti (ivi incluse catene singole) di un anticorpo che mantengono la capacità di legarsi specificamente a un antigene (ad esempio, IL-17). È stato mostrato che la funzione legante antigene di un anticorpo può essere esplicata da frammenti di un anticorpo di lunghezza intera. Esempi di frammenti di legame racchiusi entro il termine " frammento legante l'antigene" di un anticorpo includono un frammento Fab, un frammento monovalente consistente nei domini V_L , V_H , CL e CH1; un frammento F(ab)₂, un frammento bivalente comprendente due frammenti Fab collegati da un ponte disolfuro a livello della regione cerniera; un frammento Fd consistente nei domini V_H e CH1; un frammento Fv consistente nei domini V_L e V_H di un singolo braccio di un anticorpo; un frammento dAb (Ward *et*

al., 1989 Nature 341:544-546), il quale consiste in un dominio V_H; e una CDR isolata. Siti leganti l'antigene esemplificativi includono le CDR di secukinumab, così come riportate nelle SEQ ID NO:1-6 e 11-13 (**Tabella 1**), preferibilmente la CDR3 di catena pesante. Inoltre, sebbene i due domini del frammento Fv, V_L e V_H, siano codificati da geni separati, essi possono essere uniti, utilizzando metodi ricombinanti, mediante un linker sintetico che fa sì che essi possano essere prodotti come una singola catena proteica in cui le regioni V_L e V_H si accoppiano per formare molecole monovalenti (note come Fv a catena singola (scFv); si vedano, ad esempio, Bird *et al.*, 1988 Science 242:423-426; e Huston *et al.*, 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883). Tali anticorpi a catena singola sono altresì intesi essere racchiusi entro la locuzione "frammento legante l'antigene". Anticorpi a catena singola e altri frammenti leganti l'antigene sono ottenuti utilizzando tecniche convenzionali note all'esperto del ramo.

Un "anticorpo isolato", come qui utilizzato, si riferisce a un anticorpo che è sostanzialmente privo di altri anticorpi aventi specificità antigeniche differenti (ad esempio, un anticorpo isolato che si lega specificamente a IL-17 è sostanzialmente privo di anticorpi che si legano specificamente ad antigeni diversi da IL-17). La locuzione "anticorpo monoclonale" o "composizione a base di anticorpo monoclonale" come qui utilizzata si riferisce a una preparazione di molecole anticorpali di una singola composizione molecolare. La locuzione "anticorpo umano", come qui utilizzata, è intesa includere anticorpi aventi regioni variabili in cui sia le regioni cornice che le CDR sono derivate da sequenze di origine umana. Un "anticorpo umano" non deve necessariamente essere prodotto da un essere umano, tessuto umano o una cellula umana. Gli anticorpi umani della divulgazione possono includere residui amminoacidici non codificati da sequenze umane (ad esempio, mutazioni introdotte mediante mutagenesi casuale o sito-specifica *in vitro*, mediante aggiunta di N-nucleotidi in corrispondenza di giunzioni *in vivo* durante la ricombinazione di geni per anticorpi, o mediante mutazione somatica *in vivo*). In alcune forme di realizzazione dei processi e delle composizioni divulgati, l'anticorpo anti-IL-17 è un anticorpo umano, un anticorpo isolato e/o un anticorpo monoclonale.

Il termine "IL-17" si riferisce a IL-17A, in passato nota come CTLA8, e include IL-17A di tipo selvatico da varie specie (ad esempio, uomo, topo e scimmia), varianti polimorfiche di IL-17A, ed equivalenti funzionali di IL-

17A. Equivalenti funzionali di IL-17A secondo la presente divulgazione presentano preferibilmente un'identità di sequenza complessiva di almeno circa il 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, o anche del 99% con una IL-17A di tipo selvatico (ad esempio, IL-17A umana), e mantengono sostanzialmente la capacità di indurre la produzione di IL-6 da parte di fibroblasti dermici umani.

Il termine " K_D " è inteso riferirsi alla velocità di dissociazione di una particolare interazione anticorpo-antigene. Il termine " K_D ", come qui utilizzato, è inteso riferirsi alla costante di dissociazione, che è ottenuta dal rapporto tra K_d e K_a (ossia, K_d/K_a) ed è espressa come una concentrazione molare (M). I valori di K_D per anticorpi possono essere determinati, ad esempio, servendosi della risonanza plasmonica di superficie, o di un sistema biosensore (ad esempio, Biacore®). In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio secukinumab, si lega a IL-17 umana con una K_D di ~ 100-250 pM.

Il termine "affinità" si riferisce alla forza di interazione tra anticorpo e antigene in singoli siti antigenici. In ciascun sito antigenico, la regione variabile del "braccio" anticorpale interagisce attraverso forze non covalenti deboli con l'antigene in numerosi siti; quante più interazioni, tanto più potente l'affinità. Saggi standard per valutare l'affinità di legame degli anticorpi verso IL-17 di varie specie sono noti nell'arte, ivi inclusi ad esempio ELISA, Western blot e RIA. La cinetica di legame (ad esempio, affinità di legame) degli anticorpi può essere altresì valutata mediante saggi standard noti nell'arte, come, ad esempio, mediante analisi Biacore®.

Di conseguenza, un anticorpo che "inibisce" una o più di queste proprietà funzionali di IL-17 (ad esempio, attività biochimica, immunochimica, cellulare, fisiologica o altre attività biologiche, o simili), così come determinato secondo metodologie note nell'arte e qui descritte, sarà inteso correlarsi a una riduzione statisticamente significativa della particolare attività relativamente a quella osservata in assenza dell'anticorpo (o quando è presente un anticorpo di controllo di specificità irrilevante). Un anticorpo che inibisce l'attività di IL-17 influenza una riduzione statisticamente significativa, ad esempio, di almeno circa il 10% del parametro misurato, di almeno il 50%, l'80% o il 90%, e in talune forme di realizzazione dei metodi e delle composizioni divulgati, l'anticorpo anti-IL-17 utilizzato può inibire più del 95%, 98% o 99% dell'attività funzionale di IL-17.

"Inibire IL-6" come qui utilizzato si riferisce alla capacità di un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante

l'antigene (ad esempio, secukinumab) di ridurre la produzione di IL-6 a partire da fibroblasti dermici umani primari. La produzione di IL-6 in fibroblasti (dermici) primari umani dipende dalla IL-17 (Hwang *et al.*, (2004) *Arthritis Res Ther*; 6:R120-128). In breve, fibroblasti dermici umani sono stimolati con IL-17 ricombinante in presenza di varie concentrazioni di una molecola legante IL-17 o recettore per l'IL-17 umana con parte Fc. L'anticorpo anti-CD25 chimerico Simulect® (basiliximab) può essere opportunamente utilizzato come controllo negativo. Il surnatante viene prelevato dopo 16 h di stimolazione e saggiato in termini di IL-6 mediante ELISA. Un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab, presenta tipicamente una IC₅₀ per l'inibizione della produzione di IL-6 (in presenza di IL-17 umana 1 nM) di circa 50 nM o meno (ad esempio, da circa 0,01 a circa 50 nM), quando esaminata come sopra, ossia, detta attività inibitoria essendo misurata sulla produzione di IL-6 indotta da hu-IL-17 in fibroblasti dermici umani. In alcune forme di realizzazione dei metodi, degli usi e dei kit divulgati, anticorpi anti-IL-17 o loro frammenti leganti l'antigene, ad esempio, secukinumab, e loro derivati funzionali presentano una IC₅₀ per l'inibizione della produzione di IL-6 come sopra definita di circa 20 nM o meno, più preferibilmente di circa 10 nM o meno, più preferibilmente di circa 5 nM o meno, più preferibilmente di circa 2 nM o meno, più preferibilmente di circa 1 nM o meno.

Il termine "derivato", se non altrimenti indicato, è utilizzato per definire varianti di sequenza amminoacidica, e modifiche covalenti (ad esempio, pegilazione, deamidazione, idrossilazione, fosforilazione, metilazione, ecc.) di un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab, secondo la presente divulgazione, ad esempio, di una sequenza specificata (ad esempio, un dominio variabile). Un "derivato funzionale" include una molecola avente un'attività biologica qualitativa in comune con gli anticorpi anti-IL-17 divulgati. Un derivato funzionale include frammenti e analoghi peptidici di un anticorpo anti-IL-17 come qui divulgato. I frammenti comprendono regioni entro la sequenza di un polipeptide secondo la presente divulgazione, ad esempio, di una sequenza specificata. Derivati funzionali di anticorpi anti-IL-17 qui divulgati (ad esempio, derivati funzionali di secukinumab) comprendono preferibilmente domini V_H e/o V_L che presentano un'identità di sequenza complessiva di almeno circa il 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, o persino del 99% con le sequenze V_H e/o V_L degli anticorpi anti-IL-17 e di loro frammenti leganti l'antigene qui divulgati (ad

esempio, le sequenze V_H e/o V_L di **Tabella 1**) e mantengono sostanzialmente la capacità di legarsi alla IL-17 umana o, ad esempio, di inibire la produzione di IL-6 di fibroblasti dermici umani indotti da IL-17.

La locuzione "sostanzialmente identico" significa che la sequenza amminoacidica o nucleotidica di rilevanza (ad esempio, il dominio V_H o V_L) sarà identica a, o avrà differenze non sostanziali (ad esempio, attraverso sostituzioni amminoacidiche conservate) a confronto con, una particolare sequenza di riferimento. Differenze non sostanziali includono cambiamenti amminoacidici minori, quali 1 o 2 sostituzioni in una sequenza a 5 amminoacidi di una regione specificata (ad esempio, dominio V_H o V_L). Nel caso di anticorpi, il secondo anticorpo presenta la medesima specificità e presenta almeno il 50% dell'affinità dello stesso. Sequenze sostanzialmente identiche (ad esempio, un'identità di sequenza di almeno circa l'85%) alle sequenze qui divulgate fanno anch'esse parte di questa domanda. In alcune forme di realizzazione, l'identità di sequenza di un anticorpo anti-IL-17 derivato (ad esempio, un derivato di secukinumab, ad esempio, un anticorpo biosimilare a secukinumab) può essere di circa il 90% o maggiore, ad esempio, pari al 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o più relativamente alle sequenze divulgate.

"Identità" rispetto a un polipeptide nativo e al suo derivato funzionale è qui definita come la percentuale di residui amminoacidici nella sequenza candidata che sono identici ai residui di un corrispondente polipeptide nativo, dopo allineamento delle sequenze e introduzione di gap, se necessario, per ottenere la l'identità percentuale massima, e non considerando alcuna sostituzione conservativa come parte dell'identità di sequenza. Né le estensioni N- o C-terminali né le inserzioni vanno interpretate come riducenti l'identità. Metodi e programmi informatici per l'allineamento sono ben noti. L'identità percentuale può essere determinata mediante algoritmi di allineamento standard, ad esempio, il Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) descritto da Altshul *et al.* ((1990) J. Mol. Biol., 215: 403 410); l'algoritmo di Needleman *et al.* ((1970) J. Mol. Biol., 48: 444 453); o l'algoritmo di Meyers *et al.* ((1988) Comput. Appl. Biosci., 4: 11 17). Un insieme di parametri può essere la matrice di punteggio Blosum 62 con una penalità di gap di 12, una penalità di estensione di gap di 4, e una penalità di gap di spostamento di cornice di 5. L'identità percentuale tra due sequenze amminoacidiche o nucleotidiche può essere altresì determinata utilizzando l'algoritmo di E. Meyers e W. Miller ((1989) CABIOS,

4:11-17) che è stato incorporato nel programma ALIGN (versione 2.0), utilizzando una tabella dei residui di peso PAM120, una penalità di lunghezza di gap di 12 e una penalità per i gap di 4.

"Amminoacido/i" si riferisce a tutti gli L- α -amminoacidi presenti in natura, ad esempio, e includono D-amminoacidi. La locuzione "variante di sequenza amminoacidica" si riferisce a molecole con alcune differenze nelle loro sequenze amminoacidiche a confronto con le sequenze secondo la presente divulgazione. Varianti di sequenza amminoacidica di un anticorpo secondo la presente divulgazione, ad esempio, di una sequenza specificata, presentano pur sempre la capacità di legarsi alla IL-17 umana o, ad esempio, di inibire la produzione di IL-6 di fibroblasti dermici umani indotti da IL-17. Varianti di sequenza amminoacidica includono varianti di sostituzione (quelle che presentano almeno un residuo amminoacidico rimosso e un amminoacido differente inserito al suo posto nella medesima posizione in un polipeptide secondo la presente divulgazione), varianti di inserzione (quelle con uno o più amminoacidi inseriti immediatamente adiacenti a un amminoacido in una posizione particolare in un polipeptide secondo la presente divulgazione) e varianti di delezione (quelle con uno o più amminoacidi rimossi in un polipeptide secondo la presente divulgazione).

Come qui utilizzato, "mensilmente" è utilizzato per indicare 30 giorni o 4 settimane, secondo quanto affermato dal contesto.

Come qui utilizzata, la locuzione "naïve per agente biologico" si riferisce a un paziente affetto da PsA che non è stato in precedenza trattato con un agente biologico, ad esempio, ustekinumab, un inibitore di TNF alfa, ecc. Come qui utilizzata, la locuzione "che ha sperimentato agenti biologici" si riferisce a un paziente affetto da PsA che è stato in precedenza trattato con un agente biologico per PsA, ad esempio, ustekinumab, un inibitore di TNF alfa, ecc. Come qui utilizzate, le locuzioni "non è stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF" e "naïve per TNF" si riferiscono a un paziente affetto da PsA che non è stato in precedenza trattato con un inibitore di TNF alfa per PsA. Come qui utilizzate, le locuzioni "è stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF" e "che ha sperimentato TNF" si riferiscono a un paziente affetto da PsA che è stato in precedenza trattato con un inibitore di TNF alfa (ad esempio, infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab). Sono inclusi pazienti che erano refrattari o mostravano una risposta inadeguata al trattamento con inibitore di TNF alfa,

nonché pazienti che hanno interrotto il trattamento con l'inibitore di TNF alfa per motivi di sicurezza o tollerabilità. Come qui utilizzate, le locuzioni "mostrava una risposta inadeguata a un pregresso trattamento con l'antagonista di TNF", "responder inadeguato a TNF" e "TNF-IR" si riferiscono a un paziente affetto da PsA che è stato in precedenza trattato con un inibitore di TNF alfa per PsA (ad esempio, infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab), ma i cui sintomi (ad esempio, sintomi cutanei e/o articolari) non erano adeguatamente controllati dall'inibitore di TNF alfa (ad esempio, un paziente con PsA attiva, nonostante almeno 4 settimane, almeno 8 settimane, almeno 3 mesi, almeno 14 settimane o almeno 4 mesi di trattamento con l'uso di una dose approvata dell'agente anti-TNF). In alcune forme di realizzazione dei metodi, dei kit, degli antagonisti di IL-17 e degli usi divulgati, il paziente è naïve per agenti biologici, ha sperimentato agenti biologici, è naïve per TNF, ha sperimentato TNF, o TNF-IR.

Come qui utilizzati, "selezionare" e "selezionato" in riferimento a un paziente sono utilizzati per indicare che un particolare paziente è scelto specificamente da un gruppo più ampio di pazienti sulla base (per via) del fatto che il particolare paziente presenta un criterio prestabilito. Analogamente, "trattare selettivamente" si riferisce a fornire un trattamento a un paziente che presenta una particolare malattia, dove quel paziente è specificamente scelto da un gruppo più ampio di pazienti sulla base del fatto che il particolare paziente presenta un criterio prestabilito. Analogamente, "somministrare selettivamente" si riferisce a somministrare un farmaco a un paziente che è scelto specificamente da un gruppo più ampio di pazienti sulla base (per via) del fatto che il particolare paziente presenta un criterio prestabilito. Con selezionare, trattare selettivamente e somministrare selettivamente si intende che a un paziente è erogata una terapia personalizzata sulla base della storia personale del paziente (ad esempio, pregressi interventi terapeutici, ad esempio, pregresso trattamento con agenti biologici, ad esempio, trattamento pregresso con un antagonista di TNF alfa) e/o della sua biologia, anziché essere somministrato un regime di trattamento standard basato esclusivamente sul fatto che il paziente presenta una particolare malattia. Selezionare, in riferimento a un metodo di trattamento come qui utilizzato, non si riferisce a un trattamento fortuito di un paziente che presenta un particolare criterio, ma piuttosto si riferisce alla scelta deliberata di somministrare un trattamento a un paziente sulla base del fatto che il paziente presenta un particolare criterio.

Così, trattamento/somministrazione selettivo/a differisce da trattamento/somministrazione standard, il quale/la quale eroga un farmaco particolare a tutti i pazienti con una data malattia, indipendentemente dalla loro storia e/o biologia.

Come qui utilizzati, "selezionare un paziente per il trattamento sulla base del fatto che il paziente sia stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF" e simili sono utilizzati per indicare che un particolare paziente affetto da PsA è scelto da un gruppo più ampio o da pazienti affetti da PsA sulla base della pregressa esposizione di quel particolare paziente a un antagonista di TNF alfa. In alcune forme di realizzazione dei metodi, dei kit, degli antagonisti di IL-17 e degli usi divulgati, un paziente affetto da PsA è selezionato per il trattamento con un antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab) sulla base del fatto che al paziente sia stato in precedenza somministrato un antagonista di TNF alfa.

Come qui utilizzato, "DMARD" si riferisce a un farmaco antireumatico modificante la malattia, ad esempio, metotrexato.

Come qui utilizzata, "PsA attiva" si riferisce ad artrite psoriasica attiva, definita come > 3 articolazioni tumefatte e > 3 articolazioni dolenti. In alcune forme di realizzazione, il paziente da trattare è affetto da PsA attiva.

Come qui utilizzato, un paziente avente "psoriasi concomitante" si riferisce a un paziente affetto da PsA che presenta in aggiunta psoriasi del tipo a placche. In alcune forme di realizzazione dei metodi, dei kit, degli antagonisti di IL-17 e degli usi divulgati, il paziente presenta concomitante psoriasi, ad esempio, concomitante psoriasi del tipo a placche da moderata a grave. I medici solitamente definiscono psoriasi da moderata a grave pazienti che presentano un'area di superficie corporea (BSA) > 10 o un indice di area e di gravità della psoriasi (PASI) > 10, accoppiato con un indice dermatologico di qualità della vita (DLQI) > 10 (si veda, ad esempio, Mrowietz *et al.* (2011) Arch. Dermatol. Res. 303:1-10).

Antagonisti di IL-17

I vari processi, kit e metodi divulgati utilizzano un antagonista di IL-17, ad esempio, molecola legante IL-17 (ad esempio, recettore solubile per IL-17, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab) o molecola legante il recettore per IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-recettore per IL-17 o suo

frammento legante l'antigene). In alcune forme di realizzazione, l'antagonista di IL-17 è una molecola legante IL-17, preferibilmente un anticorpo anti-IL-7 o suo frammento legante l'antigene.

In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende almeno un dominio variabile di catena pesante (V_H) di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili CDR1, CDR2 e CDR3, detta CDR1 avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:1, detta CDR2 avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:2, e detta CDR3 avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:3. In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende almeno un dominio variabile di catena leggera (V_L) di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili CDR1', CDR2' e CDR3', detta CDR1' avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:4, detta CDR2' avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:5 e detta CDR3' avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:6. In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende almeno un dominio variabile di catena pesante (V_H) di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili CDR1-x, CDR2-x e CDR3-x, detta CDR1-x avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:11, detta CDR2-x avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:12, e detta CDR3-x avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:13.

In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende almeno un dominio V_H di immunoglobulina (Ig) e almeno un dominio V_L di immunoglobulina, in cui: a) il dominio V_H di Ig comprende (ad esempio, in sequenza): i) regioni ipervariabili CDR1, CDR2 e CDR3, detta CDR1 avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:1, detta CDR2 avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:2, e detta CDR3 avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:3; o ii) regioni ipervariabili CDR1-x, CDR2-x e CDR3-x, detta CDR1-x avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:11, detta CDR2-x avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:12, e detta CDR3-x avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:13; e b) il dominio V_L di Ig comprende (ad esempio, in sequenza) le regioni ipervariabili CDR1', CDR2' e CDR3', detta CDR1' avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:4, detta CDR2' avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:5, e detta CDR3' avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:6.

In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende: a) un

dominio variabile di catena pesante (V_H) di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:8; b) un dominio variabile di catena leggera (V_L) di Ig comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:10; c) un dominio V_H di Ig comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:8 e un dominio V_L di Ig comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:10; d) un dominio V_H di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, e SEQ ID NO:3; e) un dominio V_L di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 e SEQ ID NO:6; f) un dominio V_H di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 e SEQ ID NO:13; g) un dominio V_H di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, e SEQ ID NO:3 e un dominio V_L di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 e SEQ ID NO:6; o h) un dominio V_H di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 e SEQ ID NO:13 e un dominio V_L di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:4, SEQ ID NO: 5, e SEQ ID NO:6.

Per facilità di riferimento, le sequenze amminoacidiche delle regioni ipervariabili dell'anticorpo monoclonale secukinumab, sulla base della definizione di Kabat e come determinato dall'analisi a raggi X e servendosi dell'approccio di Chothia e collaboratori, sono fornite nella **Tabella 1** di seguito riportata.

Tabella 1: Sequenze amminoacidiche delle regioni ipervariabili degli anticorpi monoclonali secukinumab.

