



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019021482-8 A2



(22) Data do Depósito: 12/04/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 12/05/2020

(54) **Título:** TRATAMENTO DA ASMA COM ANTICORPO ANTI-TSLP

(51) **Int. Cl.:** C07K 16/24; C07K 14/715; A61K 39/00.

(30) **Prioridade Unionista:** 01/09/2017 US 62/553,477; 01/09/2017 US 62/553,575; 12/04/2017 US 62/484,864.

(71) **Depositante(es):** AMGEN INC.; MEDIMMUNE LLC.

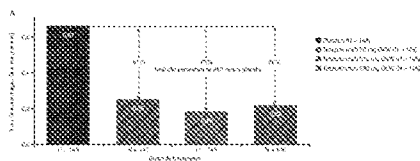
(72) **Inventor(es):** JANE R. PARNES; JANET GRIFFITHS.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018027271 de 12/04/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/191479 de 18/10/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 11/10/2019

(57) **Resumo:** A presente divulgação se refere, em geral, a métodos de tratamento da asma, incluindo asma grave e asma eosinofílica, utilizando um anticorpo específico para linfopoietina do estroma tímica (TSLP).



**TRATAMENTO DA ASMA COM ANTICORPO ANTI-TSLP****REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS**

**[0001]** O presente pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido Provisório dos E.U.A. Nº 62/484,864, depositado em 12 de abril de 2017, Pedido Provisório dos E.U.A. Nº 62/553,477, depositado em 1 de setembro de 2017; e Pedido Provisório dos E.U.A. Nº 62/553,575 depositado em 1 de setembro de 2017, aqui incorporado na sua totalidade a título de referência.

**ÁREA DA INVENÇÃO**

**[0002]** A presente divulgação se refere, em geral, a métodos de tratamento da asma, incluindo asma grave, asma eosinofílica e asma não eosinofílica/eosinofílica baixa, utilizando um anticorpo específico para linfopoietina estromal tímica (TSLP).

**ANTECEDENTES**

**[0003]** A asma afeta cerca de 315 milhões de pessoas em todo o mundo.<sup>1</sup> Destas, aproximadamente 10 a 15% têm asma grave<sup>2</sup> e até 60% têm doenças inadequadamente controladas.<sup>3</sup> Esses pacientes correm risco de qualidade de vida significativamente comprometida e exacerbações graves recorrentes. As terapias de asma, incluindo corticosteroides inalados (ICS) combinados com agonistas beta-2 de ação prolongada (LABA), podem não fornecer controle adequado da doença, particularmente em pacientes com doença grave.<sup>2,4,5</sup> A resposta heterogênea ao tratamento da asma, em parte, pode estar relacionada a diferenças nos padrões de inflamação das vias aéreas e resistência aos corticosteroides.<sup>2,5,6</sup> Tratamentos alternativos que inibem alvos moleculares

específicos, incluindo imunoglobulina E (IgE), interleucina-4, interleucina-5, interleucina-13 e seus respectivos receptores, demonstraram beneficiar alguns pacientes com asma que não são totalmente controlados com a terapia ideal de ICS/LABA.<sup>7-18</sup>

**[0004]** A linfopoietina estromal do timo (TSLP), uma citocina derivada de células epiteliais produzida em resposta a estímulos ambientais e pró-inflamatórios, leva à ativação de múltiplas células inflamatórias e vias a jusante.<sup>19,20</sup> A TSLP é aumentada nas vias aéreas de pacientes com asma e correlaciona-se com a expressão de citocina e quimiocina Th2<sup>21</sup> e com a gravidade da doença.<sup>22,23</sup> Embora a TSLP seja central na regulação da imunidade de Th2, ela também pode desempenhar um papel fundamental em outras vias da inflamação e, portanto, ser relevante para vários fenótipos da asma.

**[0005]** Tezepelumab é um anticorpo monoclonal (mAb) da imunoglobulina humana G2 (IgG2) que se liga à TSLP, impedindo sua interação com o complexo receptor da TSLP. Um estudo de prova de conceito em pacientes com asma atópica leve demonstrou que o tezepelumab inibiu as respostas asmáticas precoces e tardias e suprimiu biomarcadores da inflamação Th2 após o desafio por alérgenos inalados.<sup>24</sup>

**[0006]** A presente divulgação descreve um estudo randomizado, controlado por placebo, com variação de dose de tezepelumab em pacientes cuja doença foi inadequadamente controlada com doses médias a altas de ICS/LABA.

**SUMÁRIO**

**[0007]** O anticorpo anti-TSLP aqui descrito aborda uma necessidade não atendida em pacientes com asma nos quais outros medicamentos podem não controlar a asma moderada a grave. Por exemplo, a terapia com anticorpos pode melhorar a asma em pacientes com eosinófilos (EOS) baixos e pode fornecer uma redução de exacerbação mais poderosa em pacientes com EOS altos.

**[0008]** A divulgação fornece um método para o tratamento da asma em um sujeito que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de cada 2 semanas, em que ambos os sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende a. um domínio variável da cadeia leve que compreende: i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4; iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e b. um domínio variável da cadeia pesada compreendendo: i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7 e iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que o anticorpo se liga especificamente a um



polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

**[0009]** Também é contemplado um método para o tratamento da asma em um sujeito que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de duas em duas semanas, em que ambos os sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende a. um domínio variável da cadeia leve selecionado do grupo que consiste em: i. uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:12; ii. uma sequência de aminoácidos codificados por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:11; iii. uma sequência de aminoácidos codificados por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:11; e b. um domínio variável da cadeia pesada selecionado do grupo consistindo em : i. uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:10; ii. uma sequência de aminoácidos codificados por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:9; iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:9; ou c. um domínio variável da cadeia leve de (a) e um domínio variável da cadeia pesada de (b), em que o anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

**[0010]** Em várias modalidades, o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado a cada 4 semanas.

**[0011]** Em várias modalidades, o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado na dose de 70 mg, na dose de 210 mg ou na dose de 280 mg a cada 2 semanas ou a cada 4 semanas.

**[0012]** A divulgação também fornece um método para o tratamento da asma em um sujeito que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 210 mg a um intervalo de cada 4 semanas, em que os dois sítios de ligação do anticorpo têm idêntica ligação a TSLP, e o anticorpo compreende a. um domínio variável da cadeia leve compreendendo: i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4; iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e b. um domínio variável de cadeia pesada compreendendo: i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7 e iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que o anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO: 2.

**[0013]** A divulgação também fornece um método para o tratamento da asma em um sujeito compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 210 mg em um intervalo de cada 4 semanas, em que ambos os sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende a. um domínio variável da cadeia leve selecionado do grupo que consiste em: i. uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:12; ii. uma sequência de aminoácidos codificados por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:11; iii. uma sequência de aminoácidos codificados por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:11; e b. um domínio variável da cadeia pesada selecionado do grupo consistindo em: i. uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:10; ii. uma sequência de aminoácidos codificados por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:9; iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:9; ou c. um domínio variável da cadeia leve de (a) e um domínio variável da cadeia pesada de (b), em que o anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

**[0014]** Em várias modalidades, a variante de anticorpo anti-TSLP possui características de pK substancialmente semelhantes às do tezepelumab em humanos.

**[0015]** Em várias modalidades, o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado por um período de pelo menos 4 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano ou mais.

**[0016]** Em várias modalidades, o anticorpo ou sua variante de anticorpo anti-TSLP é bivalente e selecionado do grupo consistindo em um anticorpo humano, um anticorpo humanizado, um anticorpo quimérico, um anticorpo monoclonal, um anticorpo recombinante, um fragmento de anticorpo de ligação ao antígeno, um anticorpo de cadeia única, um anticorpo monomérico, um diacorpo, um triacorpo, um tetracorpo, um fragmento Fab, um anticorpo IgG1, um anticorpo IgG2, um anticorpo IgG3 e um anticorpo IgG4.