Catena leggera		
CDR1'	Kabat	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
	Chothia	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
CDR2'	Kabat	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
	Chothia	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
CDR2'	Kabat	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
	Chothia	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
Catena pesante		

CDR1	Kabat	N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:1)
CDR1-x	Chothia	G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:11)
CDR2	Kabat	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G (SEQ ID NO:2)
CDR2-x	Chothia	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (SEQ ID NO:12)
CDR3	Kabat	D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L (SEQ ID NO:3)
CDR3-x	Chothia	C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G (SEQ ID NO:13)

In forme di realizzazione preferite, i domini di regione costante comprendono preferibilmente anche domini di regione costante umani adatti, ad esempio come descritto in "Sequences of Proteins of Immunological Interest", Kabat E.A. *et al*, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health. Il DNA codificante per il V_L di secukinumab è riportato in SEQ ID NO:9. Il DNA codificante per il V_H di secukinumab è riportato in SEQ ID NO:7.

In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene (ad esempio, secukinumab) comprende le tre CDR di SEQ ID NO: 10. In altre forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende le tre CDR di SEQ ID NO: 8. In altre forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende le tre CDR di SEQ ID NO:10 e le tre CDR di SEQ ID NO:8. Le CDR di SEQ ID NO:8 e SEQ ID NO: 10 si possono rintracciare nella **Tabella 1**.

In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende la catena leggera di SEQ ID NO: 14. In altre forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende la catena pesante di SEQ ID NO: 15. In altre forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende la catena leggera di SEQ ID NO: 14 e il dominio pesante di SEQ ID NO: 15. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende le tre CDR di SEQ ID NO: 14. In altre forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende le tre CDR di SEQ ID NO:15. In altre forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprende le tre CDR di SEQ ID NO: 14 e le tre CDR di SEQ ID NO: 15. Le CDR di SEQ ID NO: 14 e di SEQ ID NO: 15 si possono rintracciare nella **Tabella**

1.

Le regioni ipervariabili possono essere associate a qualsiasi tipo di regioni cornice, sebbene preferibilmente siano di origine umana. Regioni cornice adatte sono descritte in Kabat E.A. *et al*, *ibid*. La cornice di catena pesante preferita è una cornice di catena pesante umana, ad esempio quella dell'anticorpo secukinumab. Essa consiste nella sequenza, ad esempio, delle regioni FR1 (amminoacidi da 1 a 30 di SEQ ID NO:8), FR2 (amminoacidi da 36 a 49 di SEQ ID NO:8), FR3 (amminoacidi da 67 a 98 di SEQ ID NO:8) e FR4 (amminoacidi da 117 a 127 di SEQ ID NO:8). Prendendo in considerazione le determinate regioni ipervariabili di secukinumab mediante analisi a raggi X, un'altra cornice di catena pesante preferita consiste nella sequenza delle regioni FR1-x (amminoacidi da 1 a 25 di SEQ ID NO:8), FR2-x (amminoacidi da 36 a 49 di SEQ ID NO:8), FR3-x (amminoacidi da 61 a 95 di SEQ ID NO:8) e FR4 (amminoacidi da 119 a 127 di SEQ ID NO:8). In modo simile, la cornice di catena leggera consiste, in sequenza, nelle regioni FR1' (amminoacidi da 1 a 23 di SEQ ID NO:10), FR2' (amminoacidi da 36 a 50 di SEQ ID NO:10), FR3' (amminoacidi da 58 a 89 di SEQ ID NO:10) e FR4' (amminoacidi da 99 a 109 di SEQ ID NO:10).

In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio secukinumab, è un anticorpo anti-IL-17 umana che comprende almeno: a) una catena pesante di immunoglobulina o suo frammento che comprende un dominio variabile comprendente, in sequenza, le regioni ipervariabili CDR1, CDR2 e CDR3 e la parte costante o suo frammento di una catena pesante umana; detta CDR1 avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:1, detta CDR2 avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:2, e detta CDR3 avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO: 3; o b) una catena leggera di immunoglobulina o suo frammento che comprende un dominio variabile comprendente, in sequenza, le regioni ipervariabili CDR1', CDR2', e CDR3' e la parte costante o suo frammento di una catena leggera umana, detta CDR1' avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO: 4, detta CDR2' avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:5, e detta CDR3' avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:6.

In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene è selezionato da un anticorpo a catena singola o suo frammento legante l'antigene che comprende un sito legante l'antigene

comprendente: a) un primo dominio comprendente, in sequenza, le regioni ipervariabili CDR1, CDR2 e CDR3, detta CDR1 avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:1, detta CDR2 avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:2, e detta CDR3 avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:3; e b) un secondo dominio comprendente, in sequenza, le regioni ipervariabili CDR1', CDR2' e CDR3', detta CDR1' avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:4, detta CDR2' avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:5, e detta CDR3' avendo la sequenza amminoacidica SEQ ID NO:6; e c) un linker peptidico il quale è legato all'estremità N-terminale del primo dominio e all'estremità C-terminale del secondo dominio o all'estremità C-terminale del primo dominio e all'estremità N-terminale del secondo dominio.

In alternativa, un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene come utilizzato nei metodi divulgati può comprendere un derivato degli anticorpi anti-IL-17 qui riportati per sequenza (ad esempio, una versione pegilata di secukinumab). In alternativa, il dominio V_H o V_L di un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene utilizzato nei metodi divulgati può avere domini V_H o V_L che sono sostanzialmente identici ai domini V_H o V_L qui riportati (ad esempio, quelli esposti in SEQ ID NO:8 e 10). Un anticorpo anti-IL-17 umano qui divulgato può comprendere una catena pesante che è sostanzialmente identica a quella riportata come SEQ ID NO: 15 e/o una catena leggera che è sostanzialmente identica a quella riportata come SEQ ID NO: 14. Un anticorpo anti-IL-17 umano qui divulgato può comprendere una catena pesante che comprende SEQ ID NO: 15 e una catena leggera che comprende SEQ ID NO: 14. Un anticorpo anti-IL-17 umano qui divulgato può comprendere: a) una catena pesante, comprendente un dominio variabile avente una sequenza amminoacidica sostanzialmente identica a quella mostrata in SEQ ID NO:8 e la parte costante di una catena pesante umana; e b) una catena leggera, comprendente un dominio variabile avente una sequenza amminoacidica sostanzialmente identica a quella mostrata in SEQ ID NO: 10 e la parte costante di una catena leggera umana.

In alternativa, un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene utilizzato nei metodi divulgati può essere una variante di sequenza amminoacidica degli anticorpi anti-IL-17 di riferimento qui riportati. La divulgazione include altresì anticorpi anti-IL-17 o loro frammenti leganti l'antigene (ad esempio, secukinumab) in cui uno o più dei residui amminoacidici del dominio V_H o V_L di secukinumab (ad esempio, Cys97 della catena

leggera), tipicamente soltanto pochi (ad esempio, 1-10), sono cambiati; ad esempio mediante mutazione, ad esempio, mutagenesi sito-diretta delle corrispondenti sequenze di DNA. In tutti tali casi di derivato e varianti, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene è in grado di inibire l'attività di IL-17 umana circa 1 nM (= 30 ng/mL) a una concentrazione di detta molecola pari a circa 50 nM o meno, circa 20 nM o meno, circa 10 nM o meno, circa 5 nM o meno, circa 2 nM o meno, o più preferibilmente di circa 1 nM o meno del 50%, detta attività inibitoria essendo misurata sulla produzione di IL-6 indotta da hu-IL-17 in fibroblasti dermici umani, come descritto nell'Esempio 1 di WO 2006/013107 .

In alcune forme di realizzazione, gli anticorpi anti-IL-17 o loro frammenti leganti l'antigene, ad esempio secukinumab, si legano a un epitopo della IL-17 umana matura comprendente Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17, ad esempio, secukinumab, si lega a un epitopo della IL-17 umana matura comprendente Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17, ad esempio, secukinumab, si lega a un epitopo di un omodimero di IL-17 avente due catene di IL-17 umane mature, detto epitopo comprendendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 su una catena e Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 sull'altra catena. Lo schema di numerazione dei residui utilizzato per definire questi epitopi si basa sul fatto che il residuo uno è il primo amminoacido della proteina matura (vale a dire, IL-17A che manca del peptide segnale N-terminale di 23 amminoacidi e che inizia con glicina). La sequenza per IL-17A immatura è riportata nella voce di Swiss-Prot Q16552. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 presenta una K_D di circa 100-200 pM. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 presenta una IC_{50} di circa 0,4 nM per la neutralizzazione *in vitro* dell'attività biologica della IL-17A umana circa 0,67 nM. In alcune forme di realizzazione, la biodisponibilità assoluta di anticorpo anti-IL-17 somministrato per via sottocutanea (s.c.) presenta un intervallo di circa 60 - circa 80%, ad esempio, circa 76%. In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17, quale secukinumab, presenta un'emivita di eliminazione di circa 4 settimane (ad esempio, da circa 23 a circa 35 giorni, da circa 23 a circa 30 giorni, ad esempio, circa 30 giorni). In alcune forme di realizzazione, l'anticorpo anti-IL-17 (quale secukinumab) presenta un T_{max} di circa 7-8 giorni.

Anticorpi anti-IL-17 particolarmente preferiti o loro frammenti leganti l'antigene utilizzati nei metodi divulgati sono anticorpi umani, in special modo secukinumab, come descritto negli Esempi 1 e 2 di WO 2006/013107. Secukinumab è un anticorpo monoclonale, ricombinante anti-interleuchina-17A (IL-17A, IL-17) umana ad alta affinità, interamente umano dell'isotipo IgG1/kappa che è attualmente oggetto di studi clinici per il trattamento di condizioni infiammatorie immunomediate. Secukinumab (si veda, ad esempio, WO2006/013107 e WO2007/117749) presenta un'affinità molto elevata per IL-17, vale a dire, una K_D di circa 100-200 pM e una IC_{50} per la neutralizzazione *in vitro* dell'attività biologica di IL-17A umana circa 0,67 nM di circa 0,4 nM. Così, secukinumab inibisce l'antigene in un rapporto molare di circa 1:1. Questa elevata affinità di legame rende l'anticorpo secukinumab particolarmente adatto per applicazioni terapeutiche. Inoltre, è stato determinato che secukinumab ha un'emivita molto lunga (~ 4 settimane), il che consente periodi prolungati tra le somministrazioni, una proprietà eccezionale nel trattare disordini cronici che si protraggono per tutta la vita, quale la PsA.

Altri antagonisti di IL-17 preferiti per uso nei metodi, nei kit e nei regimi divulgati sono broadalumab e altri antagonisti riportati nel brevetto statunitense n. 7,767,206 (WO08054603) e gli anticorpi anti-IL-17 riportati nei brevetti statunitensi n.: 8,057,794; 8,003,099; 8,110,191; e 7,838,638 e nelle domande di brevetto pubblicate statunitensi n: 20120034656 e 20110027290.

Metodi di trattamento e usi di antagonisti di IL-17

Gli antagonisti di IL-17 divulgati, ad esempio, molecole leganti IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab) o molecole leganti il recettore per IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene) possono essere utilizzati *in vitro*, *ex vivo* o incorporati in composizioni farmaceutiche e somministrati a individui (ad esempio, pazienti umani) *in vivo* per inibire la progressione di danno strutturale in pazienti affetti da PsA, ad esempio, in pazienti affetti da PsA che non sono stati in precedenza trattati con un inibitore di TNF (pazienti naïve per TNF) e in pazienti affetti da PsA che sono stati in precedenza trattati con un inibitore di TNF, ad esempio, pazienti che sono stati trattati con un inibitore di TNF, ma che hanno presentato una risposta inadeguata (ad esempio, mancata o minore di quanto desiderato) ad

esso (pazienti TNF-IR).

Gli antagonisti di IL-17, ad esempio molecole leganti IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab) o molecole leganti il recettore per IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-recettore per IL-17 o suo frammento legante l'antigene) possono essere utilizzati come composizione farmaceutica, quando combinati con un trasportatore farmaceuticamente accettabile. Tale composizione può contenere, oltre a un antagonista di IL-17, trasportatori, vari diluenti, riempitivi, sali, tamponi, stabilizzanti, solubilizzanti, e altri materiali ben noti nell'arte. Le caratteristiche del trasportatore dipenderanno dalla via di somministrazione. Le composizioni farmaceutiche per uso nei metodi divulgati possono altresì contenere agenti terapeutici aggiuntivi per il trattamento del particolare disordine mirato. Ad esempio, una composizione farmaceutica può anche includere agenti anti-infiammatori. Tali fattori e/o agenti aggiuntivi possono essere inclusi nella composizione farmaceutica per produrre un effetto sinergico con le molecole leganti IL-17, o per ridurre al minimo gli effetti collaterali causati dagli antagonisti di IL-17, ad esempio molecole leganti IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio secukinumab) o molecole leganti il recettore per IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-recettore per IL-17 o suo frammento legante l'antigene).

Composizioni farmaceutiche per uso nei metodi divulgati possono essere fabbricate in maniera convenzionale. In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è fornita in forma liofilizzata. Per la somministrazione immediata, essa è dissolta in un trasportatore acquoso adatto, ad esempio acqua sterile *ad iniectabilia* o soluzione salina fisiologica tamponata sterile. Se si considera desiderabile costituire una soluzione di volume maggiore per la somministrazione mediante infusione anziché iniezione in bolo, può essere vantaggioso incorporare albumina sierica umana o sangue eparinizzato proprio del paziente nella soluzione salina al momento della formulazione. La presenza di un eccesso di tale proteina fisiologicamente inerte impedisce la perdita di anticorpo per adsorbimento sulle pareti del contenitore e dei tubi utilizzati con la soluzione di infusione. Se si utilizza albumina, una concentrazione adatta è dallo 0,5 al 4,5% in peso della soluzione salina. Altre formulazioni comprendono formulazione liquida o liofilizzata.

Anticorpi, ad esempio, anticorpi contro IL-17, sono tipicamente formulati in forma acquosa pronta per la

somministrazione parenterale o come liofilizzati per la ricostituzione con un diluente adatto prima della somministrazione. In alcune forme di realizzazione dei metodi e degli usi divulgati, l'antagonista di IL-17, ad esempio, anticorpo anti-IL-17, ad esempio secukinumab, è formulato come liofilizzato. Formulazioni liofilizzate adatte possono essere ricostituite in un piccolo volume liquido (ad esempio, 1 mL) per consentire la somministrazione sottocutanea e possono fornire soluzioni con bassi livelli di aggregazione anticorpale. L'uso di anticorpi come il principio attivo di prodotti farmaceutici è ora diffuso, ivi inclusi i prodotti HERCEPTIN™ (trastuzumab), RITUXA™ (rituximab), SYNAGIS™ (palivizumab), ecc. Tecniche per la purificazione di anticorpi a un grado farmaceutico sono ben note nell'arte. Quando una quantità terapeuticamente efficace di un antagonista di IL-17, ad esempio, molecole leganti IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio secukinumab) o molecole leganti il recettore per IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-recettore per IL-17 o suo frammento legante l'antigene) viene somministrata mediante iniezione endovenosa, cutanea o sottocutanea, l'antagonista di IL-17 sarà sotto forma di una soluzione priva di pirogeni, accettabile per via parenterale. Una composizione farmaceutica per iniezione endovenosa, cutanea o sottocutanea può contenere, oltre all'antagonista di IL-17, un veicolo isotonico, quale cloruro di sodio, soluzione di Ringer, destrosio, destrosio e cloruro di sodio, Ringer lattato, o altro veicolo, così come noto nell'arte.

Il dosaggio appropriato varierà a seconda, ad esempio, dei particolari antagonisti di IL-17, ad esempio molecole leganti IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab) o molecole leganti il recettore per IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-recettore per IL-17 o suo frammento legante l'antigene) da impiegare, dell'ospite, della modalità di somministrazione e della natura e gravità della condizione da trattare, e della natura di trattamenti pregressi a cui il paziente è stato sottoposto. Infine, il professionista sanitario curante deciderà la quantità dell'antagonista di IL-17 con la quale trattare ciascun singolo paziente. In alcune forme di realizzazione, il professionista sanitario curante può somministrare dosi basse dell'antagonista di IL-17 e osservare la risposta del paziente. In altre forme di realizzazione, la/le dose/i iniziale/i di antagonista di IL-17 somministrata/e a un paziente è/sono elevata/e, e quindi titolata/e verso il basso fino a che non si verificano segni di recidiva. Dosi maggiori dell'antagonista di IL-17 possono essere somistrate fino a

ottenere l'effetto terapeutico ottimale per il paziente, e il dosaggio non viene generalmente ulteriormente aumentato.

Nell'attuare alcuni dei metodi di trattamento o degli usi della presente divulgazione, una quantità terapeuticamente efficace di un antagonista di IL-17, ad esempio, molecola legante IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab) o molecola legante il recettore per IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-recettore per IL-17 o suo frammento legante l'antigene) viene somministrata a un paziente, ad esempio, un mammifero (ad esempio, un essere umano). Sebbene si comprenda che i metodi divulgati forniscono il trattamento di pazienti affetti da PsA utilizzando un antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab), ciò non preclude che, se il paziente deve essere infine trattato con un antagonista di IL-17, tale terapia con antagonista di IL-17 sia necessariamente una monoterapia. Di fatto, se un paziente è selezionato per il trattamento con un antagonista di IL-17, allora l'antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab) può essere somministrato secondo i metodi della divulgazione a sé stante o in combinazione con altri agenti e altre terapie per il trattamento di pazienti affetti da PsA, ad esempio, in combinazione con almeno un agente per la PsA aggiuntivo, quale un agente immunosoppressore, un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) (ad esempio, MTX), un farmaco per il controllo del dolore (ad esempio, tramadolo o paracetamolo), uno steroide (ad esempio, prednisone), un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS), un antagonista delle citochine, un anabolizzante osseo, un anti-riassorbimento osseo, e loro combinazioni (ad esempio, terapie duplici e triple). Quando cosomministrato con uno o più agenti aggiuntivi, un antagonista di IL-17 può essere somministrato simultaneamente con l'altro agente, o consecutivamente. Se somministrato consecutivamente, il medico curante deciderà la sequenza appropriata di somministrazione dell'antagonista di IL-17 in combinazione con altri agenti, nonché i dosaggi appropriati per la cosomministrazione.

Farmaci anti-infiammatori non steroidei e agenti di controllo del dolore utili in combinazione con secukinumab per il trattamento di pazienti affetti da PsA includono derivato dell'acido propionico, derivato dell'acido acetico, derivati dell'acido enolico, derivati dell'acido fenamico, inibitori di COX, ad esempio, lumiracoxib, ibuprofene, fenoprofene, ketoprofene, flurbiprofene, oxaprozina, indometacina, sulindac, etodolac, ketorolac, nabumetone,

aspirina, naprossene, valdecoxib, etoricoxib, MK0966; rofecoxib, acetamminofene, celecoxib, diclofenac, tramadolo, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam, acido mefenamico, acido meclofenamico, acido flufenamico, acido tolfenamico, valdecoxib, parecoxib, etodolac, indometacina, aspirina, ibuprofene, firocoxib. DMARD utili in combinazione con un antagonista di IL-17, ad esempio, secukinumab, per il trattamento di pazienti affetti da PsA includono metotrexato (MTX), farmaci antimalarici (ad esempio, idrossiclorochina e clorochina), sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, ciclosporina, sali d'oro, minociclina, ciclofosfamide, D-penicillamina, minociclina, auranofina, tacrolimus, miocrisina, clorambucile. Steroidi (ad esempio, glucocorticoidi) utili in combinazione con un antagonista di IL-17, ad esempio secukinumab, per il trattamento di un paziente affetto da PsA includono prednisolone, prednisone, desametasone, cortisolo, cortisone, idrocortisone, metilprednisolone, betametasone, triamcinolone, beclometasone, fludrocortisone, deossicorticosterone, aldosterone.

Agenti biologici utili in combinazione con un antagonista di IL-17, ad esempio, secukinumab, per il trattamento di un paziente affetto da PsA includono ADALIMLTMAB (Humira®), ETANERCEPT (Enbrel®), INFLIXIMAB (Remicade®; TA-650), CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®; CDP870), GOLIMUMAB (Simponi®; CNT0148), ANAKINAS (Kineret®), RITUXIMAB (Rituxan®; MabThera®), ABATACEPT (Orencia®), TOCILIZUMAB (RoActemAS/Actemra®), antagonista di integrine (TYSABRI® (natalizumab)), antagonisti di IL-1 (ACZ885 (Ilaris), AnakinAS (Kineret®)), antagonisti di CD4, ulteriori antagonisti di IL-17 (LY2439821, RG4934, AMG827, SCH900117, R05310074, MEDI-571, CAT-2200), antagonisti di IL-23, antagonisti di IL-20, antagonisti di IL-6, antagonisti di TNF alfa (ad esempio, antagonisti di TNF alfa o antagonisti dei recettori per il TNF alfa, ad esempio, pegsunercept, ecc.), antagonisti di BlyS (ad esempio, atacicept, Benlysta®/LymphoStat-B® (belimumab)), inibitori di P38, antagonisti di CD20 (ocrelizumab, ofatumumab (Arzerra®)), antagonisti dell'interferone gamma (fontolizumab).

Un antagonista di IL-17, ad esempio, secukinumab, è opportunamente somministrato per via parenterale, per via endovenosa, ad esempio, nella vena antecubitale o altra vena periferica, per via intramuscolare o per via sottocutanea. La durata della terapia endovenosa (e.v.) utilizzando una composizione farmaceutica della presente

divulgazione varierà a seconda della gravità della malattia da trattare e della condizione e della risposta personale di ciascun singolo paziente. È altresì contemplata una terapia sottocutanea (s.c.) che utilizza una composizione farmaceutica della presente divulgazione. Il professionista sanitario curante deciderà in merito alla durata appropriata della terapia e.v. o s.c. e alla tempistica di somministrazione della terapia, utilizzando la composizione farmaceutica della presente divulgazione. Regimi posologici e di trattamento preferiti (ivi inclusi regimi sia di induzione che di mantenimento) per trattare pazienti affetti da PsA sono forniti nella domanda PCT n. PCT/US2011/064307.