**[0017]** Em uma modalidade, a variante de anticorpo anti-TSLP é selecionada do grupo que consiste em um diacorpo, um triacorpo, um tetracorpo, um fragmento Fab, um anticorpo de domínio único, um scFv, em que a dose é ajustada de modo que os sítios de ligação sejam equimolares aos doseados por anticorpos bivalentes.

**[0018]** Em várias modalidades, o anticorpo é um anticorpo IgG2.

**[0019]** Em uma modalidade, o anticorpo ou variante de anticorpo é anticorpo humano.

**[0020]** Em várias modalidades, o anticorpo é tezepelumab. Em várias modalidades, o tezepelumab é um anticorpo IgG2 tendo as sequências de aminoácidos da cadeia pesada e leve

de comprimento total estabelecidas nas SEQ ID NOs: 105 e 106, respectivamente.

**[0021]** Em várias modalidades, o anticorpo ou variante de anticorpo compreende ainda um transportador ou excipiente farmacologicamente aceitável.

**[0022]** Em várias modalidades, a asma é asma grave. É ainda contemplado que a asma é asma eosinofílica ou não eosinofílica, opcionalmente a asma é asma eosinofílica baixa.

**[0023]** Os dados aqui apresentados demonstram um anticorpo anti-TSLP que afeta substancialmente dois marcadores importantes de inflamação da asma: contagem de eosinófilos no sangue e a fração de óxido nítrico exalado. Os dados mostram que um anticorpo anti-TSLP reduz o nível de ambos os marcadores inflamatórios, reduz a taxa de exacerbação da asma, melhora a função pulmonar independentemente do fenótipo da asma (asma eosinofílica (alérgica e não alérgica) e asma não eosinofílica/eosinofílica baixa) e bloqueia pelo menos dois importantes vias inflamatórias na asma. O anticorpo anti-TSLP, portanto, é capaz de tratar um paciente tanto com fenótipo de asma: asma eosinofílica (alérgica e não alérgica) ou asma não eosinofílica/eosinofílica baixa. Por conseguinte, é aqui proporcionado um método de tratamento de um paciente com asma com um número baixo de eosinófilos, compreendendo a administração de um anticorpo anti-TSLP como aqui descrito. Também é contemplado um método para o tratamento de um sujeito com asma caracterizado por um perfil de Th2 baixo compreendendo a administração de um anticorpo anti-TSLP. Em várias modalidades, o anticorpo é tezepelumab

ou outro anticorpo anti-TSLP descrito na técnica. Anticorpos exemplificativos são descritos mais adiante na Descrição Detalhada.

**[0024]** Em várias modalidades, o sujeito é um adulto. Em várias modalidades, o sujeito é uma criança ou adolescente.

**[0025]** Está contemplado que a administração do anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP diminua os eosinófilos no sangue, expectoração, fluido broncoalveolar ou pulmões do sujeito.

**[0026]** É ainda contemplado que a administração do anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP altere a contagem de células no sujeito de uma população de Th2 elevado para uma população de Th2 baixo.

**[0027]** Em várias modalidades, a administração do anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP melhora uma ou mais medidas de asma em um sujeito selecionado do grupo consistindo em volume expiratório forçado (VEF), reversibilidade do VEF1, capacidade vital forçada (CVF), FeNO, pontuação do Questionário de Controle de Asma-6 e pontuação AQLQ (S) +12.

**[0028]** Em uma modalidade, a administração melhora um ou mais sintomas de asma, conforme medido por um diário de sintomas de asma.

**[0029]** Adicionalmente fornecido é um método para o tratamento da asma em um sujeito que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 a 280 mg em um intervalo de cada 2 semanas, em que ambos os sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica

a TSLP, e o anticorpo compreende a. um domínio variável da cadeia leve que compreende: i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4; iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e b. um domínio variável da cadeia pesada compreendendo: i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7 e iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que o anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2, em que o anticorpo é um anticorpo IgG2.

**[0030]** Em várias modalidades, o anticorpo IgG2 é administrado a cada 2 semanas ou a cada 4 semanas.

**[0031]** Em várias modalidades, o anticorpo IgG2 é administrado na dose de 70 mg, 210 mg ou 280 mg a cada 2 semanas ou a cada 4 semanas.

**[0032]** Também fornecido é um método de redução de frequência de exacerbação de asma em um sujeito que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de cada 2 semanas, em que ambos os sítios de

ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende a. um domínio variável da cadeia leve que compreende: i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4; iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e b. um domínio variável de cadeia pesada compreendendo: i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7 e iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que a proteína de ligação ao antígeno se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO: 2.

**[0033]** Adicionalmente fornecido é um método de redução de frequência de exacerbação de asma em um sujeito que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de duas em 2 semanas, em que ambos os sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende a. um domínio variável da cadeia leve selecionado do grupo que consiste em: i. uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:12; ii. uma sequência de aminoácidos codificados por uma sequência



polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:11; iii. uma sequência de aminoácidos codificados por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:11; e b. um domínio variável da cadeia pesada selecionado do grupo consistindo em: i. uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:10; ii. uma sequência de aminoácidos codificados por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:9; iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:9; ou c. um domínio variável da cadeia leve de (a) e um domínio variável da cadeia pesada de (b).

**[0034]** Está contemplado que a dosagem e anticorpo e os tipos de variante de anticorpo mencionados acima se apliquem a cada método aqui contemplado.

**[0035]** Em várias modalidades, o anticorpo ou variante de anticorpo compreende ainda um transportador ou excipiente farmacologicamente aceitável.

**[0036]** Em várias modalidades, a administração atrasa o tempo para uma exacerbação da asma em comparação com um sujeito que não recebe o anticorpo anti-TSLP.

**[0037]** Em várias modalidades, a administração reduz a frequência ou os níveis de terapia coadministrada no sujeito. Opcionalmente, a terapia coadministrada é corticosteroide inalado (ICS), agonista  $\beta_2$  de ação prolongada (LABA), antagonistas do receptor de leucotrieno (LTRA),

antimuscarínicos de ação prolongada (LAMA), cromonas, agonista  $\beta_2$  de ação curta (SABA) e teofilina ou corticosteroides orais.

**[0038]** Em várias modalidades, a administração elimina a necessidade de terapia com corticosteroides.

**[0039]** Em várias modalidades, a administração é subcutânea ou intravenosa.

**[0040]** Também é aqui fornecido um método de tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo a cada 2 semanas, em que ambos os sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende a. um domínio variável da cadeia leve que compreende: i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4; iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e b. um domínio variável da cadeia pesada compreendendo: i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7 e iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que a proteína de ligação ao

antígeno se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

**[0041]** Também é fornecido um método de tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em um sujeito que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de duas em 2 semanas, em que ambos os sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende a. um domínio variável da cadeia leve selecionado do grupo que consiste em: i. uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:12; ii. uma sequência de aminoácidos codificados por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:11; iii. uma sequência de aminoácidos codificados por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:11; e b. um domínio variável da cadeia pesada selecionado do grupo consistindo em: i. uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:10; ii. uma sequência de aminoácidos codificados por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:9; iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:9; ou c. um domínio variável da cadeia leve de (a) e um domínio variável da cadeia pesada de (b).

**[0042]** Também é aqui fornecido um método para reduzir a pontuação de ACQ-6 em um sujeito que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de cada 2 semanas, em que ambos os sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende a. um domínio variável da cadeia leve que compreende: i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4; iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e b. um domínio variável da cadeia pesada compreendendo: i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7 e iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que a proteína de ligação ao antígeno se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

**[0043]** Além disso, é fornecido um método para reduzir a pontuação de ACQ-6 em um sujeito que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo a cada 2 semanas, em que ambos os sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica

a TSLP, e o anticorpo compreende a. um domínio variável da cadeia leve selecionado do grupo que consiste em: i. uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:12; ii. uma sequência de aminoácidos codificados por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:11; iii. uma sequência de aminoácidos codificados por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:11; e b. um domínio variável da cadeia pesada selecionado do grupo consistindo em: i. uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:10; ii. uma sequência de aminoácidos codificados por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:9; iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:9; ou c. um domínio variável da cadeia leve de (a) e um domínio variável da cadeia pesada de (b).

**[0044]** Aqui fornecido é um método para reduzir a pontuação de ACQ-6 em um sujeito com um perfil eosinofílico baixo caracterizado pelo facto de compreender a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP, em que o anticorpo ou variante de anticorpo que se liga a TSLP inibe a atividade de TSLP. Aqui fornecido é um método para reduzir a pontuação de ACQ-6 em um sujeito com um perfil de Th2 baixo caracterizado pelo facto de compreender a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo ou

variante de anticorpo anti-TSLP, em que o anticorpo ou variante de anticorpo que se liga a TSLP inibe a atividade de TSLP.

**[0045]** Também é contemplado um método para o tratamento da asma em um sujeito, incluindo asma grave, asma eosinofílica ou não eosinofílica e asma com um número baixo de eosinófilos compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP, em que o anticorpo ou variante de anticorpo que se liga à TSLP inibe a atividade de TSLP.

**[0046]** Em várias modalidades, o sujeito tem uma contagem de eosinófilos inferior a 250 células/ $\mu$ L no início do tratamento.

**[0047]** Aqui fornecido é um método para tratar asma em um sujeito com um perfil de Th2 baixo caracterizado pelo facto de compreender a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP, em que o anticorpo ou variante de anticorpo que se liga a TSLP inibe a atividade de TSLP.

**[0048]** Em várias modalidades, o sujeito tem um perfil Th2 de IgE menor ou igual a 100 UI/mL ou contagem de eosinófilos menor que 140 células/ $\mu$ L no momento do diagnóstico.

**[0049]** Em várias modalidades, o anticorpo é tezepelumab ou outro anticorpo anti-TSLP descrito na técnica, por exemplo, na Tabela A. Anticorpos exemplificativos são descritos mais adiante na Descrição Detalhada.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

**[0050]** As Figuras 1A-1D mostram os efeitos do tratamento com anticorpos em diferentes doses em várias medidas de sintomas de asma. Figura 1A, taxa de exacerbação da asma; Figura 1B, alterações em relação à linha de base em FEV1 pós-broncodilatador; Figura 1C, alteração em relação à linha de base em ACQ-6; Figura 1D, alteração em relação à linha de base na pontuação AQLQ.

**[0051]** As Figuras 2A-2B mostram os efeitos do tratamento com anticorpos em pacientes recebendo glicocorticoides. Figura 2A: As linhas dentro dos quadrados representam a mediana, o símbolo de diamante representa a média, as caixas representam o percentil 25.º a 75.º e os bigodes representam o intervalo (valor mais alto e mais baixo). Figura 2B: Histograma da dose inicial de glicocorticoide inalado (equivalentes fluticasona).

**[0052]** A Figura 3 mostra uma Curva de Kaplan-Meier para Tempo para a Primeira Exacerbação da Asma ao longo da Semana 52 na população com Intenção-de-Tratar. \* Os valores P são nominais e sem ajuste de multiplicidade

**[0053]** As Figuras 4A-4B mostram a alteração da linha de base nos eosinófilos do sangue periférico (célula/ $\mu$ L) (Figura 4A) e IgE total (UI/mL) (Figura 4B), ao longo do tempo na população com Intenção-de-Tratar.

**[0054]** A Figura 5 mostra a alteração da linha de base na fração de óxido nítrico exalado (FENO) nos sujeitos tratados.

**[0055]** As Figuras 6A-6B mostram a taxa anualizada de exacerbações da asma, de acordo com o Estado do Biomarcador na Linha de Base na Semana 52 (Figura 6A), e alteração a partir da linha de base na fração de óxido nítrico exalado

(FENO) (Figura 6B). Na Figura 6A, são mostrados valores nominais de P bicaudais inferiores a 0,05 para a comparação com o grupo placebo. Um ponto de corte clinicamente significativo de 24 ppb foi utilizado para a análise de subpopulação de FeNO. Um estado elevado em relação às células T auxiliares tipo 2 (Th2) foi definido como um nível de IgE superior a 100 UI por mililitro e uma contagem de eosinófilos no sangue de 140 células ou mais por microlitro; um estado baixo de Th2 foi definido como um nível de IgE de 100 UI ou menos por mililitro ou uma contagem de eosinófilos no sangue inferior a 140 células por microlitro.

**[0056]** A Figura 7 (Tabela 1A) descreve os critérios de inclusão e exclusão de sujeitos.

**[0057]** A Figura 8 (Tabela 1B) descreve as características demográficas e clínicas da linha de base na população com Intenção-de-Tratar.

**[0058]** A Figura 9 (Tabela 2) mostra a redução da taxa de exacerbação da asma anualizada e a alteração a partir da linha de base em FEV1, ACQ e AQLQ nas subpopulações de eosinófilos <250 células/ $\mu$ L e  $\geq$ 250 células/ $\mu$ L.

**[0059]** A Figura 10 (Tabela 3) mostra a alteração a partir da linha de base em ACQ-6 (semana 50) e AQLQ(S)+12 (semana 48) na população com Intenção-de-Tratar.

**[0060]** A Figura 11 (Tabela 4) mostra a redução da taxa anualizada de exacerbação da asma e alteração a partir da linha de base em FEV1 (semana 52), ACQ-6 (semana 50) e AQLQ(S)+12 (semana 48) nas subpopulações de pacientes: estado Th2, periostina sérica.



**[0061]** A Figura 12 (Tabela 5) mostra a redução da taxa anualizada de exacerbação da asma e alteração a partir da linha de base em FEV<sub>1</sub> (semana 52), ACQ-6 (semana 50) e AQLQ(S)+12 (semana 48) nas subpopulações de pacientes: FENO, estado alérgico, atual reversibilidade pós-BD.

**[0062]** A Figura 13 (Tabela 6) mostra a alteração a partir da linha de base em FEV<sub>1</sub> pós-BD e na capacidade vital forçada pré- e pós-BD na semana 52 na população com Intenção-de-Tratar.

**[0063]** A Figura 14 (Tabela 7) mostra a taxa anualizada de exacerbações graves da asma, tempo para a primeira exacerbação da asma/exacerbação da asma grave e proporção de pacientes com uma ou mais exacerbações da asma na semana 52 na população com Intenção-de-Tratar.

**[0064]** A Figura 15 (Tabela 8) é uma análise pós-hoc da redução anualizada da taxa de exacerbação da asma estratificada pela contagem de eosinófilos no sangue <400 células/ $\mu$ L vs  $\geq$ 400 células/ $\mu$ L durante a semana 52.

**[0065]** A Figura 16 (Tabela 9) mostra a redução da taxa anualizada de exacerbação da asma estratificada por Pacientes em dose média ou elevada de glicocorticoide inalado e por pacientes em manutenção de glicocorticoides orais ao longo da semana 52.

**[0066]** A Figura 17 (Tabela 10) mostra a redução da taxa anualizada de exacerbação da asma estratificada pelo número de exacerbações anteriores da asma e pelo histórico de tabagismo\* ao longo da semana 52.