In una forma di realizzazione, l'antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab) è somministrato al paziente per via endovenosa (e.v.) in una dose di circa 10 mg/kg a settimane alterne durante la settimana 0, 2 e 4 e successivamente è somministrato al paziente per via sottocutanea (s.c.) in una dose di circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) mensilmente, a partire dalla settimana 8. In questo modo, al paziente è somministrata e.v. una dose di circa 10 mg/kg durante la settimana 0, 2, 4, e poi al paziente è somministrata s.c. una dose di circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) dell'antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab) durante la settimana 8, 12, 16, 20, ecc.

In un'altra forma di realizzazione, l'antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab) è somministrato al paziente s.c. in una dose di circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) settimanalmente durante le settimane 0, 1, 2 e 3, e successivamente è somministrato al paziente s.c. in una dose di circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) mensilmente (ogni 4 settimane), a partire dalla settimana 4. In questo modo, al paziente è somministrata s.c. una dose di circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) dell'antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab) durante le settimane 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, ecc.

In alternativa, l'antagonista di IL-17, ad esempio, la molecola legante IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab) o molecola legante il recettore per IL-17 (ad esempio, anticorpo contro il recettore per IL-17 o suo frammento legante l'antigene) può essere somministrato al paziente senza un regime di carico, ad esempio, secukinumab può essere somministrato al paziente s.c. in una

dose di circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) ogni 4 settimane (mensilmente). In questo modo, al paziente è somministrata s.c. una dose di circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) dell'antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab) durante le settimane 0, 4, 8, 12, 16, 20, ecc.

Resta inteso che un aumento di dose a scalare potrà essere necessario (ad esempio, durante una fase di induzione e/o mantenimento) per taluni pazienti, ad esempio pazienti che mostrano una risposta inadeguata al trattamento con gli antagonisti di IL-17, ad esempio molecole leganti IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab) o molecole leganti il recettore per IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-recettore per IL-17 o suo frammento legante l'antigene). Così, i dosaggi s.c. di secukinumab possono essere maggiori di dosaggi da circa 75 mg a circa 300 mg s.c., ad esempio, pari a circa 80 mg, circa 100 mg, circa 125 mg, circa 175 mg, circa 200 mg, circa 250 mg, circa 350 mg, circa 400 mg, ecc.; analogamente, i dosaggi e.v. possono essere maggiori di circa 10 mg/kg, ad esempio pari a circa 11 mg/kg, 12 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, ecc. Resta altresì inteso che anche una riduzione di dose potrà rendersi necessaria (ad esempio, durante la fase di induzione e/o mantenimento) per taluni pazienti, ad esempio, pazienti che mostrano eventi avversi o una risposta avversa al trattamento con l'antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab). Così, i dosaggi di secukinumab possono essere minori di dosaggi da circa 75 mg a circa 300 mg s.c., ad esempio, pari a circa 25 mg, circa 50 mg, circa 80 mg, circa 100 mg, circa 125 mg, circa 175 mg, circa 200 mg, 250 mg, ecc.; analogamente, i dosaggi e.v. possono essere minori di circa 10 mg/kg, ad esempio pari a circa 9 mg/kg, 8 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg, ecc. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista di IL-17, ad esempio, molecola legante IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab) o molecola legante il recettore per IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-recettore per IL-17 o suo frammento legante l'antigene) può essere somministrato al paziente in una dose iniziale, ad esempio, di 75 mg o 150 mg erogati s.c., e la dose è poi aumentata a scalare a 150 mg o 300 mg, se necessario, come stabilito da un medico.

In alcune forme di realizzazione, la dose impiegata sarà dettata dal particolare paziente. Ad esempio, in alcune

forme di realizzazione, a pazienti con concomitante psoriasi a placche da moderata a grave, che in precedenza hanno presentato mancata buona riuscita di un trattamento con un agente biologico (ad esempio, un antagonista di TNF alfa), o che in precedenza hanno risposto in modo inadeguato a un agente biologico (ad esempio, un antagonista di TNF alfa) viene preferibilmente somministrata una dose da 300 mg dell'anticorpo anti-IL-17 (ad esempio, secukinumab).

La tempistica della somministrazione posologica è generalmente misurata a partire dal giorno della prima dose di secukinumab (che è altresì nota come "basale"). Tuttavia, i professionisti sanitari spesso utilizzano convenzioni di denominazione differenti per identificare i prospetti posologici, come mostrato nella **Tabella 2**.

Tabella 2 - Convenzioni comuni di denominazione per i regimi posologici. Gli elementi in grassetto si riferiscono alla convenzione di denominazione qui utilizzata.

Settimana	0/1	1/2	2/3	3/4	4/5	5/6	6/7	7/8	8/9	9/10	10/11	ecc.
1° giorno della settimana	0/1	7/8	14/15	21/22	28/29	35/36	42/43	49/50	56/57	63/64	70/71	ecc.

In particolare, la settimana zero può essere indicata come settimana uno da alcuni professionisti sanitari, mentre il giorno zero può essere indicato come giorno uno da alcuni professionisti sanitari. Così, è possibile che medici differenti designino, ad esempio, una dose come somministrata durante la settimana 3/il giorno 21, durante la settimana 3/il giorno 22, durante la settimana 4/il giorno 21, durante la settimana 4/il giorno 22, nel riferirsi al medesimo prospetto posologico. Per coerenza, alla prima settimana di somministrazione posologica sarà fatto qui riferimento come a settimana 0, mentre al primo giorno di somministrazione posologica sarà fatto riferimento come a giorno 1. Tuttavia, resta inteso da un esperto del ramo che questa convenzione di denominazione è semplicemente utilizzata per coerenza e non va interpretata come limitativa, vale a dire, la somministrazione posologica settimanale è la fornitura di una dose settimanale dell'anticorpo anti-IL-17 indipendentemente dal fatto che il medico si riferisca a una particolare settimana come a "settimana 1" o "settimana 2". Inoltre, in un regime posologico preferito, l'anticorpo è somministrato durante la settimana 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, ecc. Alcuni fornitori possono riferirsi a questo regime come a somministrazione dell'anticorpo settimanalmente per cinque settimane e poi mensilmente (od ogni 4 settimane) in seguito, a partire dalla

settimana 8, mentre altri possono riferirsi a questo regime come a somministrazione dell'anticorpo settimanalmente per quattro settimane e poi mensilmente (od ogni 4 settimane) in seguito, a partire dalla settimana 4. Sarà inteso da un esperto del ramo che questa differente convenzione di denominazione identifica ciò nondimeno il medesimo regime. Un esperto del ramo converrà che la somministrazione posologica settimanale durante la settimana 0, 1, 2, 3 e 4, seguita da somministrazione posologica ogni 4 settimane è il medesimo regime della somministrazione posologica settimanale durante la settimana 0, 1, 2 e 3, seguita da somministrazione posologica ogni 4 settimane, a partire dalla settimana 4.

Di conseguenza, sono qui divulgati metodi per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA, comprendenti somministrare un antagonista di IL-17 a un paziente che ne necessita. Sono qui altresì divulgati metodi per ridurre segni e sintomi di PsA attiva in un paziente affetto da PsA, inibire la progressione di danno strutturale (ad esempio, a livello di ossa e/o articolazioni) in un paziente affetto da PsA, e migliorare la funzione fisica in un paziente affetto da PsA, comprendenti somministrare un antagonista di IL-17 a un paziente che ne necessita. In alcune forme di realizzazione dei metodi di cui sopra, il paziente è naïve per agenti biologici. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, il paziente ha sperimentato agenti biologici. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, il paziente non è stato precedentemente trattato con un antagonista di TNF alfa. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, il paziente è stato precedentemente trattato con un antagonista di TNF alfa. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, il paziente aveva una risposta inadeguata al trattamento precedente con l'antagonista TNF alfa (responder inadeguato a TNF (TNF-IR)). In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'inibizione della progressione del danno strutturale è misurata servendosi del punteggio totale di Sharp modificato da van der Heijde (mTSS) per l'artrite psoriasica. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'inibizione della progressione del danno strutturale è misurata servendosi dei punteggi di erosione e di restringimento dello spazio articolare (JSN). In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, la progressione di erosione, restringimento dello spazio articolare, fenomeni a "pencil in cup", allargamento articolare, restringimento articolare, sublussazione,

proliferazione ossea, osteolisi e/o anchilosi è inibita. In alcune forme di realizzazione, i metodi divulgati comprendono ulteriormente somministrare al paziente un DMARD, ad esempio, MTX. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'antagonista di IL-17 è somministrato al paziente per via endovenosa (e.v.) in una dose di circa 10 mg/kg a settimane alterne durante la settimana 0, 2 e 4 e successivamente è somministrato al paziente per via sottocutanea (s.c.) in una dose di circa 75 mg, circa 150 mg, o circa 300 mg mensilmente, a partire dalla settimana 8. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'antagonista di IL-17 è somministrato s.c. al paziente in una dose di circa 75 mg, circa 150 mg, o circa 300 mg settimanalmente durante le settimane 0, 1, 2 e 3, e successivamente è somministrato s.c. al paziente in una dose di circa 75 mg, circa 150 mg o circa 300 mg mensilmente, a partire dalla settimana 4. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, il paziente presenta psoriasi concomitante. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, inibire la progressione del danno strutturale è definito come un cambiamento dal basale in $mTSS \leq 0,5$. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'inibizione della progressione del danno strutturale è definita come un cambiamento dal basale del punteggio di erosione di $\leq 0,3$. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'inibizione della progressione del danno strutturale è definita come un cambiamento dal basale del punteggio JSN di $\leq 0,2$. In alcune forme di realizzazione, il paziente è selezionato per il trattamento sulla base del suo essere stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa. In alcune forme di realizzazione, al paziente è somministrato selettivamente l'antagonista di IL-17 (secukinumab) sulla base del suo essere stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa.

In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'antagonista di IL-17 è un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene è selezionato dal gruppo consistente in: a) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene che si lega a un epitopo di IL-17 comprendente Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129; b) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene che si lega a un epitopo di IL-17 comprendente Tyr43, Tyr44, Arg46,

Ala79, Asp80; c) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene che si lega a un epitopo di un omodimero di IL-17 avente due catene proteiche di IL-17 mature, detto epitopo comprendendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 su una catena e Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 sull'altra catena; d) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene che si lega a un epitopo di un omodimero di IL-17 avente due catene proteiche di IL-17 mature, detto epitopo comprendendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 su una catena e Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 sull'altra catena, in cui l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene presenta una K_D di circa 100-200 pM, e in cui l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene presenta un'emivita *in vivo* da circa 23 a circa 35 giorni; ed e) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprendente: i) un dominio variabile di catena pesante (V_H) di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:8; ii) un dominio variabile di catena leggera (V_L) di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:10; iii) un dominio V_H di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:8 e un dominio V_L di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:10; iv) un dominio V_H di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 e SEQ ID NO:3; v) un dominio V_L di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 e SEQ ID NO:6; vi) un dominio V_H di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 e SEQ ID NO:13; vii) un dominio V_H di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 e SEQ ID NO:3 e un dominio V_L di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 e SEQ ID NO:6; viii) un dominio V_H di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 e SEQ ID NO:13 e un dominio V_L di immunoglobulina comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 e SEQ ID NO:6; ix) una catena leggera di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:14; x) una catena pesante di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID

NO:15; o xi) una catena leggera di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO: 14 e una catena pesante di immunoglobulina comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:15. In alcune forme di realizzazione degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene è secukinumab.

Sono qui in aggiunta divulgati metodi per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA, comprendenti somministrare al paziente secukinumab circa 75 mg - circa 300 mg mensilmente, in cui il paziente è stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa.

Sono qui in aggiunta divulgati metodi per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA, comprendenti somministrare al paziente secukinumab circa 150 mg o circa 300 mg mediante iniezione sottocutanea, con somministrazione posologica iniziale alle settimane 0, 1, 2 e 3, seguita da somministrazione posologica mensile a partire dalla settimana 4, in cui il paziente è stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa.

Sono qui in aggiunta divulgati metodi per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA, comprendenti somministrare al paziente secukinumab circa 10 mg/kg mediante iniezione endovenosa alle settimane 0, 2 e 4, e successivamente somministrare al paziente secukinumab circa 150 mg o circa 300 mg mediante iniezione sottocutanea a partire dalla settimana 8, in cui il paziente è stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa.

Sono qui in aggiunta divulgati antagonisti di IL-17 (ad esempio, secukinumab) per uso nella fabbricazione di un medicamento per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA, in cui il paziente affetto da PsA è stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa).

Sono qui in aggiunta divulgati metodi per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA, comprendenti somministrare al paziente secukinumab circa 75 mg - circa 300 mg mensilmente, in cui il paziente è selezionato per il trattamento sulla base del fatto di essere stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa.

Sono qui in aggiunta divulgati metodi per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da

PsA, comprendenti somministrare selettivamente al paziente secukinumab circa 75 mg - circa 300 mg mensilmente, in cui il paziente è selezionato per il trattamento sulla base del fatto di essere stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa.

Sono qui in aggiunta divulgati antagonisti di IL-17 (ad esempio, secukinumab) per uso nella fabbricazione di un medicamento per inibire la progressione di danno strutturale in un paziente affetto da PsA (ad esempio, un paziente affetto da PsA in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa) in cui il medicamento è formulato per comprendere contenitori, ciascun contenitore avendo una quantità sufficiente dell'antagonista di IL-17 per consentire l'erogazione di almeno circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) dell'antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab) per dose unitaria.

Sono qui in aggiunta divulgati antagonisti di IL-17 (ad esempio, secukinumab) per uso nella fabbricazione di un medicamento per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA (ad esempio, un paziente in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa) in cui il medicamento è formulato per comprendere contenitori, ciascun contenitore avendo una quantità sufficiente dell'antagonista di IL-17 per consentire l'erogazione sottocutanea di antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab) almeno circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg, circa 300 mg) per dose unitaria.

Sono qui in aggiunta divulgati antagonisti di IL-17 (ad esempio, secukinumab) per uso nella fabbricazione di un medicamento per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA (ad esempio, un paziente che è stato in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa) in cui il medicamento è formulato per comprendere contenitori, ciascun contenitore avendo una quantità sufficiente dell'antagonista di IL-17 per consentire l'erogazione di almeno circa 10 mg/kg per dose unitaria.

Sono qui in aggiunta divulgati antagonisti di IL-17 (ad esempio, secukinumab) per uso nella fabbricazione di un medicamento per inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA (ad esempio, un paziente in precedenza trattato con un antagonista di TNF alfa), in cui il medicamento è formulato a un dosaggio tale da consentire l'erogazione endovenosa di circa 10 mg/kg per dose unitaria.

Come qui utilizzata, la locuzione "formulato a un dosaggio tale da consentire l'erogazione [via di

somministrazione] di [una dose designata]" è utilizzata per indicare che una data composizione farmaceutica può essere utilizzata per fornire una dose desiderata di un antagonista di IL-17, ad esempio, un anticorpo anti-IL-17, ad esempio, secukinumab, attraverso una via di somministrazione designata (ad esempio, s.c. o e.v.). Ad esempio, se una dose sottocutanea desiderata è 300 mg, allora un clinico può utilizzare 2 mL di una formulazione di anticorpo anti-IL-17 avente una concentrazione di 150 mg/mL, 1 mL di una formulazione di anticorpo anti-IL-17 avente una concentrazione di 300 mg/mL, 0,5 mL di una formulazione di anticorpo anti-IL-17 avente una concentrazione di 600 mg/mL, ecc. In ciascun caso, queste formulazioni di anticorpi anti-IL-17 sono a una concentrazione sufficientemente elevata da consentire l'erogazione sottocutanea dell'anticorpo anti-IL-17. L'erogazione sottocutanea richiede tipicamente l'erogazione di volumi inferiori a circa 2 mL, preferibilmente un volume di circa 1 mL o inferiore.

Come qui utilizzato, "contenitore avente una quantità sufficiente dell'antagonista di IL-17 da consentire l'erogazione di [una dose designata]" significa che un dato contenitore (ad esempio, fiala, penna, siringa) ha disposto ivi internamente un volume di un antagonista di IL-17 (ad esempio, come parte di una composizione farmaceutica) che può essere utilizzato per fornire una dose desiderata. Ad esempio, se una dose desiderata è 150 mg, allora un clinico può utilizzare 2 mL da un contenitore (ad esempio, siringa preriempita o autoiniettore) che contiene una formulazione di anticorpo anti-IL-17 con una concentrazione di 75 mg/mL, 1 mL da un contenitore (ad esempio, siringa preriempita o autoiniettore) che contiene una formulazione di anticorpo anti-IL-17 con una concentrazione di 150 mg/mL, 0,5 mL da un contenitore (ad esempio, siringa preriempita o autoiniettore) che contiene una formulazione di anticorpo anti-IL-17 con una concentrazione di 300 mg/mL, ecc. In ciascun caso, questi contenitori (ad esempio, siringa preriempita o autoiniettore) hanno una sufficiente quantità dell'antagonista di IL-17 da consentire l'erogazione della dose di 150 mg desiderata.

Sono qui divulgati antagonisti di IL-17 (ad esempio, secukinumab) per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento di PsA in un paziente, in cui il medicamento è formulato per comprendere contenitori, ciascun contenitore avendo una sufficiente quantità dell'antagonista di IL-17 da consentire l'erogazione di antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab) almeno circa 150 mg - circa 300 mg per dose unitaria.

Sono qui divulgati antagonisti di IL-17 (ad esempio, secukinumab) per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento di PsA in un paziente, in cui il medicamento è formulato per comprendere contenitori, ciascun contenitore avendo una sufficiente quantità dell'antagonista di IL-17 (ad esempio, secukinumab) da consentire l'erogazione di almeno circa 10 mg/kg per dose unitaria.

Sono qui divulgati antagonisti di IL-17 (ad esempio, secukinumab) per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento di PsA in un paziente, in cui il medicamento è formulato in un dosaggio tale da consentire l'erogazione endovenosa di circa 10 mg/kg per dose unitaria.

Sono qui divulgati antagonisti di IL-17 (ad esempio, secukinumab) per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento di PsA, in cui il medicamento è formulato a un dosaggio tale da consentire l'erogazione sottocutanea di antagonista di IL-17 circa 150 mg - circa 300 mg per dose unitaria.

Kit

La divulgazione abbraccia altresì kit per prevenire il danno strutturale (ad esempio, a livello di osso e articolazioni) in un paziente affetto da PsA. Tali kit comprendono un antagonista di IL-17, ad esempio, molecola legante IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab) o molecola legante il recettore per IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-recettore per IL-17 o suo frammento legante l'antigene) (ad esempio, in forma liquida o liofilizzata) o una composizione farmaceutica comprendente l'antagonista di IL-17 (descritto *supra*). In aggiunta, tali kit possono comprendere mezzi per somministrare l'antagonista di IL-17 (ad esempio, un autoiniettore, una siringa e fiala, una siringa preriempita, una penna preriempita) e istruzioni per l'uso. Questi kit possono contenere agenti terapeutici aggiuntivi (descritti *supra*) per trattare la PsA, ad esempio, per l'erogazione in combinazione con l'antagonista di IL-17 inglobato, ad esempio, molecola legante IL-17, ad esempio, anticorpo anti-IL-17, ad esempio, secukinumab. Tali kit possono altresì comprendere istruzioni per la somministrazione dell'antagonista di IL-17 (ad esempio, anticorpo anti-IL-17, ad esempio, secukinumab) per inibire la progressione del danno strutturale in pazienti affetti da PsA (ad esempio, pazienti affetti da PsA naïve per TNF e/o TNF-IR). Tali istruzioni possono fornire la dose (ad esempio, 10 mg/kg, 75 mg, 150 mg, 300 mg), via di somministrazione (ad esempio, e.v. o s.c.) e il regime posologico (ad

esempio, circa 10 mg/kg dati e.v., a settimane alterne nelle settimane 0, 2 e 4, e successivamente in una dose di circa 75 mg, circa 150 mg o circa 300 mg dati s.c. mensilmente, a partire dalla settimana 8; o circa 75 mg, circa 150 mg o circa 300 mg dati s.c. settimanalmente nella settimana 0, 1, 2, e 3 e successivamente in una dose di circa 75 mg, circa 150 mg o circa 300 mg dati s.c. mensilmente, a partire dalla settimana 4) per uso con l'antagonista di IL-17 inglobato, ad esempio, molecola legante IL-17, ad esempio, anticorpo anti-IL-17, ad esempio, secukinumab.

La locuzione "mezzi per somministrare" è utilizzata per indicare qualsiasi strumento o contenitore disponibile per somministrare per via sistemica un farmaco a un paziente, ivi inclusi, ma non limitati a, una siringa preriempita, una fiala e una siringa, una penna per iniezione, un autoiniettore (ad esempio, avente una siringa ivi internamente), una sacca per fleboclisi, una pompa, ecc. Con tali elementi, un paziente può autosomministrarsi il farmaco (vale a dire, somministrare il farmaco per proprio conto) o un medico può somministrare il farmaco.