**[0067]** A Figura 18 (Tabela 11) mostra a alteração a partir da linha de base na pontuação Medimmune ASMA na semana 52.

**[0068]** A Figura 19 (Tabela 12) mostra todos os eventos adversos graves emergentes do tratamento na população tratada.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA**

**[0069]** A utilização de um anticorpo anti-TSLP aborda uma necessidade não atendida em pacientes com asma nos quais outros medicamentos podem não controlar a asma moderada a grave. Por exemplo, o tezepelumab, anticorpo anti-TSLP, pode reduzir as exacerbações em pacientes com eosinófilos (EOS) baixos e elevados em pacientes com EOS elevados. É ainda contemplado que o tratamento com tezepelumab pode eliminar a atividade diária da doença e tornar mais pacientes livres de esteroides ou reduzir a necessidade do uso de esteroides no tratamento da asma.

#### **Definições**

**[0070]** Salvo indicação em contrário, os seguintes termos usados neste pedido, incluindo a especificação e reivindicações, têm as definições abaixo.

**[0071]** Conforme usados na especificação e nas reivindicações anexas, os artigos indefinidos "uma", "um" e o artigo definido "a", "o" incluem referentes plurais e singulares, a menos que o contexto indique claramente o contrário.

**[0072]** Salvo definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado como comumente entendido por uma pessoa versada

na técnica à qual a presente divulgação pertence. As referências a seguir fornecem aos peritos na técnica uma definição geral de muitos dos termos usados nesta divulgação incluem, mas não estão limitados a: Singleton *et al.*, DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY (2.<sup>a</sup> Ed. 1994); THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (Walker Ed., 1988); THE GLOSSARY OF GENETICS, 5.<sup>a</sup> Ed., R. Rieger *et al.* (Eds.), Springer Verlag (1991); e Hale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY (1991).

**[0073]** O termo "sobre" ou "aproximadamente" significa um erro aceitável para um valor específico, conforme determinado por um perito na técnica, que depende em parte de como o valor é medido ou determinado. Em certas modalidades, o termo "sobre" ou "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 ou 4 desvios padrão. Em certas modalidades, o termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa dentro de 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3% , 2%, 1%, 0,5% ou 0,05% de um determinado valor ou intervalo. Sempre que o termo "cerca de" ou "aproximadamente" preceder o primeiro valor numérico em uma série de dois ou mais valores numéricos, entende-se que o termo "cerca de" ou "aproximadamente" se aplica a cada um dos valores numéricos nessa série.

**[0074]** O termo "asma", como aqui utilizado, se refere a asma alérgica, não alérgica, eosinofílica e não eosinofílica.

**[0075]** O termo "asma alérgica", como aqui utilizado, se refere à asma que é desencadeada por um ou mais alérgenos inalados. Esses pacientes têm um nível positivo de

imunoensaio da enzima de fluorescência IgE (FEIA) para um ou mais alérgenos que desencadeiam uma resposta asmática.

**[0076]** Normalmente, a maioria da asma alérgica está associada à inflamação do tipo Th2.

**[0077]** O termo "asma não alérgica" se refere a pacientes com baixo eosinófilo, baixo Th2 ou baixa IgE no momento do diagnóstico. Um paciente que tem "asma não alérgica" é tipicamente negativo no imunoensaio da enzima de fluorescência IgE (FEIA) em resposta a um painel de alérgenos, incluindo alérgenos específicos da região. Além da baixa IgE, esses pacientes costumam ter baixa ou nenhuma contagem de eosinófilos e baixa contagem de Th2 no momento do diagnóstico.

**[0078]** O termo "asma grave", conforme usado aqui, se refere à asma que requer tratamento de alta intensidade (por exemplo, GINA Etapa 4 e Etapa 5) para manter um bom controle, ou onde um bom controle não é alcançado apesar do tratamento de alta intensidade (GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) dezembro de 2012).

**[0079]** O termo "asma eosinofílica", conforme usado aqui, se refere a um paciente com asma que possui uma contagem de eosinófilos no sangue de  $\geq 250$  células/ $\mu$ L. Asma "baixa eosinofílica" se refere a pacientes com asma com menos de 250 células/ $\mu$ L de sangue ou soro.

**[0080]** O termo "inflamação do tipo Th2", como aqui usado, se refere a um sujeito com uma contagem de eosinófilos no sangue de rastreamento  $\geq 140$  células/ $\mu$ L e um nível de IgE no soro total de rastreamento  $> 100$  UI/mL (Corren et al., N

Engl J Med. 22 ; 365(12):1088–98, 2011). Uma população ou perfil de asma "Th2 elevada" se refere a um sujeito com IgE > 100 UI/mL e contagem de eosinófilos no sangue  $\geq 140$  células/ $\mu$ L. Uma população de asma "Th2 baixa" se refere a um sujeito com IgE <100 UI/mL e Contagem de Eosinófilos no Sangue  $\leq 140$  células/ $\mu$ L

**[0081]** Um "FeNO elevado" (óxido nítrico exalado fracionado) como usado aqui se refere a uma medida de FeNO n alinha de base maior ou igual à mediana de todos os sujeitos randomizados no estudo. FeNO elevado se refere a níveis de FeNO de 24 ou acima.

**[0082]** O termo "nível sérico elevado de periostina", conforme aqui utilizado, se refere a um paciente com um nível na linha de base de periostina sérica maior ou igual à mediana de todos os sujeitos randomizados no estudo. Demonstrou-se que a periostina está envolvida em certos aspectos da inflamação alérgica, incluindo recrutamento de eosinófilos, remodelamento das vias aéreas e desenvolvimento de um fenótipo Th2 (Li et al., Respir Res. 16(1):57, 2015).

**[0083]** O termo "reversibilidade do volume expiratório forçado pós-broncodilatador (BD) atual em 1 segundo (FEV<sub>1</sub>)", conforme usado aqui, se refere a uma alteração pós-BD no FEV<sub>1</sub> de  $\geq 12\%$  e  $\geq 200$  mL

**[0084]** O termo "exacerbação da asma", conforme usado aqui, se refere a uma piora da asma que leva a qualquer um dos seguintes: Uso de corticosteroides sistêmicos por pelo menos 3 dias; uma dose única injetável de corticosteroides é considerada equivalente a um decurso de três dias de corticosteroides sistêmicos; para sujeitos que recebem OCS

de manutenção, se qualifica uma duplicação temporária da dose de manutenção por pelo menos três dias; uma consulta de emergência devido à asma que requer corticosteroides sistêmicos (conforme descrito acima); internação hospitalar por asma. Medidas adicionais associadas a exacerbações da asma também estão sendo examinadas para determinar o efeito. Isso inclui hospitalizações relacionadas a exacerbações da asma (ou seja, exacerbações graves da asma), tempo para a exacerbação da primeira asma e a proporção de sujeitos com uma ou mais exacerbação da asma/exacerbação grave da asma.

**[0085]** O termo "agravamento da asma" se refere a sintomas e/ou sinais novos ou aumentados (exame ou função pulmonar) que podem ser relacionados ao sujeito (derivado do sujeito) ou relacionados a um alerta do Diário da Asma (derivado do diário) via o dispositivo ePRO. Os limiares com piora da asma incluem: diminuição do pico de fluxo matinal  $\geq 30\%$  em pelo menos 2 de 3 dias consecutivos em comparação com a linha de base (últimos 7 dias de execução) e/ou um aumento de  $\geq 50\%$  na medicação de resgate (aumento mínimo de 2 ou mais inalações, ou um  $\beta 2$ -agonista nebulizado novo ou adicional) em pelo menos 2 de 3 dias sucessivos em comparação com o uso médio da semana anterior e/ou despertar noturno devido à asma que requer uso de medicamentos de resgate por pelo menos 2 de 3 noites sucessivas e/ou um aumento na pontuação total de sintomas de asma (a soma do período diurno [avaliação noturna] e noturno [avaliação matinal]) de pelo menos 2 unidades acima da média do período de rastreamento/início (últimos 10 dias de rastreamento/execução) ou a pontuação mais

alta possível (pontuação diária de 6) em pelo menos 2 de 3 dias consecutivos.

**[0086]** O termo "citocina", conforme usado aqui, se refere a uma ou mais proteínas pequenas (5-20 kD) liberadas pelas células que têm um efeito específico nas interações e comunicações entre as células ou no comportamento das células, tal como proliferação e diferenciação de células imunes. As funções das citocinas no sistema imunológico incluem a promoção do influxo de leucócitos e linfócitos circulantes no sítio do encontro imunológico; estimular o desenvolvimento e proliferação de células B, células T, células mononucleares do sangue periférico (PBMC) e outras células imunes; e fornecendo atividade antimicrobiana. Citocinas imunológicas exemplificativas, incluem, mas não estão limitadas a, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-22, interferon (incluindo IFN alfa, beta e gama), fator de necrose tumoral (incluindo TNF alfa, beta), fator de crescimento transformador (incluindo TGF alfa, beta), fator estimulador de colônias de granulócitos (GCSF), fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos (GM-CSF) e linfopoietina estromal do timo (TSLP).

**[0087]** Uma "citocina auxiliar T (Th) 1" ou "citocina específica para Th1" se refere a citocinas que são expressas (intracelularmente e/ou secretadas) por células T Th1 e incluem IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-12. Uma "citocina Th2" ou "citocina específica para Th2" se refere a citocinas que são expressas (intracelularmente e/ou segregadas) por células T Th2, incluindo IL-4, IL-5, IL-13 e IL-10. Uma "citocina Th17" ou

"citocina específica para Th17" se refere a citocinas que são expressas (intracelularmente e/ou segregadas) por células T Th17, incluindo IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-21. Certas populações de células Th17 expressam IFN- $\gamma$  e/ou IL-2, além das citocinas Th17 listadas aqui. Uma citocina CTL polifuncional inclui IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 e IL-17.

**[0088]** O termo "liga-se especificamente" é "específico ao antígeno", é "específico para", "agente de ligação seletiva", "agente de ligação específico", "alvo do antígeno" ou é "imunorreativo" com um antígeno se refere a um anticorpo ou polipeptídeo que se liga um antígeno alvo com maior afinidade que outros antígenos de sequência semelhante. É contemplado aqui que o agente se liga especificamente a proteínas alvo úteis na identificação de tipos de células imunes, por exemplo, um antígeno de superfície (por exemplo, receptor de células T, CD3), uma citocina (por exemplo, TSLP, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) e similares. Em várias modalidades, o anticorpo liga-se especificamente ao antígeno alvo, mas pode reagir de maneira cruzada com um ortólogo de uma espécie intimamente relacionada, por exemplo um anticorpo pode ser proteína humana e também se liga a uma proteína primata intimamente relacionada.

**[0089]** O termo "anticorpo" ou "imunoglobulina" se refere a uma glicoproteína tetramérica que consiste em duas cadeias pesadas e duas cadeias leves, cada uma compreendendo uma região variável e uma região constante. "Cadeias Pesadas" e "Cadeias Leves" referem-se a cadeias leves e pesadas de imunoglobulina canônica substancialmente de comprimento



total (ver, por exemplo, Immunobiology, 5.<sup>a</sup> Edição (Janeway e Travers et al., Eds., 2001). As porções de ligação ao antígeno podem ser produzidas por técnicas de DNA recombinante ou por clivagem enzimática ou química de anticorpos intactos. O termo "anticorpo" inclui anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais, anticorpos quiméricos, anticorpos humanos e anticorpos humanizados.

**[0090]** As variantes de anticorpos incluem fragmentos de anticorpos e proteínas do tipo anticorpo com alterações na estrutura dos anticorpos tetraméricos canônicos. Tipicamente, as variantes de anticorpo incluem regiões V com uma alteração nas regiões constantes ou, alternativamente, adicionando regiões V a regiões constantes, opcionalmente de maneira não canônica. Os exemplos incluem anticorpos multiespecíficos (por exemplo, anticorpos biespecíficos com regiões V extras), fragmentos de anticorpos que podem se ligar a um antígeno (por exemplo, Fab', F'(ab)2, Fv, anticorpos de cadeia única, diacorpos), peptídeos biparatópicos e recombinantes compreendendo a renúncia desde que exibam a atividade biológica desejada.

**[0091]** Os fragmentos de anticorpo incluem porções de ligação ao antígeno do anticorpo, incluindo, entre outros, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, anticorpo no domínio (dAb), fragmentos da região determinante da complementaridade (CDR), anticorpos enxertados em CDR, anticorpos anticorpos de cadeia (scFv), fragmentos de anticorpo de cadeia simples, anticorpos quiméricos, diacorpos, triacorpos, tetracorpos, minicorpo, anticorpo linear; anticorpo recombinante quelante, um tricorpo ou bicorpo, ou um intracorpo, um

nanocorpo, um pequeno imunofarmacêutico modular (SMIP), uma proteína de fusão de imunoglobulina de domínio de ligação a antígeno, anticorpos de domínio único (incluindo anticorpo camelizado), um anticorpo contendo VHH ou uma variante ou um seu derivado, e polipeptídeos que contêm pelo menos uma porção de uma imunoglobulina que é suficiente para conferir ligação específica de antígeno ao polipeptídeo, como uma, duas, três, quatro, cinco ou seis sequências de CDR, desde que o anticorpo retenha a atividade biológica desejada.

**[0092]** "Valência" se refere ao número de sítios de ligação ao antígeno em cada anticorpo ou fragmento de anticorpo que tem como alvo um epítipo. Uma molécula típica de IgG de comprimento total, ou F(ab)2, é "bivalente", pois possui dois sítios de ligação ao alvo idênticos. Um fragmento de anticorpo "monovalente", tal como um F(ab)' ou scFc com um único sítio de ligação ao antígeno. As proteínas de ligação ao antígeno trivalentes ou tetravalentes também podem ser manipuladas para serem multivalentes.

**[0093]** "Anticorpo monoclonal" se refere a um anticorpo obtido a partir de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, isto é, os anticorpos individuais que compõem a população são idênticos, exceto por possíveis mutações de ocorrência natural que podem estar presentes em pequenas quantidades.

**[0094]** O termo "inibe a atividade da TSLP" inclui a inibição de qualquer um ou mais dos seguintes: ligação da TSLP ao seu receptor; proliferação, ativação ou diferenciação de células que expressam TSLPR na presença de TSLP; inibição da produção de citocinas Th2 em um ensaio de

polarização na presença de TSLP; ativação ou maturação de células dendríticas na presença de TSLP; e liberação de citocinas de mastócitos na presença de TSLP. Ver, por exemplo, Patente US 7982016 B2, coluna 6 e exemplo 8 e US 2012/0020988 A1, exemplos 7-10.

**[0095]** O termo "amostra" ou "amostra biológica" se refere a uma amostra obtida de um sujeito para uso nos presentes métodos e inclui urina, sangue total, plasma, soro, saliva, expectoração, biópsias de tecidos, líquido cefalorraquidiano, células mononucleares do sangue periférico com estimulação in vitro, células mononucleares do sangue periférico sem estimulação in vitro, tecidos linfoides intestinais com estimulação in vitro, tecidos linfoides intestinais sem estimulação in vitro, lavagem intestinal, lavagem bronquioalveolar, lavagem nasal e expectoração induzida.