Sono qui divulgati kit per uso nell'inibire la progressione del danno strutturale in un paziente affetto da PsA, comprendenti un antagonista di IL-17 (ad esempio, molecola legante IL-17, ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab). In alcune forme di realizzazione, il kit comprende ulteriormente mezzi per somministrare l'antagonista di IL-17 al paziente. In alcune forme di realizzazione, il kit comprende ulteriormente istruzioni per la somministrazione dell'antagonista di IL-17, in cui le istruzioni indicano che l'antagonista di IL-17 (ad esempio, molecola legante IL-17, ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab) deve essere somministrato al paziente (ad esempio, naïve per TNF e/o che ha sperimentato TNF) per via endovenosa (e.v.) in una dose di circa 10 mg/kg a settimane alterne nella settimana 0, 2 e 4 e in seguito deve essere somministrato al paziente per via sottocutanea (s.c.) in una dose di circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, pari a circa 75 mg, circa 150 mg o circa 300 mg) mensilmente, a partire dalla settimana 8. In alcune forme di realizzazione, il kit comprende ulteriormente istruzioni per la somministrazione dell'antagonista di IL-17, in cui le istruzioni indicano che l'antagonista di IL-17 (ad esempio, molecola legante IL-17, ad esempio, anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene, ad esempio, secukinumab) andrà somministrato al paziente s.c. in una dose di circa 75 mg - circa 300 mg (ad

esempio, circa 75 mg, circa 150 mg o circa 300 mg) settimanalmente durante le settimane 0, 1, 2, e 3, e in seguito andrà somministrato al paziente s.c. in una dose di circa 75 mg - circa 300 mg (ad esempio, circa 75 mg, circa 150 mg o circa 300 mg) mensilmente, a partire dalla settimana 4.

Generale

In forme di realizzazione preferite dei metodi, trattamenti, regimi, usi e kit divulgati, l'antagonista di IL-17 è una molecola legante IL-17. In forme di realizzazione preferite, la molecola legante IL-17 è un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene. In forme di realizzazione preferite dei metodi, trattamenti, regimi, usi e kit divulgati, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene è selezionato dal gruppo consistente in: a) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene che si lega a un epitopo di IL-17 comprendente Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129; b) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene che si lega a un epitopo di IL-17 comprendente Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80; c) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene che si lega a un epitopo di un omodimero di IL-17 avente due catene proteiche di IL-17 mature, detto epitopo comprendendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 su una catena e Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 sull'altra catena; d) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene che si lega a un epitopo di un omodimero di IL-17 avente due catene proteiche di IL-17 mature, detto epitopo comprendendo Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 su una catena e Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 sull'altra catena, in cui la molecola legante IL-17 presenta una K_D di circa 100-200 pM, e in cui la molecola legante IL-17 presenta un'emivita *in vivo* da circa 23 a circa 35 giorni; ed e) un anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene comprendente: i) un dominio variabile di catena pesante (V_H) di immunoglobulina (Ig) comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:8; ii) un dominio variabile di catena leggera (V_L) di Ig comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO: 10; iii) un dominio V_H di Ig comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:8 e un dominio V_L di Ig comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO:10; iv) un dominio V_H di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 e SEQ ID NO:3; v) un

dominio V_L di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 e SEQ ID NO:6; vi) un dominio V_H di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 e SEQ ID NO:13; vii) un dominio V_H di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 e SEQ ID NO:3 e un dominio V_L di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 e SEQ ID NO:6; viii) un dominio V_H di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 e SEQ ID NO:13 e un dominio V_L di Ig comprendente le regioni ipervariabili riportate come SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 e SEQ ID NO:6; ix) una catena leggera di Ig comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO: 14; x) una catena pesante di Ig comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO: 15; o xi) una catena leggera di Ig comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO: 14 e una catena pesante di Ig comprendente la sequenza amminoacidica riportata come SEQ ID NO: 15.

In forme di realizzazione preferite degli usi, dei metodi e dei kit divulgati, l'anticorpo anti-IL-17 o suo frammento legante l'antigene è un anticorpo umano dell'isotipo IgG1. In forme di realizzazione preferite, l'anticorpo o suo frammento legante l'antigene è secukinumab. In forme di realizzazione preferite, l'anticorpo anti-IL-17, ad esempio secukinumab, è somministrato come composizione farmaceutica liquida (ad esempio ricostituita da un liofilizzato o non ricostituita da un liofilizzato).

I dettagli di una o più forme di realizzazione della divulgazione sono riportati nella descrizione di accompagnamento di cui sopra. Sebbene qualsiasi metodo e materiale simili o equivalenti a quelli qui descritti possano essere utilizzati nell'attuare o nel sottoporre a prova la presente divulgazione, saranno ora descritti i metodi e i materiali preferiti. Altre caratteristiche, altri oggetti e vantaggi della divulgazione saranno evidenti a partire dalla descrizione e dalle rivendicazioni. Nella descrizione dettagliata e nelle rivendicazioni allegate, le forme al singolare includono referenti al plurale, a meno che il contesto non indichi chiaramente altrimenti. Se non altrimenti definiti, tutti i termini tecnici e scientifici qui utilizzati hanno il medesimo significato comunemente inteso da un esperto dell'arte a cui questa divulgazione pertiene. I seguenti Esempi sono presentati al fine di illustrare in modo più ampio le forme di realizzazione preferite della divulgazione. Questi Esempi non

devono in alcun modo essere interpretati come limitanti la portata dell'oggetto paziente divulgato, come definito dalle rivendicazioni allegate.

ESEMPI

Esempio 1: Studio clinico prova di concetto sulla PsA CAIN4572206

Esempio 1.1 - Disegno dello studio CAIN4572206

Si trattava di uno studio prova di concetto randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo, multicentrico di molteplici dosi (2 infusioni a 3 settimane di distanza) di AIN457 10 mg/kg per il trattamento di pazienti con diagnosi di PsA attiva sulla base di criteri di classificazione attualmente raccomandati per studi clinici (CASPAR). Sono stati arruolati pazienti affetti da PsA da moderata a grave che soddisfacevano i seguenti criteri: (i) criteri CASPAR (Taylor Wet *et al.* (2006) *Arthritis Rheum* 54:2665-73) per diagnosi di artrite psoriasica; con le modifiche tumefazione e dolorabilità di almeno tre articolazioni periferiche, (ii) PGA \geq 40, (iii) dolore infiammatorio \geq 40; (iv) la malattia non è adeguatamente controllata sotto somministrazione di almeno un DMARD per almeno tre mesi alla dose massima tollerata (v) RF \leq 100 UI E test ELISA CCP negativo. Le valutazioni di efficacia si basavano sui seguenti domini di valutazione qualificati secondo il consenso OMERACT 8: 1. coinvolgimento delle articolazioni periferiche (criteri di risposta ACR con conta delle articolazioni 68/68, PsARC (Clegg *et al* (1996) *Arthritis Rheum* 39:2013-20) con articolazioni DIP da includere nella conta delle articolazioni, ossia, conta delle articolazioni 78/76); DAS28; 2. valutazione della cute (punteggio PASI) (Feldman e Krueger (2005) *Ann. Rheum. Dis.* 64:ii65-ii68); 3. dolore (VAS); 4. funzione: componente fisica di SF36; 5. valutazione globale del paziente mediante VAS (PGA); e 6. HAQ

Conta delle articolazioni dolenti su 78 e conta delle articolazioni tumefatte su 76

Le articolazioni interfalangee distali dei piedi e le articolazioni carpometacarpiche delle mani sono state aggiunte alla consueta conta delle articolazioni secondo ACR che conta le articolazioni dolenti su 68 e quelle tumefatte su 66, a ottenere una conta su 78 e 76 articolazioni, rispettivamente. Così, le articolazioni valutate per dolorabilità includevano le articolazioni interfalangee distali, interfalangee prossimali e metacarpofalangee delle mani, e le articolazioni metatarsofalangee dei piedi, le articolazioni carpometacarpiche e del polso (contate separatamente),

i gomiti, le spalle, le articolazioni acromioclavicolare, sternoclavicolare, dell'anca, del ginocchio, talotibiale, e mediotarsali. Tutte queste, ad eccezione delle anche, sono valutate per tumefazione. Dolorabilità e tumefazione articolari da classificare come presente (1) o assente (0). Gli altri elementi individuali nel sistema di punteggio ACR, nei punteggi VAS per la valutazione del dolore nel paziente, la valutazione globale del paziente, la valutazione globale del medico, nel questionario di valutazione dello stato di salute (Health Assessment Questionnaire, HAQ), e nei reagenti di fase acuta, proteina C reattiva (PCR) o velocità di eritrosedimentazione (VES), sono invariati rispetto al modo in cui sono utilizzati negli studi clinici standard della artrite reumatoide. Per ottenere una risposta ACR 20, 50 o 70, un miglioramento di almeno il 20%, il 50% o il 70%, rispettivamente, della conta delle articolazioni dolenti e tumefatte e tre dei cinque punteggi di singoli elementi (punteggi VAS per la valutazione del dolore nel paziente, la valutazione globale del paziente e del medico, una misura di disabilità (HAQ) e un reagente di fase acuta (VES o PCR)).

In aggiunta ad ACR e PsARC, si calcola DAS28 sulla base delle valutazioni delle seguenti 28 articolazioni per dolorabilità e tumefazione: metacarpofalangea I-V (10), interfalangea del pollice (2), interfalangea prossimale della mano II-V (8), polso (2), gomito (2), spalle (2) e ginocchia (2).

Definizioni di responder ACR20, ACR50, ACR70

Un soggetto è definito come responder ACR20 se, e solo se, sono soddisfatte le seguenti tre condizioni: 1. presenta un miglioramento $\geq 20\%$ nel numero di articolazioni dolenti (sulla base di 68 articolazioni); 2. presenta un miglioramento $\geq 20\%$ nel numero di articolazioni tumefatte (sulla base di 66 articolazioni); 3. presenta un miglioramento $\geq 20\%$ in tre dei seguenti cinque domini:

- Valutazione globale del paziente (misurata su una scala VAS, 0-100)
- Valutazione globale del medico (misurata su una scala VAS, 0-100)
- Dolore (misurato su una scala VAS, 0-100)
- Disabilità (misurata mediante il questionario di valutazione dello stato di salute)
- Reagente di fase acuta (così come misurato mediante PCR)

I responder ACR50 e ACR70 sono definiti in maniera simile con miglioramenti $\geq 50\%$ e 70% , rispettivamente.

Definizione di responder PsARC

Un soggetto è definito come responder PsARC se, e solo se, presenta un miglioramento in due dei seguenti quattro fattori (con almeno un fattore che è una conta di articolazioni) e nessun peggioramento nei restanti fattori

- Valutazione globale del paziente (scala VAS 0-100, miglioramento definito come riduzione di almeno 20 unità)
- Valutazione globale del medico (scala VAS 0-100, miglioramento definito come riduzione di almeno 20 unità)
- Conta delle articolazioni dolenti su 78 (miglioramento definito come riduzione di almeno il 30%)
- Conta delle articolazioni tumefatte su 76 (miglioramento definito come riduzione di almeno il 30%)

La proporzione di soggetti che soddisfano ciascuna delle quattro definizioni di responder sarà riassunta per gruppo di trattamento e punto temporale. Saranno presentate rappresentazioni grafiche di queste proporzioni nel tempo.

Punteggio DAS28

Il punteggio DAS28 sarà derivato servendosi della seguente formula:

$$DAS28 = 0.56*\sqrt{(tender28)} + 0.28*\sqrt{(swollen28)} + 0.36*\log_e(CRP + 1) + 0.014*GH + 0.96,$$

dove *dolenti28* = conta delle articolazioni dolenti (basata su 28 articolazioni), *tumefatte28* = conta delle articolazioni tumefatte (basata su 28 articolazioni), PCR = proteina C reattiva (misurata in mg/L), e GH = valutazione globale del paziente (misurata su una scala VAS, 0 - 100)

Valutazione del paziente dell'intensità del dolore

La valutazione del dolore da parte del paziente è stata eseguita servendosi di una VAS 100 mm che variava da nessun dolore a dolore insopportabile. Lo sperimentatore ha misurato *in loco* la distanza in mm dal bordo sinistro della scala e il valore è stato inserito nel modulo eCRF.

Valutazione globale del paziente dell'attività di malattia

La valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente è stata eseguita servendosi di una VAS 100 mm che variava da non grave a molto grave, in risposta alla domanda "Nell'ultima settimana, quanto gravemente

la Sua salute complessiva ne ha risentito". Lo sperimentatore ha misurato *in loco* la distanza in mm dal bordo sinistro della scala e il valore è stato inserito nel modulo eCRF.

Valutazione globale del medico dell'attività di malattia

La valutazione globale dell'attività di malattia da parte del medico è stata eseguita servendosi di una VAS 100 mm che variava da nessuna attività di malattia a massima attività di malattia, in risposta alla domanda "Considerando tutti i modi in cui la malattia interferisce con il Suo paziente, tracci una linea sulla scala delle condizioni odierne del Suo paziente". Per potenziare l'obiettività, il medico non deve essere a conoscenza della specifica valutazione globale dell'attività di malattia del paziente, nell'eseguire la propria valutazione su quel paziente. Lo sperimentatore misurava, quindi, la distanza in mm dal bordo sinistro della scala e il valore era inserito nel modulo eCRF.

Proteina C reattiva (PCR)

Il sangue per questa valutazione era prelevato al fine di identificare la presenza di infiammazione, determinare il grado di severità della stessa e monitorare la risposta al trattamento. Poiché i risultati di questo esame potrebbero annullare la modalità in cieco del personale dello studio, i risultati dal laboratorio centrale saranno forniti soltanto per lo screening e il basale. I risultati della PCR dai campioni raccolti durante il periodo di trattamento venivano rivelati soltanto in seguito al blocco del database.

Velocità di eritrosedimentazione (VES)

Il sangue è stato prelevato per misurare la VES, la quale è di utilità nel diagnosticare malattie infiammatorie ed è utilizzata per monitorare l'attività della malattia e la risposta alla terapia. La VES è stata misurata *in loco* utilizzando un kit standard fornito dal laboratorio centrale.

Punteggio di attività di malattia 28 (DAS28) e pazienti in remissione

Il DAS28 sarà condotto secondo il prospetto di valutazione, così come descritto (Aletaha D, Smolen J (2005). Clin.Exp.Rheumatol; 23 (5 Suppl 39):S100-S108; Aletaha *et al* (2005). Arthritis Rheum.; 52 (9):2625-36). La percentuale di pazienti in remissione ($DAS28 \leq 2,6$) è stata determinata alle settimane 6 e 24/termine dello studio.

Punteggio di entesite di Maastricht per la spondilite anchilosante (MASES)

Il punteggio di entesite di Maastricht per la spondilite anchilosante (MASES) (Heuft- Dorenbosch L, *et al* (2003) *Ann Rheum Dis* 62:127-32; Gladman DD (2007) *Curr Rheumatol Rep* 9:455-60) è stato sviluppato a partire dall'indice di Mander, e include valutazioni di 13 sedi. Le sedi di entesite incluse nell'indice MASES sono: 1^a articolazione costocondrale, 7^a articolazione costocondrale, spina iliaca posterosuperiore, spina iliaca anterosuperiore, cresta iliaca (tutte valutate bilateralmente), 5° processo spinoso lombare, Achille prossimale (bilaterale).

SPARCC (SpA Research Consortium of Canada)

SPARCC (SpA Research Consortium of Canada) (Maksymowych *et al.* (2003) *J. Rheumatology* 30:1356-63) valuta 18 sedi di entesite: epicondilo mediale e laterale dell'omero, inserzione del sovraspinato, Achille prossimale, grande trocantere, condilo mediale e laterale del femore, inserzione della fascia plantare, inserzione del quadricipite sulla rotula, polo inferiore della rotula, tubercolo tibiale.

Indice di dattilite di Leeds (LDI)

L'indice di dattilite di Leeds (LDI) (Helliwell *et al* (2005). *J Rheumatol* 32:1745-50) base misura il rapporto tra la circonferenza del dito interessato e la circonferenza del dito sulla mano o sul piede opposti, utilizzando una differenza minima del 10% per definire un dito con dattilite. Il rapporto di circonferenza è moltiplicato per un punteggio di dolorabilità, utilizzando una modifica di LDI che è un punteggio binario (1 per dolorabilità, 0 per non dolorabilità). Se entrambe le parti sono considerate coinvolte, il numero verrà confrontato con i dati forniti in una tabella. Questa modifica è indicata come LDI base e sarà applicata in questo studio. L'LDI richiede uno strumento per misurare la circonferenza delle dita (disponibile presso www.rehaboutlet.com, Miami, FL, USA).

Indice di area e gravità della psoriasi (PASI)

L'indice PASI (Feldman e Krueger (2005) *Ann. Rheum. Dis.* 64:ii65-ii68) valuta l'entità della psoriasi su quattro aree di superficie corporea (testa, tronco e arti superiori e inferiori) e il grado di eritema, desquamazione e spessore delle placche. Il punteggio PASI tiene conto dell'estensione dell'area di superficie corporea interessata dall'eritema, dalla desquamazione e dall'ispessimento e della gravità di queste misure. Il punteggio varia da 0

(nessuna malattia) a 72 (malattia massima).

Esempio 1.2 - Secukinumab migliora segni e sintomi di PsA

CAIN4572206 valutava la sicurezza e l'efficacia preliminare di secukinumab inibente l'interleuchina-17A, un nuovo bersaglio per il trattamento della PsA. 42 pazienti affetti da PsA attiva che soddisfacevano i criteri CASPAR sono stati randomizzati 2:1 per ricevere due iniezioni di secukinumab (10 mg/kg) o placebo, date a 3 settimane di distanza. L'endpoint di efficacia primario era la proporzione di responder ACR20 alla settimana 6 in attivo vs placebo (p a un criterio $< 0,01$). 35 (83,3%) pazienti (25 sotto secukinumab, 10 sotto placebo) hanno completato lo studio. 5 pazienti (4 secukinumab e 1 placebo) sono stati esclusi dall'analisi di efficacia a causa di violazioni del protocollo e 7 (3 secukinumab e 4 placebo) hanno interrotto prematuramente lo studio per mancanza di efficacia o revoca del consenso. Le caratteristiche demografiche e al basale sono state bilanciate tra i gruppi, inclusi i parametri: media \pm SD SJC (secukinumab vs placebo): $8,3 \pm 5,6$ vs $9,5 \pm 5,4$; TJC $23,5 \pm 19,4$ vs $22,6 \pm 11,0$; DAS28 $4,8 \pm 1,2$ vs $4,8 \pm 1,2$; MASES $3,0 \pm 4,1$ vs $3,4 \pm 2,3$. Psoriasi coesistente, pregressa esposizione a TNFi e concomitante terapia con DMARDS erano presenti in 23, 11 e 21 pazienti sotto trattamento con secukinumab e in 11, 5 e 10 sotto placebo, rispettivamente. I responder ACR20 sotto secukinumab vs placebo erano 39% vs 23% ($P = 0,27$) alla settimana 6, 39% vs 15% alla settimana 12, 43% vs 18% alla settimana 28. I responder ACR50 e ACR70 sotto secukinumab vs placebo erano 17% vs 8% e 9% vs 0%, rispettivamente alla settimana 6. Le riduzioni di PCR alla settimana 6 erano maggiori sotto secukinumab (mediana [intervallo] al basale vs settimana 6: $4,9 [0,3, 43,0]$ vs $3,0 [0,2, 15,2]$) che sotto placebo ($6,2 [1,3, 39,7]$ vs $5,0 [0,8, 29,6]$).

Il tasso complessivo di eventi avversi (AE) era paragonabile in secukinumab 26 (93%) vs placebo 11 (79%). Sono stati riportati 7 AE gravi in 4 pazienti trattati con secukinumab e 1 in placebo. Infezioni sono state riportate in 16 (57%) pazienti sotto secukinumab e 7 (50%) sotto placebo. In conclusione, l'endpoint primario non era soddisfatto, sebbene i pazienti mostrassero miglioramenti rapidi e prolungati dei punteggi clinici e dei livelli di PCR sino alla settimana 28. Il profilo di sicurezza di secukinumab era favorevole.

Esempio 2: Risultati su secukinumab dello studio AIN457F2306 (FUTURE 1) nella PsA

Esempio 2.1: Sunto di FUTURE 1

In questo studio di fase 3, in doppio cieco, a 606 soggetti è stato assegnato con modalità casuale (1:1:1) secukinumab e.v. 10 mg/kg (settimane 0, 2, 4) seguito da secukinumab s.c. 150 mg (secukinumab e.v. 10 mg/kg → 150 mg s.c.) o 75 mg (secukinumab e.v. 10 mg/kg → 75 mg s.c) ogni 4 settimane, o placebo secondo il medesimo prospetto di somministrazione. L'endpoint primario era un miglioramento del 20% nei criteri di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR 20) alla settimana 24.

I tassi di risposta ACR 20 alla settimana 24 erano significativamente maggiori con secukinumab e.v. 10 mg/kg → 150 mg s.c. (50,0%) e secukinumab e.v. 10 mg/kg → 75 mg s.c (50,5%) vs placebo (17,3%; $P < 0,001$), con miglioramenti significativi osservati già nella settimana 1. I tassi di risposta ACR 50 e ACR 70 erano anch'essi più elevati con secukinumab. Sono stati osservati miglioramenti sia in soggetti naïve per agenti biologici sia in quelli con precedente risposta inadeguata ad agenti biologici. Secukinumab inibiva significativamente la progressione radiografica di malattia alla settimana 24 a confronto con placebo ($P < 0,05$). Miglioramenti significativi con secukinumab alla settimana 24 si osservavano anche per psoriasi cutanea, entesite, dattilite, punteggio di attività di malattia, funzionalità fisica e qualità della vita. I miglioramenti si mantenevano sino alla settimana 52. Secukinumab era generalmente ben tollerato senza riscontri inattesi in termini di sicurezza.

Secukinumab forniva miglioramenti rapidi, significativi e prolungati nei domini clinici chiave della artrite psoriasica, ivi inclusa la progressione radiografica, confermando l'interleuchina-17A come bersaglio terapeutico in questo contesto di malattia.

Esempio 2.2: Discussione dettagliata su FUTURE 1

I soggetti avevano 18 anni di età o più, con una diagnosi di artrite psoriasica secondo i criteri di classificazione per l'artrite psoriasica [CASPAR] (Taylor *et al.* (2006) *Arthritis Rheum* 2006;38:727-35) e malattia attiva, definita per la presenza di 3 o più articolazioni dolenti e 3 o più articolazioni tumefatte, nonostante il trattamento con farmaci anti-infiammatori non steroidei, farmaci antireumatici modificanti la malattia e/o inibitori di TNF. Erano consentiti concomitanti corticosteroidi orali (prednisone o equivalente ≤ 10 mg al giorno) e metotrexato (≤ 25 mg alla settimana), a condizione che la dose fosse stabile. I soggetti che avevano in precedenza ricevuto un

inibitore di TNF (che avevano sperimentato un agente biologico) dovevano aver presentato una risposta inadeguata o aver interrotto il trattamento per via di motivi di sicurezza o tollerabilità.

Tra i criteri di esclusione chiave figurano: terapia pregressa con agenti immunomodulanti biologici diversi dagli inibitori di TNF; trattamento con più di 3 differenti inibitori di TNF; malattie infiammatorie attive diverse dall'artrite psoriasica; infezione attiva nelle 2 settimane precedenti alla randomizzazione, o una storia di infezioni in corso, croniche o ricorrenti.

Dopo un periodo di screening di 4 settimane, i soggetti sono stati assegnati in modalità casuale in un rapporto 1:1:1 a uno di due gruppi di trattamento con secukinumab o a placebo. Il disegno dello studio è mostrato nella **Figura 1**. I soggetti trattati con secukinumab hanno ricevuto una dose endovenosa di 10 mg/kg al basale (settimana 0) e alle settimane 2 e 4, seguita da secukinumab sottocute 150 mg (secukinumab e.v. 10 mg/kg → 150 mg s.c.) o 75 mg (secukinumab e.v. 10 mg/kg → 75 mg s.c.) somministrato ogni 4 settimane a seguire; i soggetti nel gruppo placebo sono stati trattati secondo i medesimi prospetti posologici endovena e sottocute. Alla settimana 16, tutti i soggetti sono stati classificati (in cieco) come responder, definiti come un miglioramento di almeno il 20% rispetto al basale della conta di articolazioni dolenti e tumefatte, o come non-responder. Ai soggetti trattati con placebo è stata riassegnata in modalità casuale (1:1) la somministrazione di secukinumab sottocute 150 mg o 75 mg ogni 4 settimane a partire dalla settimana 16 (non responder) o dalla settimana 24 (responder). I soggetti sono stati stratificati secondo la pregressa esposizione a inibitore di TNF; era richiesto che approssimativamente il 70% dei soggetti fosse naïve per agenti biologici.

Valutazioni di efficacia e sicurezza sono state eseguite in occasione di ciascuna visita dello studio sino alla settimana 52. L'endpoint di efficacia primario era la proporzione di soggetti che ottenevano un miglioramento del 20% nei criteri di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR 20; Felson *et al.* Arthritis Rheum 1995;38:727-35) alla settimana 24. Valutazioni di efficacia secondarie alla settimana 24 includevano: risposta ACR 50; miglioramento del 75% e 90% del punteggio dell'indice di area e gravità della psoriasi (PASI 75 e PASI 90; Weisman *et al.* J Dermatolog Treat. 2003;14:158-65) nel sottogruppo di soggetti con area di superficie corporea interessata da psoriasi al basale pari ad almeno il 3%; presenza di dattilite (valutata mediante conta

delle articolazioni con dattilite) ed entesite (valutata mediante un indice di entesite a quattro punti) fra i soggetti con queste caratteristiche al basale; variazione dal basale nel punteggio di attività di malattia su 28 articolazioni servendosi della proteina C reattiva (DAS28-CRP; Wells *et al.* Ann Rheum Dis 2009;68:954-60); qualità della vita valutata servendosi del Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) versione 2 [Ware *et al.* Med Care 1992;30:473-83]; la funzione fisica valutata utilizzando l'indice di disabilità del questionario di valutazione dello stato di salute (HAQ-DI; Fries *et al.* Arthritis Rheum 1980;23:137-45). La progressione radiografica è stata valutata usando il punteggio Sharp totale modificato da van der Heijde per l'artrite psoriasica (mTSS, vdH-mTSS; van der Heijde *et al.* Arthritis Rheum 2005;52:49-60). Valutazioni radiografiche di mani/polsi e piedi sono state eseguite al basale, alla settimana 16 o 24 (a seconda della risposta) e alla settimana 52. Alle immagini è stato conferito il punteggio centralmente da due lettori indipendenti. Valutazioni di efficacia esplorative includevano tassi di risposta ACR70 e valutazione radiografica delle erosioni e del restringimento dello spazio articolare alla settimana 24, e la valutazione di ciascun endpoint di efficacia nel tempo e oltre la settimana 24. Analisi di sottogruppo prespecificate sulla base di una pregressa terapia con agenti biologici sono state eseguite per gli endpoint di efficacia chiave. Numerose altre valutazioni esplorative, ivi incluse misurazioni farmacocinetiche, sono state condotte, ma non sono qui descritte.

La sicurezza è stata considerata, valutando eventi avversi, eventi avversi gravi e valori ematochimici e di laboratorio di routine. I criteri di terminologia comune per eventi avversi del National Cancer Institute, versione 4.0, sono stati utilizzati per valutare il grado di gravità degli eventi avversi. Potenziali eventi avversi maggiori cardiaci sono stati giudicati da un comitato di esperti indipendente.

È stato stimato che una dimensione di campione di 600 soggetti avesse una potenza del 99% nel rilevare un miglioramento del 27% dei tassi di risposta ACR 20 per un errore alfa di tipo I a due criteri pari a 0,05. Per valutazioni di efficacia alla settimana 24, le analisi statistiche utilizzavano imputazione dei non responder per variabili binarie, modello delle misure ripetute a effetti misti per variabili continue, ed estrapolazione lineare per dati radiografici, seguendo una predefinita strategia gerarchica di verifica dell'ipotesi per correggere la molteplicità. I dati osservati sono riportati dopo la settimana 24, se non altrimenti indicato. Le analisi di

sicurezza includevano tutti i soggetti assegnati in modalità casuale allo studio che ricevevano almeno una dose di un farmaco dello studio.

Un totale di 817 soggetti è stato sottoposto a screening, di cui 606 andavano incontro a randomizzazione (n = 202 per braccio di studio); 553 (91,3%) soggetti hanno portato a compimento il periodo di valutazione di 24 settimane e 515 (85,0%) hanno portato a compimento il periodo di studio di 52 settimane.

Demografia al basale, caratteristiche di malattia e uso pregresso o concomitante di medicinali erano simili tra i gruppi di studio (**Tabella 3**). Approssimativamente la metà (53,6%) dei soggetti randomizzati presentava psoriasi che interessava almeno il 3% della loro area di superficie corporea, il 53,4% presentava dattilite e il 61,4% presentava entesite. Approssimativamente due terzi (70,5%) dei soggetti erano naïve per agenti biologici e il 59,4% riceveva metotrexato concomitante.

Alla settimana 24, una proporzione maggiore di soggetti riceventi secukinumab e.v. 10 mg/kg → 150 mg s.c e secukinumab e.v. 10 mg/kg → 75 mg s.c. otteneva una risposta ACR 20 a confronto con placebo (50,0% e 50,5% vs 17,3%; $P < 0,001$; **Tavola 4**), con miglioramenti significativi osservati già nella settimana 1. I tassi di risposta ACR 50 e ACR 70 erano anch'essi significativamente superiori con secukinumab vs placebo alla settimana 24 (**Tabella 4; Figura 2**). Miglioramenti significativi con entrambe le dosi di secukinumab vs placebo si osservavano per tutti gli altri endpoint secondari prespecificati alla settimana 24, ivi incluse risposte PASI 75 e PASI 90, variazione rispetto al basale di DAS28-PCR, punteggio di componente fisica di SF-36 e punteggio HAQ-DI, e la proporzione di soggetti con dattilite ed entesite (**Tabella 4**). Non vi erano differenze significative in termini di risposte cliniche tra dosi di secukinumab sino alla settimana 24.

Tabella 3. Dati demografici dei soggetti e caratteristiche di malattia al basale.

Caratteristica	Secukinumab e.v. 10 mg/kg → 150 mg s.c. (N = 202)	Secukinumab e.v. 10 mg/kg → 75 mg s.c. (N = 202)	Placebo (N = 202)
Età in anni, media (SD)	49,6 (11,8)	48,8 (12,2)	48,5 (11,2)
Genere femminile, n (%)	106 (52,5)	118 (58,4)	106 (52,5)

Peso in kg, media (SD)	84,2 (21,1)	84,5 (19,6)	80,0 (20,5)
Razza, n (%)			
Bianca	162 (80,2)	165 (81,7)	154 (76,2)
Nero	3 (1,5)	2 (1,0)	0
Asiatico	36 (17,8)	33 (16,3)	46 (22,8)
Altro	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (1,0)
Sconosciuta	0	1 (0,5)	0
Numero di precedenti inibitori di TNF, n (%)			
0	143 (70,8)	142 (70,3)	142 (70,3)
1	39 (19,3)	35 (17,3)	36 (17,8)*
≥ 2	20 (9,9)	25 (12,4)	24 (11,9)
Uso di metotrexato alla randomizzazione, n (%)	118 (58,4)	118 (58,4)	124 (61,4)
Uso di glucocorticoidi sistemici alla randomizzazione, n (%)	34 (16,8)	34 (16,8)	27 (13,4)
Soggetti con specifiche caratteristiche di malattia, n (%)			
Psoriasi BSA ≥ 3%	108 (53,5)	108 (53,5)	109 (54,0)
Punteggio PASI ≤ 10	141 (69,8)	155 (76,6)	136 (67,3)
Dattilite	104 (51,5)	104 (51,5)	116 (57,4)
Entesite	126 (62,4)	129 (63,9)	117 (57,9)
Punteggi di malattia e di qualità della vita al basale, media (SD)			
TJC (78 articolazioni)	23,8 (16,4)	23,4 (17,2)	25,1 (18,4)
SJC (76 articolazioni)	12,5 (9,4)	12,7 (11,1)	14,9 (13,1)
DAS28-PCR	4,8 (1,1)	4,9 (1,2)	4,9 (1,1)
PASI	9,2 (12,5)	6,4 (8,0)	8,9 (11,0)

PGA	58,3 (18,9)	54,3 (18,0)	56,7 (18,8)
HAQ-DI	1,23 (0,68)	1,25 (0,67)	1,19 (0,64)
Dolore da artrite psoriasica (VAS)	55,7 (24,2)	55,1 (22,1)	56,7 (21,1)
Valutazione globale del paziente	55,2 (24,0) (VAS)	56,1 (22,6)	55,6 (21,7)

*Nota, un soggetto ha ricevuto una dose di infliximab, che è stato successivamente interrotto per motivi logistici, più che per via di una risposta inadeguata. La dose di infliximab è stata registrata come pregresso medicamento, ma il soggetto è stato riportato come naïve per agenti biologici.

BSA, area di superficie corporea; DAS28-PCR, punteggio di attività di malattia su 28 articolazioni sulla base della proteina C reattiva; HAQ-DI, indice di disabilità con il questionario di valutazione dello stato di salute; PASI, indice di area e gravità della psoriasi; PGA, valutazione globale del medico; PsA, artrite psoriasica; SD, deviazione standard; SJC, conta delle articolazioni tumefatte; TJC, conta delle articolazioni dolenti; TNF, fattore di necrosi tumorale; VAS, scala visiva analogica.

Tabella 4. Confronto dell'efficacia alla settimana 24 (fase controllata da placebo) per svariati esiti di artrite, psoriasi e riportati dal paziente.

Endpoint di efficacia	Secukinumab e.v. 10 mg/kg → 150 mg s.c.	Secukinumab e.v. 10 mg/kg → 75 mg s.c.	Placebo
Tutti i soggetti (popolazione complessiva)			
Risposta ACR 20, n/N (%)	101/202 (50,0)***	102/202 (50,5)***	35/202 (17,3)
Risposta ACR 50, n/N (%)	70/202 (34,7)***	62/202 (30,7)***	15/202 (7,4)
Risposta ACR 70, n/N (%)	38/202 (18,8)***	34/202 (16,8)***	4/202 (2,0)
DAS28-PCR, variazione media di LS rispetto al basale (SE) [†]	- 1,62 (0,084)***	- 1,67 (0,085)***	- 0,77 (0,123)

Soggetti con dattilite, n/N (%)	54/104 (51,9)***	45/104 (43,3)***	98/116 (84,5)
Soggetti con entesite, n/N (%)	68/126 (54,0)***	66/129 (51,2)***	102/117 (87,2)
Danno strutturale articolare (mTSS, vdH-mTSS), variazione media rispetto al basale [‡]	0,13*	0,02*	0,57
Risposta PASI 75, n/N (%)	66/108 (61,1)***	70/108 (64,8)***	9/109 (8,3)
Risposta PASI 90, n/N (%)	49/108 (45,4)***	53/108 (49,1)***	4/109 (3,7)
Punteggio SF-36 PCS, variazione media di LS rispetto al basale (SE) [†]	5,91 (0,525)***	5,41 (0,524)***	1,82 (0,715)
Punteggio HAQ-DI, variazione media rispetto al basale (SE) [†]	- 0,40 (0,036)***	- 0,41 (0,036)***	- 0,17 (0,047)
Soggetti naïve per agenti biologici^a			
Risposta ACR 20, n/N (%)	78/143 (54,5)***	79/142 (55,6)***	25/143 (17,5)
Risposta ACR 50, n/N (%)	57/143 (39,9)***	52/142 (36,6)***	12/143 (8,4)
Risposta ACR 70, n/N (%)	32/143 (22,4)***	27/142 (19,0)***	4/143 (2,8)
Soggetti che hanno sperimentato agenti biologici			
Risposta ACR 20, n/N (%)	23/59 (39,0)**	23/60 (38,3)**	10/59 (16,9)
Risposta ACR 50, n/N (%)	13/59 (22,0)*	10/60 (16,7)*	3/59 (5,1)
Risposta ACR 70, n/N (%)	6/59 (10,2)*	7/60 (11,7)*	0/59 (0)

*P < 0,05 vs placebo; **P < 0,01 vs placebo; ***P < 0,001 vs placebo

[†]N = 202 in ciascun gruppo; [‡]N = 185 nel gruppo secukinumab e.v. 10 mg/kg → 150 mg s.c.,

N = 181 nel gruppo secukinumab e.v. 10 mg/kg → 75 mg s.c. e N = 179 nel gruppo placebo. Differenze clinicamente importanti minime erano $\geq 2,5$ per il punteggio di componente fisica di SF-36, e - 0,35 per il punteggio HAQ-DI. Per via della mancanza di soggetti aventi sperimentato agenti biologici che raggiungessero una risposta ACR 70 o PASI 90 con placebo, è stato eseguito un test esatto di Fisher per l'analisi statistica inter-

trattamenti per gli endpoint.

^aNota, un soggetto ha ricevuto una dose di infliximab, il quale è stato successivamente interrotto per motivi logistici più che per via di una risposta inadeguata. Questo soggetto è stato riportato come naïve per agenti biologici.

ACR 20/50/70, un miglioramento del 20%/50%/70% nei criteri di risposta dell'American College of Rheumatology; sperimentati agenti biologici, risposta inadeguata documentata o mancanza di sicurezza/tollerabilità con inibitore/i di TNF; DAS28-PCR, punteggio di attività di malattia su 28 articolazioni sulla base della proteina C reattiva; HAQ-DI, indice di disabilità con il questionario di valutazione dello stato di salute; LS, minimi quadrati; MCID, minima differenza clinicamente importante; mTSS, punteggio di Sharp totale modificato; PASI 75/90, miglioramento del 75%/90% dell'indice di area e gravità della psoriasi; SE, errore standard; SF-36 PCS, sintesi della componente fisica del modulo breve a 36 voci; TNF, fattore di necrosi tumorale.

I soggetti in entrambi i gruppi di trattamento con secukinumab andavano incontro a progressione radiografica significativamente inferiore, così come misurata mediante variazione rispetto al basale di mTSS, alla settimana 24 a confronto con soggetti trattati con placebo. I miglioramenti si mantenevano sino a 52 settimane (**Figura 3**).

Miglioramenti alla settimana 24 con secukinumab vs placebo si osservavano indipendentemente da una pregressa esposizione ad agenti biologici. I tassi di risposta ACR erano superiori con entrambe le dosi di secukinumab vs placebo in soggetti sia naïve per agenti biologici sia aventi sperimentato agenti biologici, sebbene la grandezza di risposta fosse maggiore in soggetti naïve per agenti biologici (**Figura 4**). Si osservavano miglioramenti significativi nella risposta ACR con secukinumab vs placebo con e senza uso concomitante di metotrexato, con risposte simili osservate in entrambe le popolazioni (**Figura 5**).

Vantaggi clinici con trattamento con secukinumab si mantenevano sino a 52 settimane di terapia (**Tabella 5**).

Alla settimana 52, i tassi di risposta ACR 20, ACR 50 e ACR 70, usando un'analisi osservata, erano 69,5%, 50,0% e 28,2% per secukinumab e.v. 10 mg/kg → 150 mg s.c. e 66,9%, 38,4% e 25,6% per secukinumab e.v. 10 mg/kg → 75 mg s.c., rispettivamente (**Tabella 5**).

Tabella 5. Sommario dei dati di efficacia osservati alla settimana 52 in soggetti a cui era stato assegnato in modalità casuale secukinumab al basale. ACR 20/50/70, un miglioramento del 20%/50%/70% nei criteri di risposta dell'American College of Rheumatology; DAS28-PCR, punteggio di attività di malattia su 28 articolazioni sulla base della proteina C reattiva; HAQ-DI, indice di disabilità con il questionario di valutazione dello stato di salute; LS, minimi quadrati; PASI 75/90, miglioramento del 75%/90% dell'indice di area e gravità della psoriasi; SE, errore standard; SF-36 PCS, sintesi della componente fisica del modulo breve a 36 voci

Endpoint di efficacia	Secukinumab e.v. 10 mg/kg → 150 mg s.c.	Secukinumab e.v. 10 mg/kg → 75 mg s.c.
Risposta ACR 20, n/N (%)	121/174 (69,5)	115/172 (66,9)
Risposta ACR 50, n/N (%)	87/174 (50,0)	66/172 (38,4)
Risposta ACR 70, n/N (%)	49/174 (28,2)	44/172 (25,6)
DAS28-PCR, variazione media di LS rispetto al basale (SE)	- 1,82 (1,162)	- 1,90 (1,223)
Soggetti con dattilite, n/N (%)	22/179 (12,3)	18/175 (10,3)
Soggetti con entesite, n/N (%)	33/179 (18,4)	36/175 (20,6)
Risposta PASI 75, n/N (%)	83/99 (83,8)	71/99 (71,7)
Risposta PASI 90, n/N (%)	64/99 (64,6)	52/99 (52,5)
Punteggio SF-36 PCS, variazione media di LS rispetto al basale (SE)	6,79 (7,455)	5,56 (7,432)
Punteggio HAQ-DI, variazione media rispetto al basale (SE)	- 0,46 (0,512)	- 0,45 (0,606)

Esempio 3: Studio clinico sulla PsA AIN457F2306 (FUTURE 1) Sintesi dei risultati radiografici alle settimane 24 e 52

A 606 adulti con PsA da moderata a grave è stato assegnato in modalità casuale placebo (PBO) o uno dei due bracci di trattamento con secukinumab: secukinumab e.v. 10 mg/kg, seguito da 75 mg s.c. (10 EV->75 SC) o da 150 mg s.c. (10 EV→150 SC). Tutti i pazienti sono stati valutati per la risposta articolare alla settimana 16 (sulla

base di un miglioramento $\geq 20\%$ della conta delle articolazioni dolenti e tumefatte). Ai pazienti trattati con PBO è stato riassegnato in modalità casuale secukinumab 75 o 150 mg s.c. alla settimana 16 (non responder) o alla settimana 24 (responder). I punteggi di Sharp totali modificati da van der Heijde (vdH-mTSS, mTSS), e i punteggi di erosione e di restringimento dello spazio articolare (JSN) sono stati determinati al basale, settimane 16/24 (a seconda della risposta) e 52. L'effetto di secukinumab sulla progressione radiografica dal basale alla settimana 24 è stato valutato usando un modello ANCOVA non parametrico, con estrapolazione lineare per pazienti sottoposti a valutazioni ai raggi X alla settimana 16. Le analisi esplorative valutavano la proporzione di pazienti senza progressione strutturale (definita come variazione rispetto al basale di mTSS $\leq 0,5$) e con mantenimento di questo effetto nel tempo. I cambiamenti rispetto al basale dei punteggi di mTSS, erosione e JSN dimostravano che i pazienti trattati con secukinumab presentavano una progressione significativamente inferiore dal punto di vista statistico dalla linea di base alla settimana 24 a confronto con pazienti trattati con PBO, indipendentemente dal fatto che i pazienti avessero ricevuto una pregressa terapia con un inibitore di TNF, fossero sotto monoterapia con secukinumab, o stessero ricevendo concomitante metotrexato (MTX; **Tabella 6**). L'inibizione del danno strutturale articolare si manteneva con secukinumab sino alla settimana 52. L'analisi di pazienti PBO che passavano a secukinumab mostrava una variazione media maggiore rispetto al basale di mTSS per il gruppo PBO dal basale alla settimana 24 (incremento medio di 0,48) vs il periodo dalla settimana 24 alla settimana 52, dopo che i pazienti erano passati a secukinumab (riduzione media di - 0,03), fornendo supporto aggiuntivo per l'efficacia. Le analisi dei pazienti sottoposti a raggi X sia alla settimana 16/24 sia alla settimana 52 (soggetti completatori di raggi X) mostravano che la proporzione di pazienti che non andavano incontro ad alcuna progressione (utilizzando una soglia $\leq 0,5$ in completatori di raggi X) dalla randomizzazione alla settimana 24 vs il periodo dalla settimana 24 alla settimana 52 era costantemente alta nei gruppi secukinumab: 92,3% vs 85,8%, rispettivamente, per 10 EV->75 SC e 82,3% vs 85,7% per 10 EV->150 SC. Nei pazienti ai quali inizialmente era stato assegnato in modalità casuale PBO, il 75,7% non mostrava progressione dalla randomizzazione alla settimana 24 e questo aumentava a 86,8% per il periodo dalla settimana 24 alla settimana 52 in seguito a trattamento attivo con secukinumab ($P < 0,05$). La soglia $\leq 0,5$ è, entro il margine di errore di

lettura, considerata clinicamente significativa per la PsA ed è utilizzata da altri studi di agenti biologici nella PsA per quantificare l'inibizione della progressione radiografica (Mease *et al.* (2009)).