**[0096]** Os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" referem-se a eliminar, reduzir, suprimir ou melhorar, temporária ou permanentemente, parcial ou completamente, um sintoma clínico, manifestação ou progressão de um evento, doença ou afeção associada a um distúrbio inflamatório aqui descrito. Como é reconhecido na área pertinente, os medicamentos aplicados como agentes terapêuticos podem reduzir a gravidade de um determinado estado da doença, mas não precisam abolir todas as manifestações da doença para serem consideradas como agentes terapêuticos úteis. Da mesma forma, um tratamento administrado profilaticamente não precisa ser completamente eficaz na prevenção do aparecimento de uma afeção, a fim de constituir um agente

profilático viável. Simplesmente reduzindo o impacto de uma doença (por exemplo, reduzindo o número ou gravidade de seus sintomas, ou aumentando a eficácia de outro tratamento ou produzindo outro efeito benéfico), ou reduzindo a probabilidade de a doença ocorrer ou piorar em um sujeito, é suficiente. Uma modalidade da invenção é direcionada a um método para determinar a eficácia do tratamento compreendendo a administração a um agente terapêutico do paciente em uma quantidade e por um tempo suficiente para induzir uma melhoria sustentada em relação à linha de base de um indicador que reflete a gravidade do distúrbio particular.

**[0097]** O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade de agente terapêutico que é eficaz para melhorar ou diminuir sintomas ou sinais de doença associados a uma doença ou distúrbio.

#### **Asma**

**[0098]** A asma é um distúrbio inflamatório crônico das vias aéreas. A cada ano, a asma representa cerca de 1,1 milhão de consultas ambulatoriais, 1,6 milhão de atendimentos de emergência, 444.000 hospitalizações (Defrances et al, 2008) Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr005.pdf>, e 3.500 mortes nos EUA. Em sujeitos suscetíveis, a inflamação asmática causa episódios recorrentes de chiado, falta de ar, aperto no peito e tosse. Pensa-se que a etiologia da asma seja multifatorial, influenciada por ambos os mecanismos ambientais genéticos, <sup>1,2</sup> sendo os alérgenos ambientais uma causa importante.<sup>2,3</sup> A maioria dos casos ocorre quando uma

pessoa se torna hipersensível aos alérgenos (atopia). A atopia é caracterizada por um aumento nas células Th2 e na expressão de citocinas Th2 e na produção de IgE. Pensa-se que aproximadamente 10 milhões de pacientes nos Estados Unidos tenham asma induzida por alergia. Apesar das opções terapêuticas disponíveis, a asma continua sendo um grande problema de saúde. Atualmente, a asma afeta aproximadamente 300 milhões de pessoas; até 2020, a asma deverá afetar 400 milhões de pessoas (Partridge, Eur Resp Rev. 16:67-72, 2007).

**[0099]** A inalação de alérgenos por asmáticos atópicos induz algumas das manifestações da asma, incluindo obstrução reversível ao fluxo aéreo, hiperresponsividade das vias aéreas e inflamação eosinofílica e basofílica. O desafio da inalação de alérgenos tornou-se o modelo predominante de asma em muitas espécies (Bates et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 297(3):L401-10, 2009; Diamant et al., J Allergy Clin Immunol. 132(5):1045-1055, 2013.)

**[0100]** Diferentes subtipos de asma que são refratários ao tratamento com esteroides foram identificados. Os eosinófilos são células inflamatórias importantes na asma alérgica, caracteristicamente mediada por células T CD4+ do tipo Th2. A inflamação das vias aéreas neutrofílicas está associada ao tratamento com corticosteroides na asma grave e pode ser mediada por células T do tipo Th1 ou Th17 (Mishra et al., Dis. Model. Mech. 6:877-888, 2013).

**[0101]** As medidas de diagnóstico e avaliação da asma incluem o seguinte:

**[0102]** A inflamação das vias aéreas foi avaliada usando um teste padronizado de Fração de Óxido Nítrico Exalado

(FeNO) (American Thoracic Society; ATS, Am J Respir Crit Care Med. 171 (8): 912-30, 2005). Por exemplo, os sujeitos inspiram na capacidade pulmonar total através do Monitor de Inflamação das Vias Aéreas NIOX MINO® e expiram por 10 segundos a 50 mL/s (auxiliado por sugestões visuais e auditivas).

**[0103]** A espirometria é realizada de acordo com as diretrizes da ATS/European Respiratory Society (ERS) (Miller et al., Eur Respir J. 26 (1): 153-61, 2005). Por exemplo, vários esforços expiratórios forçados (pelo menos 3, mas não mais que 8) são realizados em cada sessão de espirometria e os 2 melhores esforços que atendem aos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade do ATS/ERS são registados. Os melhores esforços serão baseados no maior FEV<sub>1</sub>. O FEV<sub>1</sub> máximo dos 2 melhores esforços será usado para a análise. A medição absoluta (para FEV<sub>1</sub> e FVC) e a percentagem do valor normal previsto serão registadas usando valores de referência apropriados. FVC mais alta também será relatada, independentemente do esforço em que ocorreu (mesmo que o esforço não tenha resultado no FEV<sub>1</sub> mais alto).

**[0104]** O teste de espirometria pós-broncodilatador (pós-BD) é avaliado após o sujeito ter realizado a espirometria pré-BD. A broncodilatação máxima é induzida usando SABA, tal como o albuterol (dose medida de 90 µg) ou salbutamol (dose medida de 100 µg) ou equivalente, com um dispositivo espaçador para um máximo de 8 inalações totais (Sorkness et al., J. Appl Physiol. 104 (2):394-403, 2008). O maior FEV<sub>1</sub> pré e pós-BD obtido após 4, 6 ou 8 inalações é usado para

determinar a reversibilidade e para análise. O algoritmo de reversibilidade é o seguinte:

**[0105]**      % Reversibilidade = (pós-BD FEV<sub>1</sub> - pré-BD FEV<sub>1</sub>) × 100/pré-BD FEV<sub>1</sub>

**[0106]**      O teste de fluxo de pico doméstico para a taxa de fluxo expiratório de pico (PEFR) é realizado duas vezes por dia, de manhã ao acordar e à noite antes de dormir, usando um medidor de fluxo de pico da manhã da Visita 2 (Semana - 4) até a Semana 64. Quando possível, as medidas ambulatoriais da função pulmonar devem ser realizadas pelo menos 6 horas após a última dose do medicamento de resgate SABA.

**[0107]**      O Diário da Asma inclui as seguintes avaliações diárias: sintomas de asma; inalações de medicamentos de resgate; despertar noturno devido à asma que requer uso de medicamentos de resgate, limitações de atividades relacionadas à asma, estresse relacionado à asma e conformidade com os medicamentos em segundo plano. O Diário da Asma é preenchido todas as manhãs e noites. Haverá gatilhos no dispositivo ePRO para alertar os sujeitos sobre sinais de agravamento da asma.

**[0108]**      O Questionário de Controle de Asma (ACQ) 6 é um questionário reportado pelo paciente que avalia sintomas de asma (ou seja, vigília noturna, sintomas ao acordar, limitação de atividade, falta de ar, respiração ofegante) e uso diário de broncodilatador de resgate e FEV<sub>1</sub> (Juniper et al., outubro de 1999). ACQ-6 é uma versão abreviada de ACQ que omite a medição de FEV<sub>1</sub> da pontuação original de ACQ. As perguntas são ponderadas igualmente e pontuadas de 0 (totalmente controlado) a 6 (severamente descontrolado). A

pontuação média de ACQ é a média das respostas. Pontuações médias de  $\leq 0,75$  indicam asma bem controlada, pontuações entre  $0,75$  e  $\leq 1,5$  indicam asma parcialmente controlada e uma pontuação de  $> 1,5$  indica asma não controlada (Juniper et al., Respir Med. 100 (4):616-21, 2006). Alterações individuais de pelo menos  $0,5$  são consideradas clinicamente significativas (Juniper et al., Respir Med. 99 (5): 553-8, 2005).