Tabella 6. Progressione radiografica alla settimana 24 per gruppo di trattamento

Settimana 24 (variazione media rispetto al basale)	Secukinumab 10 mg/kg EV → 75 mg SC n = 202	Secukinumab 10 mg/kg EV → 150 mg SC n = 202	Placebo n = 202
mTSS	0,02 [†]	0,13 [†]	0,57
Punteggio di erosione	0,08 [†]	0,04*	0,35
Punteggio JSN	- 0,06 [†]	0,10	0,23
TNF-naïve/IR	n = 142/n = 60	n = 143/n = 59	n = 143/n = 59
mTSS	- 0,06 [†] /0,21	0,15/0,10 [†]	0,57/0,58
Punteggio di erosione	0/0,25	0,02/0,08*	0,29/0,50
Punteggio JSN	- 0,06 [†] /- 0,05	0,13/0,02	0,28/0,09
Uso concomitante di MTX, sì/no	n = 122/n = 80	n = 121/n = 81	n = 125/n = 77
mTSS	- 0,07 [†] /0,14	0,14/0,12	0,57/0,58
Punteggio di erosione	0,01 [†] /0,17	0,04 [†] /0,02	0,34/0,37
Punteggio JSN	- 0,08/- 0,03	0,10/0,10	0,24/0,21
[†] P < 0,05 vs placebo; *P < 0,01 vs placebo JSN, restringimento dello spazio articolare; mTSS, punteggio di Sharp totale modificato; MTX, metotretaxo; TNF-naïve/IR, naïve/responder inadeguato per inibitore del fattore di necrosi tumorale Valori P sulla base di un modello ANCOVA non parametrico.			

Questi risultati dimostrano che i benefici radiografici con secukinumab si osservano sino alla settimana 24, indipendentemente da una pregressa esposizione ad anti-TNF. Dalla settimana 24 alla settimana 52, si osservava un'inibizione prolungata della progressione radiografica con secukinumab nel sottogruppo naïve per inibitori di

TNF-alfa in misura maggiore che in quei pazienti che erano responder inadeguati ad inibitori di TNF-alfa.

Esempio 4: Analisi aggiuntiva dell'inibizione di danno strutturale da parte di secukinumab in pazienti affetti da PsA (FUTURE 1)

Un'ulteriore analisi è stata effettuata al fine di determinare l'effetto di secukinumab sul danno strutturale articolare alla settimana 24 e alla settimana 52. Come mostrato nella **Figura 6**, vi era un miglioramento significativo con la dose di secukinumab sia di 75 mg che di 150 mg vs placebo nel punteggio di erosione, nel punteggio di restringimento dello spazio articolare (75 mg) e nel punteggio di Sharp totale modificato da van der Heijde (mTSS, vdH-mTSS) alla settimana 24 nel set di analisi completo (FAS).

La rappresentazione grafica della distribuzione cumulativa (**Figura 7**) per il punteggio vdH-mTSS totale, altresì denominato "curva S", mostra dati di singoli pazienti, indicando se vi siano valori anomali che guidano la media. I cerchi grigi rappresentano pazienti sotto placebo e si può vedere che un maggior numero di questi pazienti mostrava una variazione maggiore rispetto al basale (suggerendo una progressione del danno strutturale) rispetto al gruppo trattato con 10 mg/kg - 150 o - 75. I due principali valori anomali (uno in placebo uno in secukinumab) non modificano il risultato complessivo, il che implica che i risultati non siano guidati da pochi pazienti sotto placebo che mostravano una grande progressione durante questo periodo.

Come mostrato nella **Figura 8**, sia il gruppo 10 mg/kg → 150 mg che quello → 75 mg mostravano una progressione vdH-mTSS totale ridotta a confronto con il placebo nel tempo. Si noti che, entro la settimana 24, tutti i pazienti sotto placebo erano passati a secukinumab, 75 o 150 mg s.c. La variazione dal basale in questi pazienti a passaggio da placebo inizia a diminuire alla settimana 24. Questo è altresì mostrato nella **Tabella 7**. Così, il trattamento s.c. con secukinumab (con o senza una dose di carico) sembra inibire la progressione del danno strutturale associato a PsA.

La **Figura 9** fornisce un'analisi dell'inibizione del danno strutturale, così come misurato mediante vdH-mTSS in pazienti TNF-IR (**Figura 9A**) e TNF-naïve (**Figura 9B**) alla settimana 24. I gruppi sia 10 mg/kg → 150 mg che → 75 mg - separatamente o riuniti insieme - mostravano una variazione media ridotta rispetto al basale a confronto con placebo nel tempo. In particolare, secukinumab mostra una significativa inibizione del danno

strutturale in pazienti affetti da PsA sia TNF-naïve sia TNF-IR (riquadri). Questo è altresì mostrato nella **Tabella 8**. A nostra conoscenza, secukinumab è il primo agente biologico a mostrare inibizione della progressione del danno strutturale in pazienti affetti da PsA che sono stati precedentemente trattati con un antagonista di TNF alfa (ad esempio, pazienti TNF-IR). Secukinumab mostra anche una significativa inibizione del danno strutturale nei pazienti indipendentemente dal trattamento concomitante con MTX (**Tabella 9**).

Completatori di raggi X erano definiti come pazienti sottoposti a valutazioni ai raggi X al basale, alla settimana 16 o 24 e alla settimana 52. Il numero di completatori di raggi X era 175 (86,6%) per il gruppo 10 EV→150 SC, 169 (83,7%) per il gruppo 10 EV→75 SC e 152 (75,3%) per il gruppo placebo. Il numero di pazienti per i quali si applicava estrapolazione lineare all'endpoint settimana 24 era 55 nel gruppo secukinumab 10 EV→150 SC, 40 nel gruppo secukinumab 10 EV→75 SC e 109 nel gruppo placebo. I dati derivanti da completatori di raggi X dimostravano un effetto terapeutico prolungato con secukinumab sino a 1 anno (**Figura 10**). La variazione media di mTSS tra le settimane 24 (ivi inclusa l'estrapolazione lineare per non rispondenti) e 52 (**Figura 10B**) per i pazienti placebo che passavano a secukinumab era - 0,03 a confronto con 0,48 per il periodo del placebo (dal basale alla settimana 24 [**Figura 10A**]), il che indica un'inibizione della progressione radiografica di malattia con secukinumab (**Figura 10**).

I dati derivanti da completatori di raggi X mostravano che un'alta proporzione di pazienti trattati con secukinumab non andava incontro ad alcuna progressione dalla randomizzazione alla settimana 24 e dalla settimana 24 alla settimana 52. Nel gruppo secukinumab 10 EV→150 SC, l'82,3% dei pazienti non mostrava alcuna progressione dalla randomizzazione alla settimana 24 e l'85,7% dei pazienti non mostrava alcuna progressione dalla settimana 24 alla settimana 52. Le proporzioni di pazienti che non mostravano alcuna progressione nel gruppo secukinumab 10 EV→75 SC erano 92,3% e 85,8%, rispettivamente. La proporzione di pazienti trattati con placebo senza progressione strutturale aumentava significativamente dal 75,7% (dalla randomizzazione alla settimana 24) all'86,8% (dalla settimana 24 alla settimana 52) in seguito a trattamento con secukinumab ($P < 0,05$).

I risultati di 1 anno dello studio clinico FUTURE 1 qui riportati dimostrano che la terapia anti-IL-17A con

secukinumab inibisce la progressione radiografica di malattia in pazienti affetti da PsA. I benefici radiografici del trattamento osservati a 24 settimane si prolungavano sino a 1 anno e si osservavano indipendentemente da un pregresso trattamento anti-TNF. Miglioramenti sono stati altresì osservati in pazienti ricevanti terapia con metotrexato concomitante nonché in pazienti che erano naïve per metotrexato. La progressione del danno strutturale articolare in pazienti trattati con placebo era inibita passando al trattamento con secukinumab, il che indica che il trattamento ritardato era ancora di beneficio e che un regime di carico di secukinumab non è necessariamente necessario per ottenere questo risultato. Inoltre, analisi esplorative hanno mostrato che un'elevata proporzione di pazienti trattati con secukinumab non andava incontro ad alcuna progressione strutturale.

Una recente revisione sistematica ha evidenziato l'effetto inibitorio dei bloccanti di TNF sul danno strutturale nella PsA (Goulabchand *et al* (2014) *Ann Rheum Dis* 73:414-9). Tuttavia, il fallimento del trattamento anti-TNF, la perdita di efficacia e l'intolleranza in alcuni pazienti indicano il sussistere di un'urgente necessità non soddisfatta di terapie con un meccanismo di azione alternativo (Mease *et al* (2014) *Drugs* 74:423-41; Saad *et al* (2009) *Arthritis Res Ther* 11:R52; Fagerli *et al* (2013) *Ann Rheum Dis* 72:1840-4). A tal fine, i risultati del presente studio indicano che l'inibizione selettiva di IL-17A è di beneficio per pazienti affetti da PsA e può offrire un'opportunità terapeutica aggiuntiva.

Tabella 7: Variazione di punteggio di Sharp totale (mTSS) dalla settimana 24 alla settimana 52 nello studio F2306 per completatori di raggi X. Variazione da W24 = variazione dal basale alla settimana 52 con casi valutabili meno variazione dal basale alla settimana 24 con estrapolazione lineare.

Statistica	EV-75mg (N=169)		EV-150mg (N=175)		AIN accorpato (N=344)		Placebo (N=152)	
	Variazione rispetto a BL	Variazione rispetto a W24	Variazione rispetto a BL	Variazione rispetto a W24	Variazione rispetto a BL	Variazione rispetto a W24	Variazione rispetto a BL	Variazione rispetto a W24
n	169	169	175	175	344	344	152	152

Media	0,00	0,20	0,12	0,23	0,06	0,21	0,48	- 0,03
(SD)	(1,627)	(1,001)	(1,151)	(2,412)	(1,404)	(1,855)	(2,528)	(1,615)
Min	- 5,0	- 3,0	- 6,0	- 3,0	- 6,0	- 3,0	- 3,3	- 11,8
Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Max	15,0	7,0	4,6	28,5	15,0	28,5	24,0	6,0

Tabella 8: Punteggio di Sharp totale (mTSS) alla settimana 24 mediante stato di TNF alfa.

Uso concomitante	Gruppo di trattamento	n	Variazione media	Stima (vs placebo)	Valori P
TNF-IR	EV-75 mg (N = 60)	53	0,21	- 0,35	0,2202
	EV-150 mg (N = 59)	50	0,10	- 0,64	0,0165
	AIN457 accorpato (N = 119)	103	0,16	- 0,47	0,0494
	Placebo (N = 59)	50	0,58		
Naïve per TNF	EV-75 mg (N = 142)	128	- 0,06	- 0,62	0,0283
	EV-150 mg (N = 143)	135	0,15	- 0,42	0,1084
	AIN457 accorpato (N = 285)	263	0,05	- 0,51	0,0459
	Placebo (N = 143)	129	0,57		

Tabella 9: Punteggio di Sharp totale (mTSS) alla settimana 24 mediante MTX concomitante

Uso concomitante	Gruppo di trattamento	n	Variazione media	Stimato	Valori P
MTX = Sì	EV-75 mg (N = 122)	105	- 0,07	- 0,58	0,0210
	EV-150 mg (N = 121)	111	0,14	- 0,39	0,0749
	AIN457 accorpato (N = 243)	216	0,04	- 0,47	0,0113
	Placebo (N = 125)	114	0,57		
MTX = No	EV-75 mg (N = 80)	76	0,14	- 0,44	0,2955
	EV-150 mg (N = 81)	74	0,12	- 0,58	0,1540
	AIN457 accorpato (N = 161)	150	0,13	- 0,53	0,1916

	Placebo (N = 77)	65	0,58		
--	------------------	----	------	--	--

Esempio 5: Studio clinico CAIN457F2312 (FUTURE 2): Secukinumab migliora la PsA attiva in uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato da placebo, con l'uso di un regime di somministrazione posologica per via sottocutanea: Risultati di settimana 24

L'obiettivo era valutare l'efficacia e la sicurezza di una somministrazione posologia s.c. di carico e mantenimento con secukinumab in FUTURE 2 (NCT01752634), uno studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo (PBO), in pazienti affetti da PsA attiva.

A 397 adulti con PsA attiva è stato assegnato in modalità casuale secukinumab s.c. (300, 150 o 75 mg) o PBO al basale (settimana 0), settimana 1, 2, 3, 4 e poi ogni 4 settimane a seguire. La randomizzazione è stata stratificata tramite l'esposizione pregressa a terapia anti-TNF. L'endpoint primario era la risposta ACR20 alla settimana 24. Gli endpoint secondari includevano PASI 75/90, punteggio di attività di malattia 28 usando la proteina C reattiva (DAS28-PCR), sintesi della componente fisica del modulo breve a 36 voci (SF-36 PCS), indice di disabilità con il questionario di valutazione dello stato di salute (HAQ-DI), ACR50, dattilite ed entesite. Endpoint primari e secondari erano inclusi in un'analisi di verifica gerarchica per regolare la molteplicità.

Alla settimana 24, le risposte ACR20 erano significativamente maggiori con secukinumab 300, 150 e 75 mg che con PBO: 54,0%, 51,0% e 29,3% vs 15,3%, rispettivamente ($P < 0,0001$ per secukinumab 300 e 150 mg; $P < 0,05$ per 75 mg vs PBO). Secukinumab 300 e 150 mg miglioravano anche gli endpoint secondari, ivi inclusi miglioramenti significativi dei punteggi PASI 75/90 e DAS-28 PCR vs PBO (**Tabella 10**). I tassi corretti per l'esposizione di AE emergenti dal trattamento (esposizione massima a secukinumab: 372 giorni) erano 222,2 e 309,3 casi per 100 pz-anni in soggetti trattati con secukinumab (riuniti insieme) e soggetti trattati con placebo, rispettivamente. I rispettivi tassi di AE gravi erano 7,8 e 8,8.

Secukinumab 300 e 150 mg s.c. dimostravano miglioramenti clinicamente significativi di segni e sintomi di PsA. Il profilo di sicurezza di secukinumab era coerente con quello precedentemente riportato.

Tabella 10. Sommario dei risultati di efficacia 24 settimane selezionati di FUTURE 2

Dati settimana 24	Secukinumab 300	Secukinumab 150	Secukinumab 75	PBO
-------------------	-----------------	-----------------	----------------	-----

	mg s.c.	mg s.c.	mg s.c.	
ACR20 (responder %)	54,0*	51,0*	29,3‡	15,3
ACR50 (responder %)	35,0§	35,0	18,2	7,1
PASI 75 (responder %)	63,4*	48,3§	28,0	16,3
PASI90 (responder %)	48,8†	32,8§	12,0	9,3
DAS28-PCR, variazione media di LS rispetto al basale	- 1,61§	- 1,58§	- 1,12	- 0,96
"Dattilite (risoluzione di, %)	46,8			14,8
^aEntesite (risoluzione di, %)	40,4			21,5
* $P < 0,0001$; † $P < 0,001$; § $P < 0,01$; ‡ $P < 0,05$ vs PBO; <i>valori P</i> corretti per molteplicità. ^a Dati da pazienti con dattilite (n = 138) ed entesite (n = 253) al basale. LS, minimi quadrati.				

RIVENDICAZIONI

1. Secukinumab per uso nell'inibire la progressione del danno strutturale nell'artrite psoriasica, comprendente somministrare per via sottocutanea a un paziente una dose di 150 mg o 300 mg di secukinumab mensilmente, in cui l'inibizione della progressione del danno strutturale è misurata mediante il punteggio di Sharp totale modificato da van der Heijde (mTSS) per l'artrite psoriasica.
2. Secukinumab per uso secondo la rivendicazione 1, in cui la variazione rispetto al basale di mTSS è $\leq 0,5$.
3. Secukinumab per uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui secukinumab è somministrato in combinazione con metotrexato.
4. Secukinumab per uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui secukinumab è somministrato in combinazione con un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS).
5. Secukinumab per uso secondo la rivendicazione 4, in cui il FANS è selezionato dal gruppo consistente in un derivato dell'acido propionico, derivato dell'acido acetico, derivato dell'acido enolico, derivato dell'acido fenamico, inibitore di COX, lumiracoxib, ibuprofene, fenoprofene, ketoprofene, flurbiprofene, oxaprozina, indometacina, sulindac, etodolac, ketorolac, nabumetone, aspirina, naprossene, valdecoxib, etoricoxib, rofecoxib, acetaminofene, celecoxib, diclofenac, tramadolo, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam, acido mefenamico, acido meclofenamico, acido flufenamico, acido tolfenamico, parecoxib e firocoxib.

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

Società Italiana Brevetti S.p.A.

LEGENDA – LISTA SEQUENZE

SEQUENCE LISTING	ELENCO DELLE SEQUENZE
USE OF IL-17 ANTAGONISTS TO INHIBIT THE PROGRESSION OF STRUCTURAL DAMAGE IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS	USO DI ANTAGONISTI DI IL-17 PER INIBIRE LA PROGRESSIONE DEL DANNO STRUTTURALE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA
Herewith	Con la presente
PatentIn version 3.5	PatentIn versione 3.5
artificial	artificiale
CDR1 = hypervariable region 1 of heavy chain of AIN457	CDR1 = regione ipervariabile 1 di catena pesante di AIN457
CDR2 = hypervariable region 2 of heavy chain of AIN457	CDR2 = regione ipervariabile 2 di catena pesante di AIN457
CDR3 = hypervariable region 3 of heavy chain of AIN457	CDR3 = regione ipervariabile 3 di catena pesante di AIN457
CDR1' = hypervariable region 1 of light chain of AIN457	CDR1' = regione ipervariabile 1 di catena leggera di AIN457
CDR2' = hypervariable region 2 of light chain AIN457	CDR2' = regione ipervariabile 2 di catena leggera di AIN457
CDR3' = hypervariable region 3 of light chain AIN457	CDR3' = regione ipervariabile 3 di catena leggera di AIN457
HOMO SAPIENS	HOMO SAPIENS
CDR1-x = hypervariable domain x of heavy chain of AIN457	CDR1-x = dominio ipervariabile x di catena pesante di AIN457

CDR2-x = hypervariable domain of heavy chain x of AIN457	CDR2-x = dominio ipervariabile x di catena pesante di AIN457
CDR3-x = hypervariable domain x of heavy chain AIN457	CDR3-x = dominio ipervariabile x di catena pesante di AIN457

LEGENDA – DISEGNI

FIGURE 1-10	
Figure	Figura
FIGURA 1	
Week	Settimana
Group *	Gruppo *
AIN457 i.v. loading followed by * mg s.c.	carico di AIN457 e.v. seguito da * mg s.c.
Placebo i.v. followed by placebo s.c.	Placebo e.v. seguito da placebo s.c.
75mg or 150mg	75 mg o 150 mg
Escape treatment: 75mg or 150mg	Trattamento di fuga: 75 mg o 150 mg
Randomization	Randomizzazione
AIN457 administration (s.c.)	Somministrazione di AIN457 (s.c.)
Placebo to AIN457 administration (s.c.)	Somministrazione da placebo a AIN457 (s.c.)
Non-responder (<20% reduction in TJC and SJC)	Non responder (riduzione < 20% di TJC e SJC)
AIN457 10 mg/kg administration (i.v.)	Somministrazione di AIN457 10 mg/kg (e.v.)
Placebo to AIN457 administration (i.v.)	Somministrazione da placebo a AIN457 (e.v.)
FIGURE 2A-2C	
Patients (%)	Pazienti (%)
Weeks	Settimane
Placebo	Placebo
Secukinumab	Secukinumab

FIGURA 3A	FIGURA 3A
Mean Change from Baseline	Cambiamento medio rispetto al basale
Secukinumab	Secukinumab
Pooled secukinumab	Secukinumab accorpato
Placebo	Placebo
FIGURA 3B	
Mean Change from Baseline	Cambiamento medio rispetto al basale
Secukinumab	Secukinumab
Pooled secukinumab	Secukinumab accorpato
FIGURE 4A-4B	
Patients (%)	Pazienti (%)
Placebo	Placebo
Secukinumab	Secukinumab
FIGURA 5A	
Concomitant Methotrexate Usage: YES	Utilizzo concomitante di metotrexato: SÌ
Patients (%)	Pazienti (%)
Weeks	Settimane
Placebo	Placebo
Secukinumab	Secukinumab
FIGURA 5B	
Concomitant Methotrexate Usage: NO	Utilizzo concomitante di metotrexato: NO

Patients (%)	Pazienti (%)
Weeks	Settimane
Placebo	Placebo
Secukinumab	Secukinumab
FIGURA 6	
Mean Change from Baseline	Cambiamento medio rispetto al basale
Secukinumab	Secukinumab
Secukinumab Pooled	Secukinumab accorpato
Placebo	Placebo
Erosion score	Punteggio di erosione
Joint spacing narrowing score	Punteggio di restringimento dello spazio articolare
Total sharp score	Punteggio di Sharp totale
FIGURA 7	
Cumulative Distribution Plot for week 24 total vdH-S score	Rappresentazione grafica della distribuzione cumulativa per il punteggio vdH-S totale settimana 24
Change from Baseline	Variazione rispetto al basale
Cumulative percentage	Percentuale cumulativa
Placebo	Placebo
FIGURA 8	
Change from Baseline	Variazione rispetto al basale
Time (Weeks)	Tempo (settimane)
AIN457 Pooled	AIN457 accorpato
Placebo	Placebo

FIGURA 9	
Mean Change from Baseline	Cambiamento medio rispetto al basale
Secukinumab	Secukinumab
Secukinumab Pooled	Secukinumab accorpato
Placebo	Placebo
TNF-Naïve	TNF-naïve
FIGURE 10A-10B	
Change from Base-line to Week *	Variazione dal basale alla settimana *
Mean Change in mTSS	Variazione media di mTSS
Secukinumab	Secukinumab
Placebo	Placebo
Secukinumab pooled doses	Dosi accorpate di secukinumab

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG
Mpofu, Shephard
Richards, Hanno
Ligozio, Gregory

<120> USE OF IL-17 ANTAGONISTS TO INHIBIT THE PROGRESSION OF STRUCTURAL
DAMAGE IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS

<130> 56451 FF

<140> Herewith
<141> Herewith

<150> 62/048,512
<151> 2014-09-10

<160> 15

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

<220>

<223> CDR1 = hypervariable region 1 of heavy chain of AIN457

<400> 1

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> CDR2 = hypervariable region 2 of heavy chain of AIN457

<400> 2

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

Gly

<210> 3
<211> 18
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL

<220>
<223> CDR3 = hypervariable region 3 of heavy chain of AIN457

<400> 3

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

Asp Leu

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL

<220>
<223> CDR1' = hypervariable region 1 of light chain of AIN457

<400> 4

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

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL

<220>
<223> CDR2' = hypervariable region 2 of light chain AIN457

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL

<220>
<223> CDR3' = hypervariable region 3 of light chain AIN457

<400> 6

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr
1 5

<210> 7

<211> 381

<212> DNA

<213> HOMO SAPIENS

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(381)

<400> 7

gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc cag cct ggg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agt aac tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg ctg gag tgg gtg 144
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat gtg ggc tct gtg 192
Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag aac tca ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct gtg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac atc cac tat tgg 336
Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act gtc tcc tca 381
Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 8

<211> 127

<212> PRT

<213> HOMO SAPIENS

<400> 8

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

<210> 9

<211> 327

<212> DNA

<213> HOMO SAPIENS

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(327)

<400> 9

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

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

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

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

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

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

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

<210> 10
<211> 109
<212> PRT
<213> HOMO SAPIENS

<400> 10

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

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

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

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

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

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

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

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> CDR1-x = hypervariable domain x of heavy chain of AIN457

<400> 11

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

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> CDR2-x = hypervariable domain of heavy chain x of AIN457

<400> 12

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

<210> 13
<211> 23
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL

<220>
<223> CDR3-x = hypervariable domain x of heavy chain AIN457

<400> 13

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

Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
20

<210> 14
<211> 215
<212> PRT
<213> homo sapiens

<400> 14

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

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

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

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

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

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

Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 15
<211> 457
<212> PRT
<213> homo sapiens

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

Figure 1.

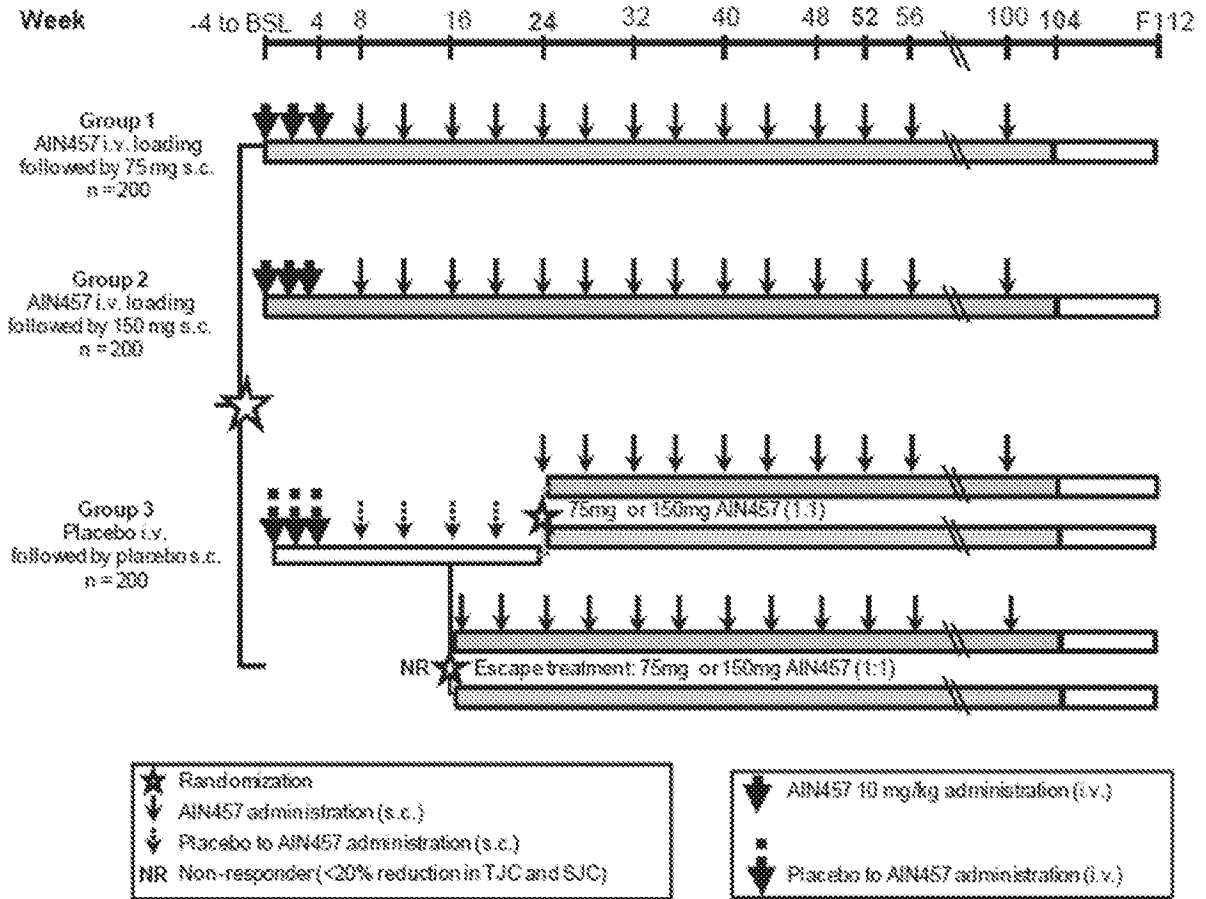
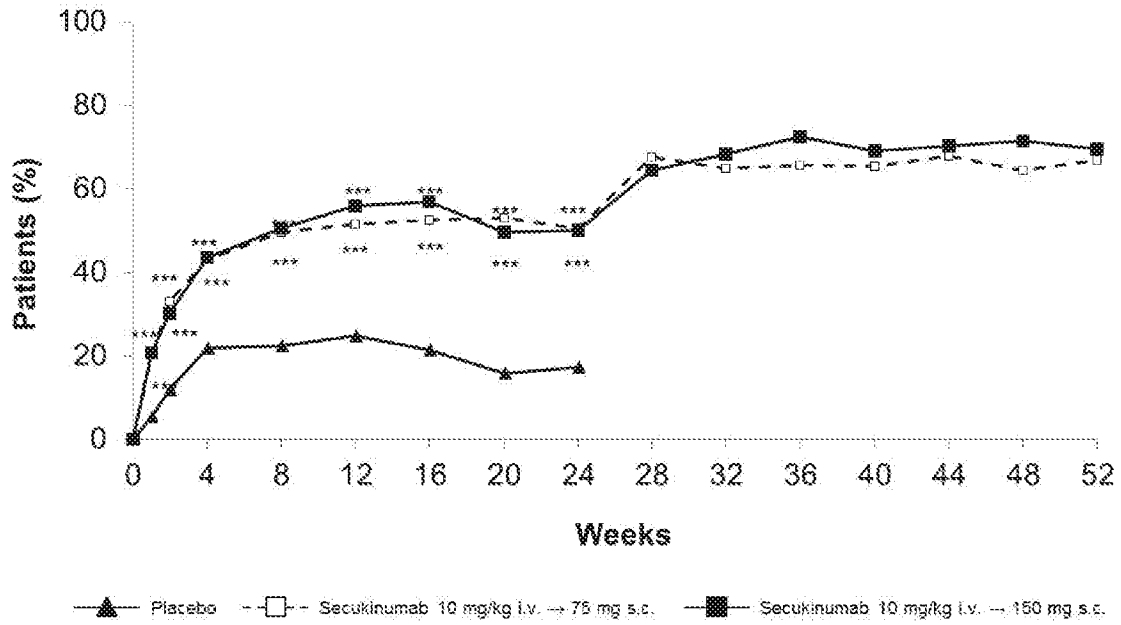
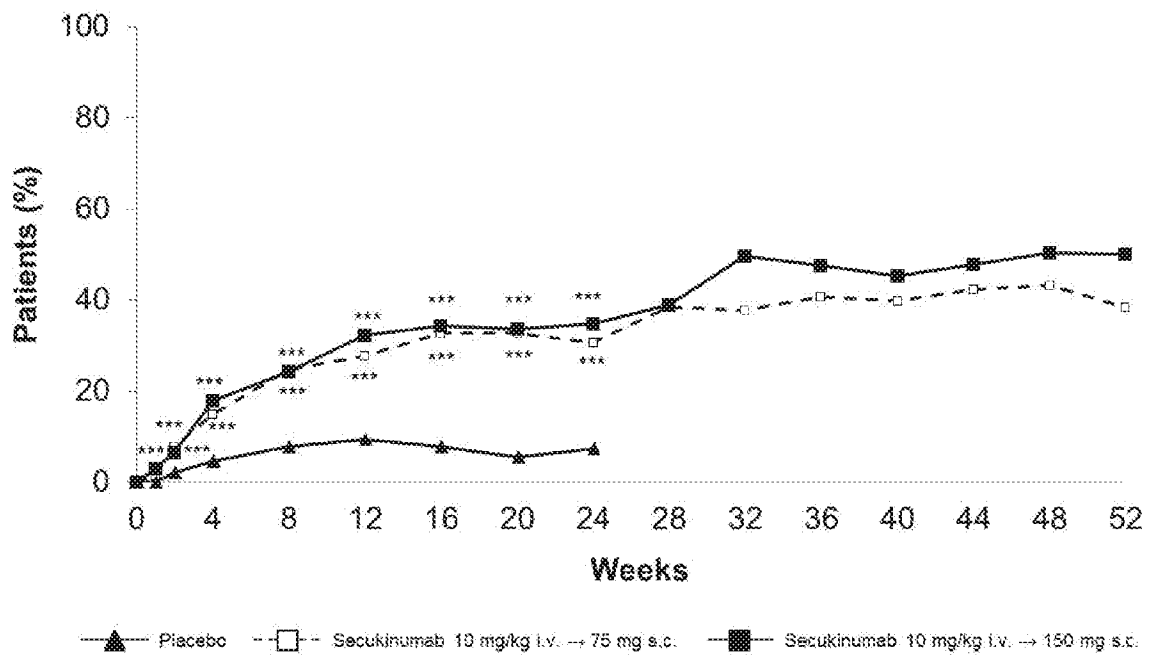


Figure 2.

A



B



C

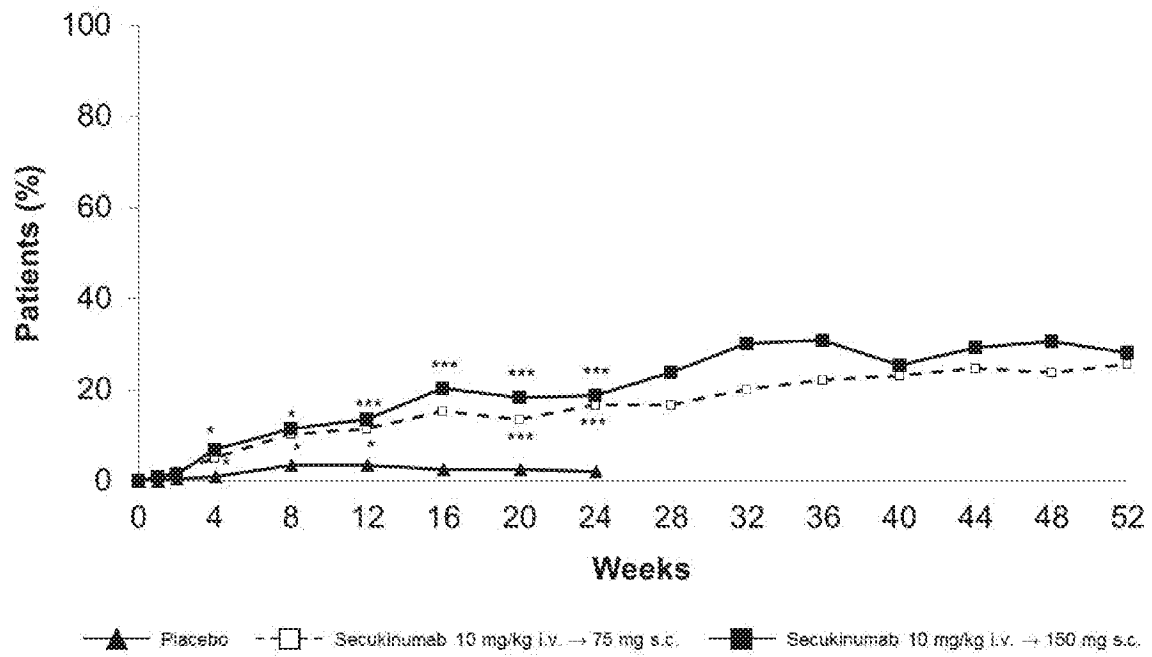
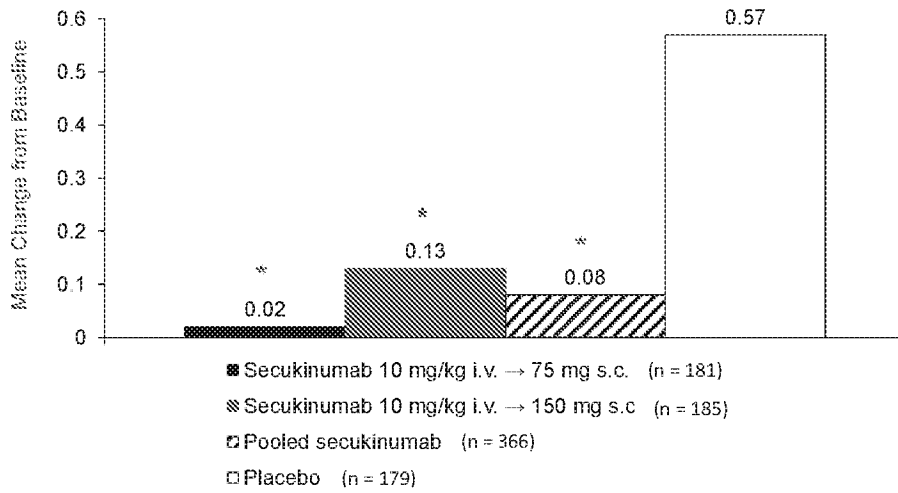


Figure 3.

A



B

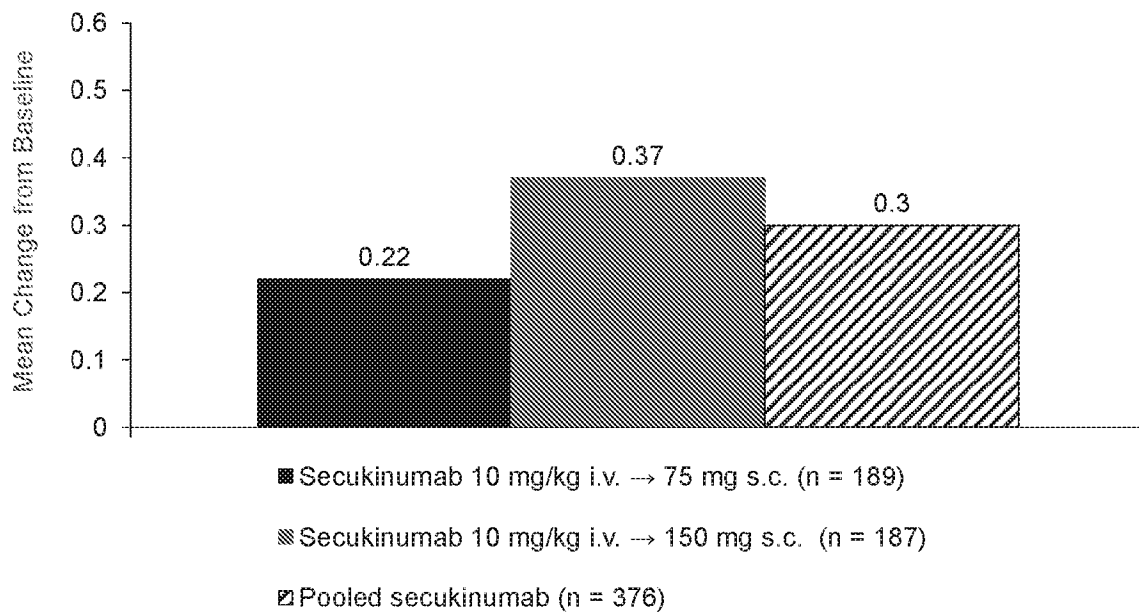
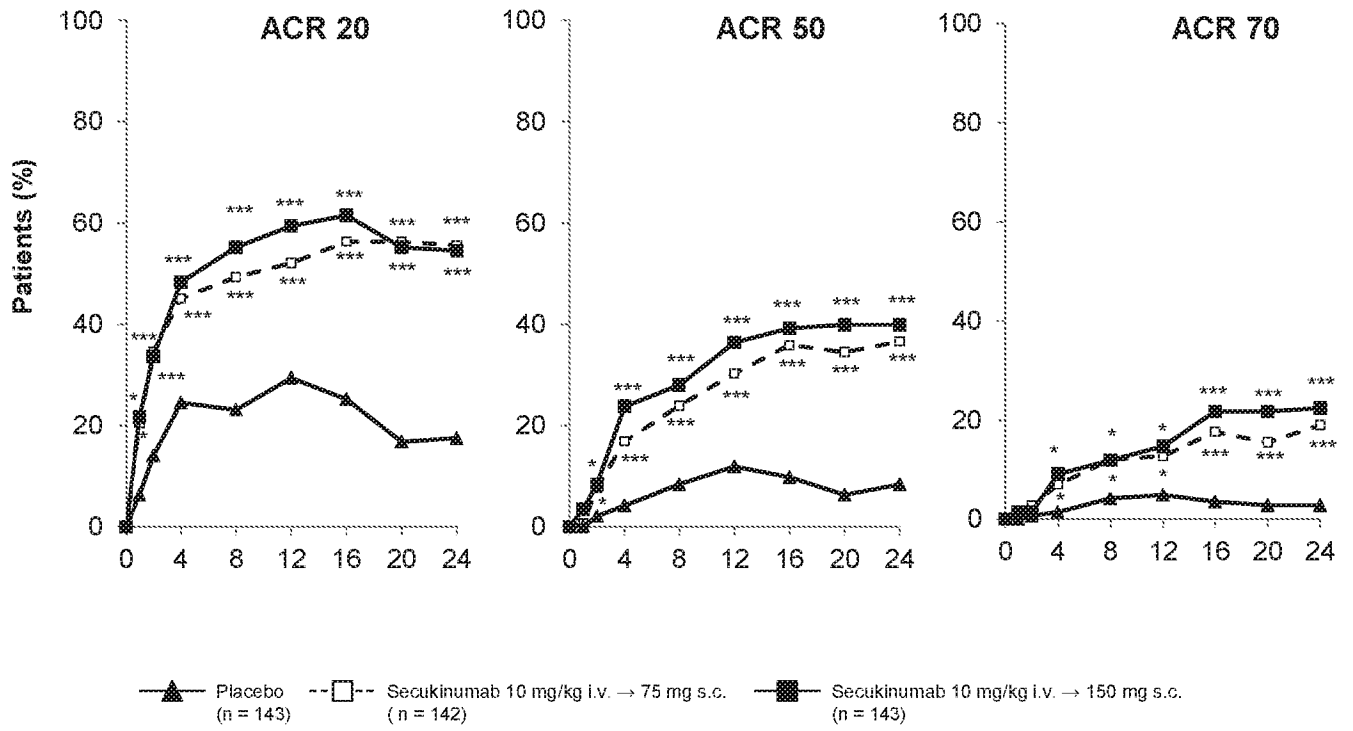


Figure 4.