**[0109]** O Questionário de Qualidade de Vida em Asma, Padronizado (AQLQ[S])+12 (AQLQ(S)+12)) é um questionário de 32 itens que mede HRQoL experimentado por pacientes com asma (Juniper et al., Chest. 115(5): 1265-70, maio de 1999). O questionário compreende 4 domínios separados (sintomas, limitações de atividade, função emocional e estímulos ambientais). Os sujeitos devem recordar suas experiências nas duas semanas anteriores e pontuar cada uma das 32 perguntas em uma escala de 7 pontos, variando de 7 (sem comprometimento) a 1 (comprometimento grave). A pontuação geral é calculada como a resposta média a todas as perguntas. As quatro pontuações de domínios individuais (sintomas, limitações de atividade, função emocional e estímulos ambientais) são os meios das respostas às perguntas em cada um dos domínios. A melhoria individual na pontuação geral e na pontuação do domínio individual de  $0,5$  foi identificada como uma alteração minimamente importante, com alterações na pontuação  $\geq 1,5$  identificadas como grandes alterações significativas (Juniper et al., J Clin Epidemiol. 47(1):81-7, 1994).



**TSLP**

**[0110]** A linfopoietina estromal do timo (TSLP) é uma citocina derivada de células epiteliais que é produzida em resposta a estímulos pró-inflamatórios e direciona respostas inflamatórias alérgicas principalmente por meio de sua atividade em células dendríticas (Gilliet, J Exp Med. 197:1059-1067, 2003; Soumelis, Nat Immunol. 3:673-680, 2002; Reche, J. Immunol. 167:336-343, 2001), mastócitos (Allakhverdi, J Exp Med. 204:253-258, 2007) e células progenitoras CD34<sup>9</sup>. Os sinais de TSLP através de um receptor heterodimérico consistindo na cadeia alfa do receptor da interleucina (IL)-7 (IL-7R $\alpha$ ) e em um receptor semelhante à cadeia  $\gamma$  comum (TSLPR) (Pandey, Nat Immunol. 1:59-64, 2000; Park, J Exp Med. 192: 659-669, 2000).

**[0111]** O mRNA de TSLP humana<sup>10,11</sup> e os níveis de proteína<sup>11</sup> são aumentados nas vias aéreas de sujeitos asmáticos em comparação aos controles, e a magnitude dessa expressão se correlaciona com a gravidade da doença.<sup>10</sup> Estudos recentes demonstraram a associação de um único polimorfismo de nucleotídeo no locus de TSLP humana com proteção da asma, asma atópica e hiperresponsividade das vias aéreas, sugerindo que a regulação diferencial da expressão do gene TSLP pode influenciar a suscetibilidade à doença.<sup>1,12,13</sup> Esses dados sugerem que o direcionamento para TSLP pode inibir várias vias biológicas envolvidas na asma.

**[0112]** Estudos não clínicos anteriores de TSLP sugeriram que, após TSLP ser liberada das células epiteliais das vias aéreas ou células estromais, ativa mastócitos, células dendríticas e células T para liberar citocinas Th2 (por

exemplo, IL-4/13/5). Dados humanos publicados recentemente demonstraram uma boa correlação entre a expressão do gene e da proteína TSLP no tecido, uma pontuação de assinatura do gene Th2 e eosinófilos nos tecidos na asma grave. Portanto, uma terapia alvo anti-TSLP pode ser eficaz em pacientes asmáticos com inflamação do tipo Th2 (Shikotra et al., J Allergy Clin Immunol. 129 (1):104-11, 2012).

**[0113]** Dados de outros estudos sugerem que a TSLP pode promover inflamação das vias aéreas por vias independentes de Th2, como a diafonia entre o músculo liso das vias aéreas e os mastócitos (Allakhverdi et al., J Allergy Clin Immunol. 123 (4):958-60, 2009; Shikotra et al. *supra*). A TSLP também pode promover a indução de células T para se diferenciar em células produtoras de Th-17-citocina, com um aumento resultante da inflamação neutrofílica comumente observada na asma mais grave (Tanaka et al., Clin Exp Allergy. 39(1):89-100, 2009). Esses dados e outras evidências emergentes sugerem que o bloqueio da TSLP pode servir para suprimir várias vias biológicas, incluindo, entre outras, aquelas que envolvem citocinas Th2 (IL-4/13/5).

### **Anticorpos**

**[0114]** Está contemplado que os anticorpos ou variantes de anticorpos específicos para TSLP sejam úteis no tratamento da asma, incluindo asma grave, asma eosinofílica, não-eosinofílica/baixa eosinofílica e outras formas de asma aqui descritas.

**[0115]** Agentes de ligação específicos, tais como anticorpos e variantes ou fragmentos de anticorpos que se ligam ao seu antígeno alvo, por exemplo, TSLP, são úteis nos

métodos da invenção. Numa modalidade, o agente de ligação específico é um anticorpo. Os anticorpos podem ser monoclonais (MAbs); recombinantes; quiméricos; humanizados, tal como a região determinante da complementaridade (CDR); humanos; variantes de anticorpos, incluindo cadeia simples; e/ou biespecífico; bem como fragmentos; variantes; ou seus derivados. Os fragmentos de anticorpo incluem aquelas porções do anticorpo que se ligam a um epítipo no polipeptídeo de interesse. Exemplos de tais fragmentos incluem fragmentos Fab e F(ab') gerados por clivagem enzimática de anticorpos completos. Outros fragmentos de ligação incluem aqueles gerados por técnicas de DNA recombinante, tais como a expressão de plasmídeos recombinantes contendo sequências de ácidos nucleicos que codificam regiões variáveis de anticorpos.

**[0116]** Os anticorpos monoclonais podem ser modificados para uso como terapêutico ou diagnóstico. Uma modalidade é um anticorpo "quimérico" no qual uma porção da cadeia pesada (H) e/ou leve (L) é idêntica ou homóloga a uma sequência correspondente em anticorpos derivados de uma espécie particular ou pertencendo a uma classe ou subclasse de anticorpo particular, enquanto o restante da(s) cadeia(s) é idêntico ou homólogo a uma sequência correspondente em anticorpos derivados de outra espécie ou pertencendo a outra classe ou subclasse de anticorpo. Também estão incluídos fragmentos de tais anticorpos, desde que exibam a atividade biológica desejada. Ver as Patentes dos E.U.A. N.º 4,816,567; Morrison et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. 81:6851-55.

**[0117]** Em outra modalidade, um anticorpo monoclonal é um anticorpo "humanizado". Os métodos para humanizar anticorpos não humanos são bem conhecidos na técnica. Ver as Patentes dos E.U.A. N.º 5,585,089 e 5,693,762. Geralmente, um anticorpo humanizado possui um ou mais resíduos de aminoácidos introduzidos nele a partir de uma fonte que não é humana. A humanização pode ser realizada, por exemplo, usando métodos descritos na técnica (Jones et al., 1986, Nature 321: 522-25; Riechmann et al., 1998, Nature 332: 323-27; Verhoeyen et al., 1988, Science 239: 1534-36), substituindo pelo menos uma porção de uma região determinante da complementaridade de roedores pelas regiões correspondentes de um anticorpo humano.