A



B

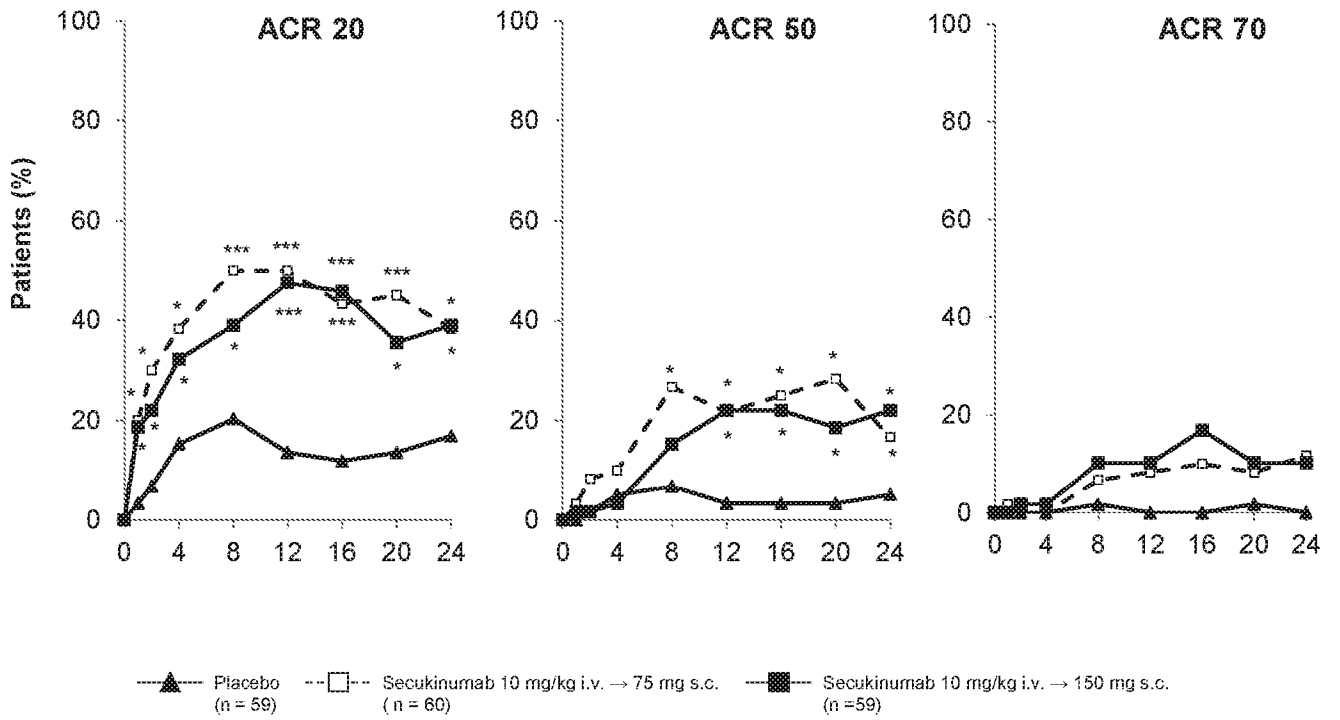
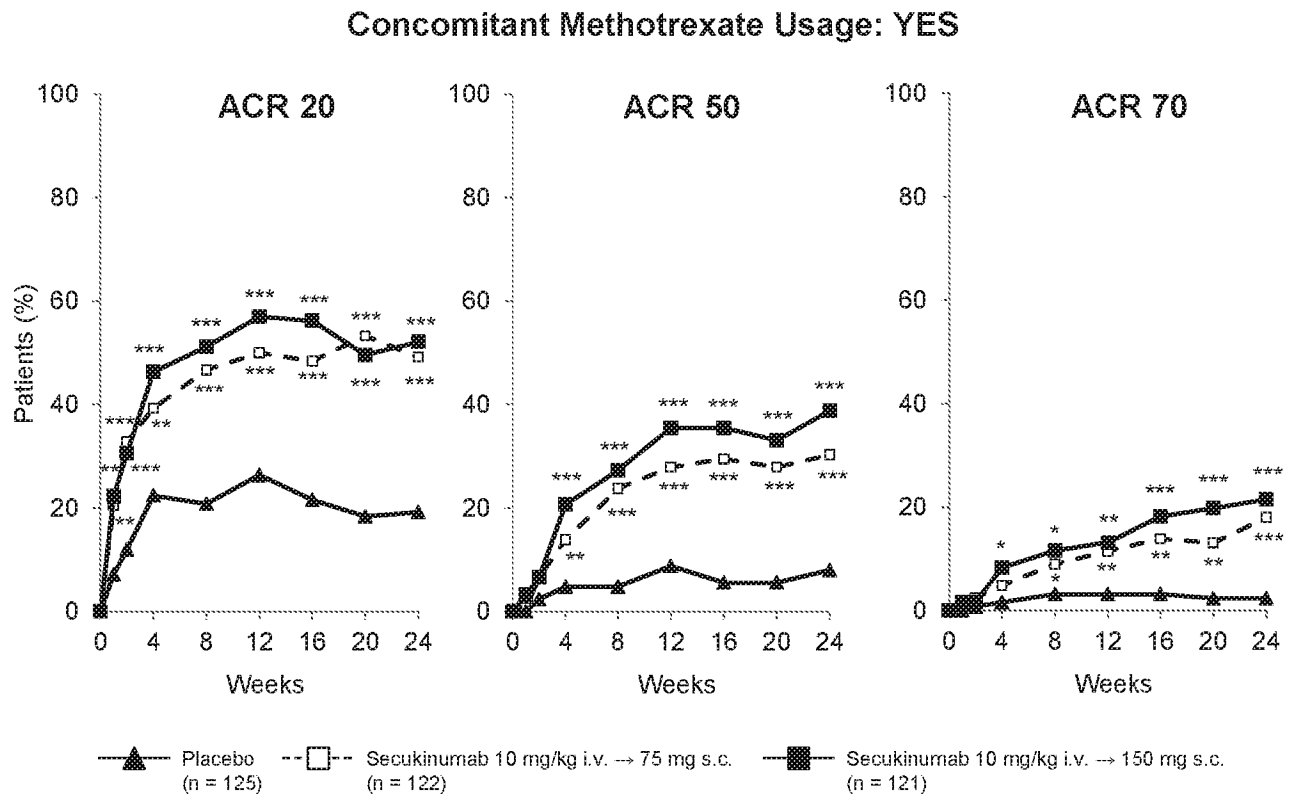


Figure 5

A



B

Concomitant Methotrexate Usage: NO

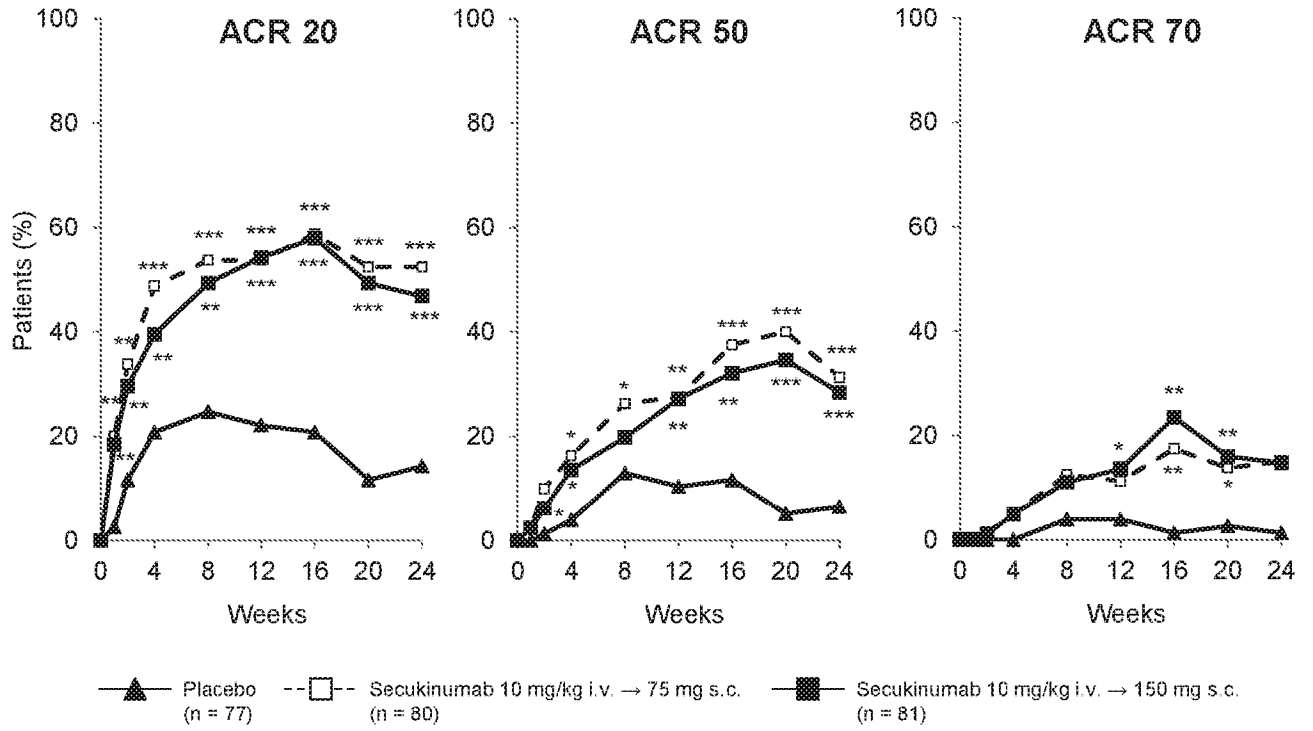


Figure 6.

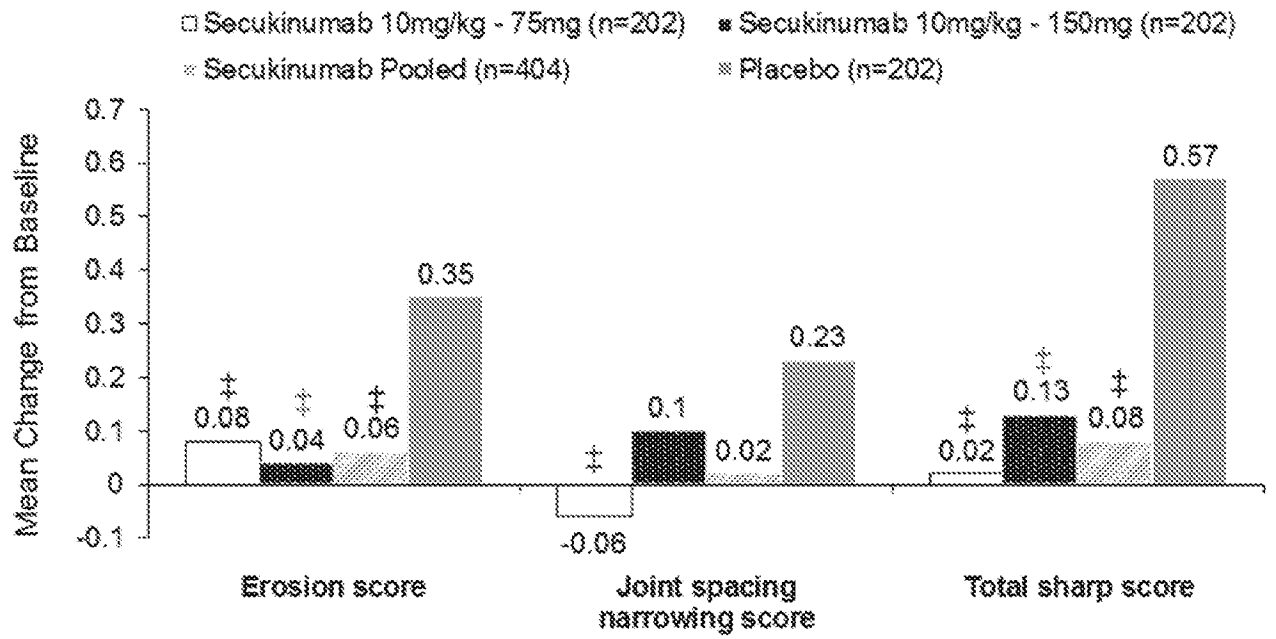


Figure 7. Cumulative Distribution Plot for week 24 total vdH-S score

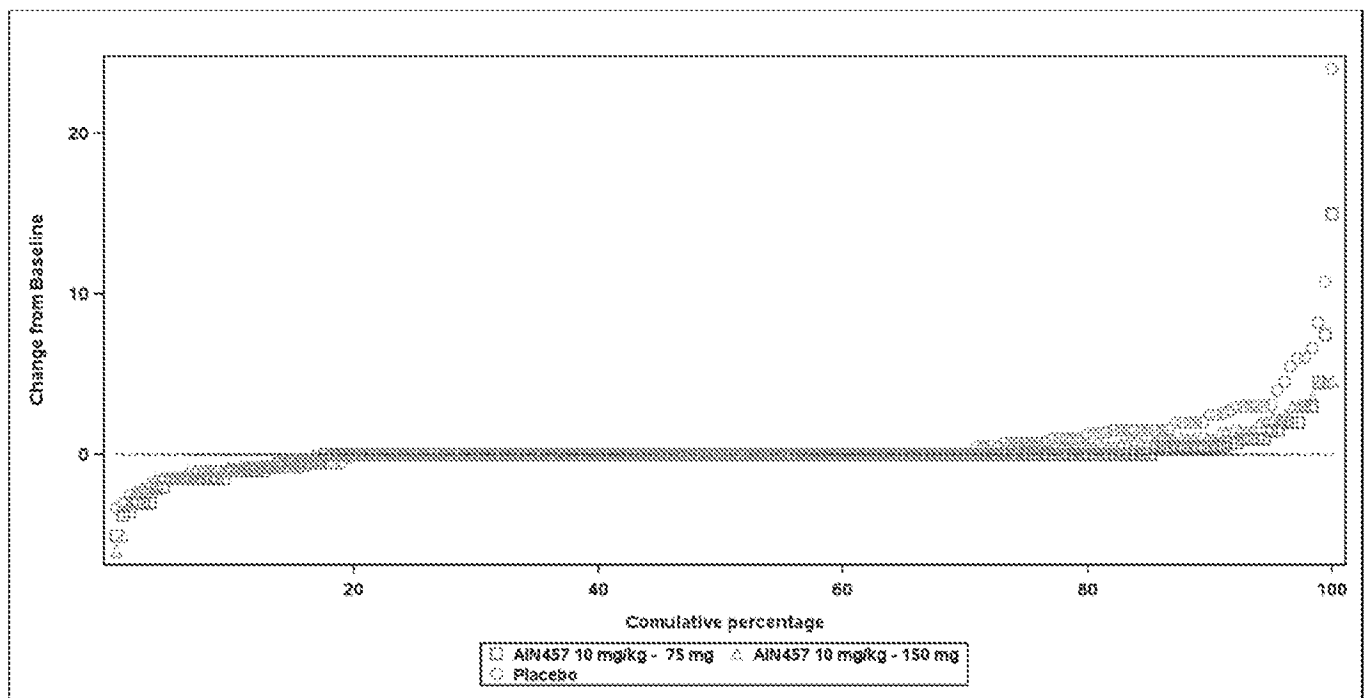


Figure 8.

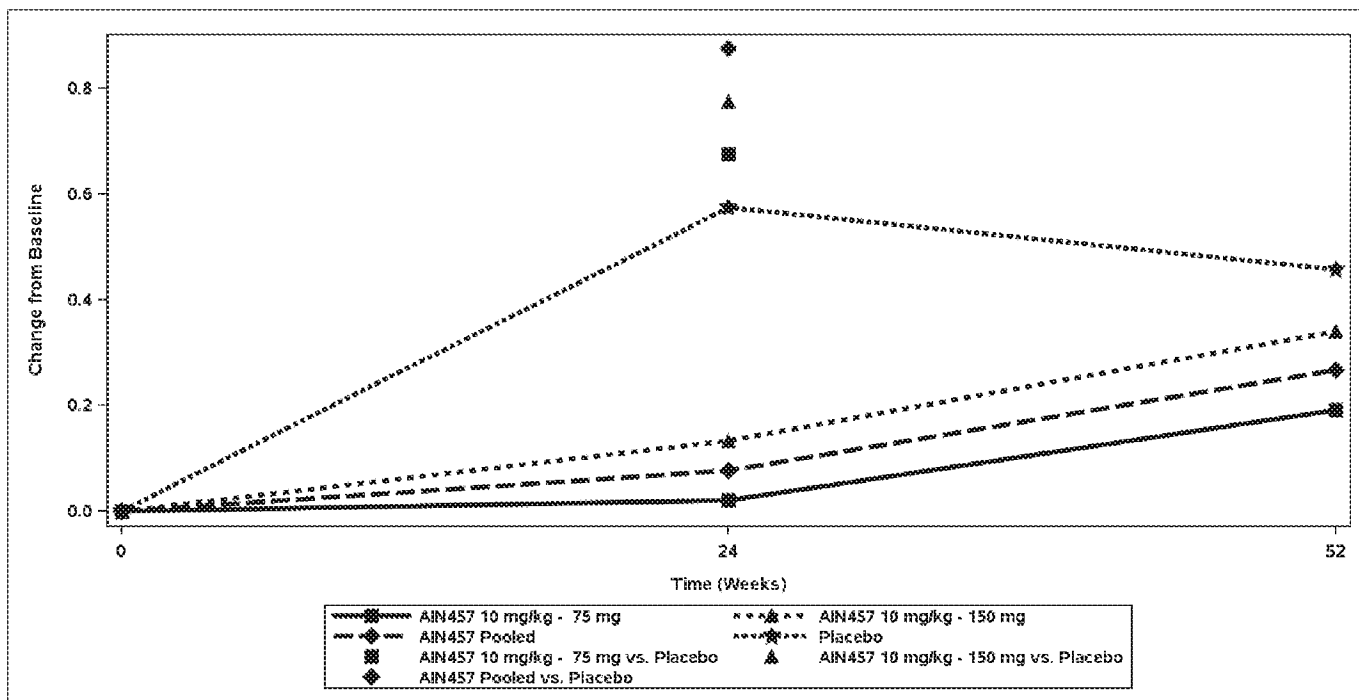


Figure 9

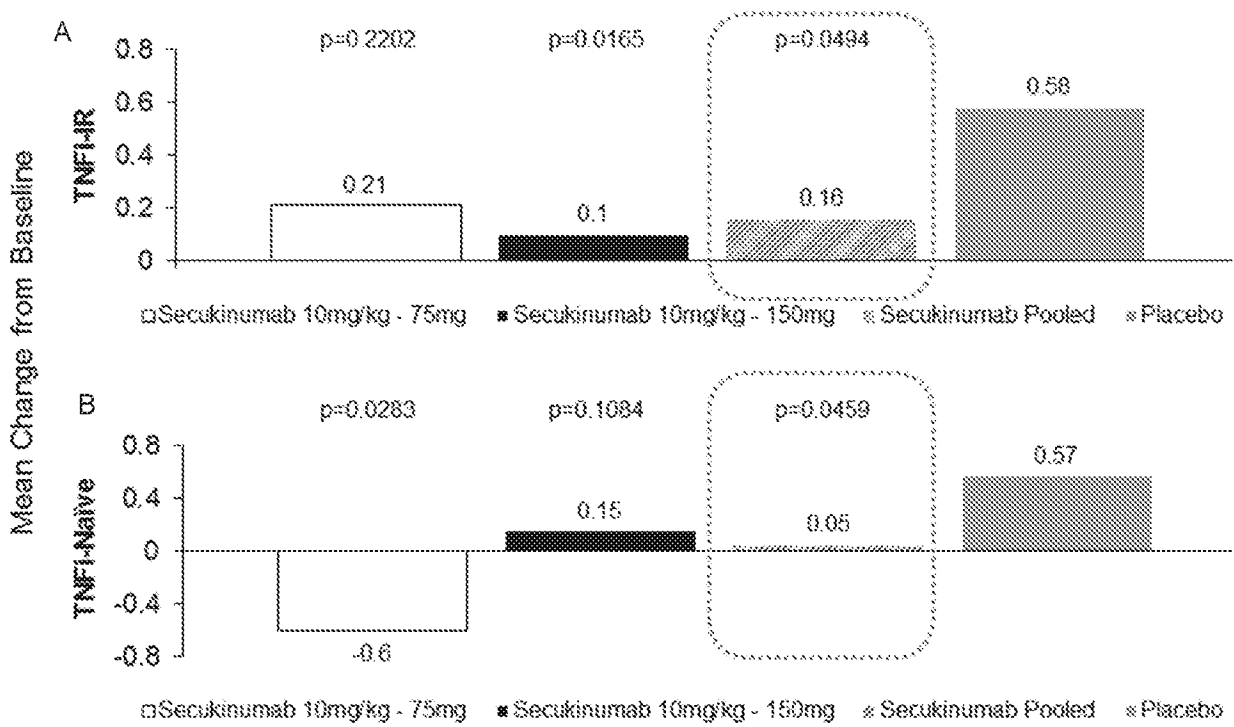


Figure 10