**[0118]** Também estão abrangidos pela invenção anticorpos humanos e variantes de anticorpos (incluindo fragmentos de anticorpos) que se ligam à TSLP. Usando animais transgênicos (por exemplo, camundongos) que são capazes de produzir um repertório de anticorpos humanos na ausência de produção endógena de imunoglobulina, esses anticorpos são produzidos por imunização com um antígeno polipeptídico (isto é, com pelo menos 6 aminoácidos contíguos), opcionalmente conjugado a um transportador. Ver, por exemplo, Jakobovits et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:2551-55; Jakobovits et al., 1993, Nature 362:255-58; Bruggermann et al., 1993, Year in Immuno. 7: 33. Ver também pedido PCT N.º PCT/US96/05928 e PCT/US93/06926. Métodos adicionais são descritos na Patente dos E.U.A. N.º 5,545,807, pedido PCT N.º PCT/US91/245 e PCT/GB89/01207, e Patente Europeia N.º 546073B1 e 546073A1. Os anticorpos humanos também podem ser produzidos pela

expressão de DNA recombinante em células hospedeiras ou por expressão em células de hibridoma, como aqui descrito.

**[0119]** Anticorpos quiméricos, enxertados em CDR e humanizados e/ou variantes de anticorpos são tipicamente produzidos por métodos recombinantes. Os ácidos nucleicos que codificam os anticorpos são introduzidos nas células hospedeiras e expressos usando materiais e procedimentos aqui descritos. Numa modalidade preferida, os anticorpos são produzidos em células hospedeiras de mamíferos, tais como células CHO. Os anticorpos monoclonais (por exemplo, humanos) podem ser produzidos pela expressão de DNA recombinante em células hospedeiras ou por expressão em células de hibridoma, como descrito aqui.

**[0120]** Anticorpos e variantes de anticorpo (incluindo fragmentos de anticorpo) úteis nos presentes métodos compreendem um anticorpo anti-TSLP compreendendo a. um domínio variável da cadeia leve que compreende: i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4; iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e

**[0121]** b. um domínio variável da cadeia pesada compreendendo: i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7 e iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada

compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que o anticorpo ou variante de anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

**[0122]** Também é contemplado um anticorpo ou variante de anticorpo compreendendo a. um domínio variável da cadeia leve selecionado do grupo que consiste em: i. uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:12; ii. uma sequência de aminoácidos codificados por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:11; iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:11; e

**[0123]** b. um domínio variável da cadeia pesada selecionado do grupo que consiste em: i. uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:10; ii. uma sequência de aminoácidos codificados por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:9; iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:9; ou c. um domínio variável da cadeia leve de (a) e um domínio variável da cadeia pesada de (b), em que o anticorpo ou variante de anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

**[0124]** O tezepelumab é um anticorpo anti-TSLP exemplificativo que possui: a. i. uma sequência de CDR1 de

cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4; iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e b. um domínio variável de cadeia pesada compreendendo: i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6; ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7 e iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8;

**[0125]** O tezepelumab também compreende um domínio variável da cadeia leve com a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO:12; codificado por uma sequência polinucleotídica apresentada na SEQ ID NO:11; e um domínio variável da cadeia pesada com a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO:10, codificada por uma sequência polinucleotídica estabelecida na SEQ ID NO:9.

**[0126]** O tezepelumab é um anticorpo IgG2. A sequência da cadeia pesada e leve de tezepelumab, incluindo a cadeia IgG2, é definida nas SEQ ID NOs: 105 e 106, respectivamente.

**[0127]** Em várias modalidades, o anticorpo ou sua variante de anticorpo anti-TSLP é bivalente e selecionado do grupo consistindo em um anticorpo humano, um anticorpo humanizado, um anticorpo quimérico, um anticorpo monoclonal, um anticorpo recombinante, um fragmento de anticorpo de ligação ao antígeno, um anticorpo de cadeia única, um anticorpo

monomérico, um diacorpo, um triacorpo, um tetracorpo, um fragmento Fab, um anticorpo IgG1, um anticorpo IgG2, um anticorpo IgG3 e um anticorpo IgG4.

**[0128]** Em várias modalidades, a variante de anticorpo anti-TSLP é selecionada do grupo que consiste em um diacorpo, um triacorpo, um tetracorpo, um fragmento Fab, anticorpo de domínio único, scFv, em que a dose é ajustada de modo que os sítios de ligação sejam equimolares aos doseados por anticorpos bivalentes.

**[0129]** Está contemplado que o anticorpo ou variante de anticorpo é um anticorpo IgG2. Sequências exemplificativas para uma região constante de IgG2 humana estão disponíveis no banco de dados Uniprot com o número Uniprot P01859, aqui incorporado por referência. Informações, incluindo informações de sequência para outras regiões constantes de cadeia pesada e leve de anticorpos, também estão disponíveis publicamente no banco de dados Uniprot, bem como em outros bancos de dados bem conhecidos dos peritos na técnica da engenharia e produção de anticorpos.

**[0130]** Em certas modalidades, os derivados de anticorpos incluem anticorpos glicosilados tetraméricos em que o número e/ou tipo de sítio de glicosilação foi alterado em comparação com as sequências de aminoácidos de um polipeptídeo progenitor. Em certas modalidades, as variantes compreendem um maior ou um menor número de sítios de glicosilação ligados a N do que a proteína nativa. Alternativamente, substituições que eliminam esta sequência removerão uma cadeia de carboidratos ligada a N existente. Também é fornecido um rearranjo das cadeias de carboidratos ligadas a N, em que um



ou mais sítios de glicosilação ligados a N (normalmente aqueles que ocorrem naturalmente) são eliminados e um ou mais novos sítios ligados a N são criados. Variantes adicionais de anticorpos preferidas incluem variantes de cisteína em que um ou mais resíduos de cisteína são eliminados de ou substituídos a partir de outro aminoácido (por exemplo, serina) em comparação com a sequência de aminoácidos genitora. As variantes de cisteína podem ser úteis quando os anticorpos precisam ser redobrados em uma conformação biologicamente ativa, como após o isolamento de corpos de inclusão insolúveis. Variantes de cisteína geralmente têm menos resíduos de cisteína do que a proteína nativa, e normalmente têm um número par para minimizar as interações resultantes de cisteínas desemparelhadas.

**[0131]** As substituições de aminoácidos desejadas (conservativas ou não conservativas) podem ser determinadas pelos peritos na técnica no momento em que essas substituições são desejadas. Em certas modalidades, as substituições de aminoácidos podem ser usadas para identificar resíduos importantes de anticorpos para TSLP humana, ou para aumentar ou diminuir a afinidade dos anticorpos para TSLP humana aqui descritos.

**[0132]** De acordo com certas modalidades, substituições de aminoácidos preferidas são aquelas que: (1) reduzem a suscetibilidade à proteólise, (2) reduzem a suscetibilidade à oxidação, (3) alteram a afinidade de ligação para formação de complexos de proteínas, (4) alteram as afinidades de ligação, e/ou (4) conferem ou modificam outras propriedades físico-químicas ou funcionais em tais polipeptídeos. De

acordo com certas modalidades, substituições únicas ou múltiplas de aminoácidos (em certas modalidades, substituições conservativas de aminoácidos) podem ser feitas na sequência que ocorre naturalmente (em certas modalidades, na porção do polipeptídeo fora do(s) domínio(s) formando contatos intermoleculares). Em certas modalidades, uma substituição conservativa de aminoácidos normalmente não pode alterar substancialmente as características estruturais da sequência parental (por exemplo, um aminoácido substituto não deve tender a quebrar uma hélice que ocorre na sequência parental ou interromper outros tipos de estrutura secundária que caracteriza a sequência parental). Exemplos de estruturas secundárias e terciárias de polipeptídeos reconhecidos na técnica são descritos em *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W.H. Freeman and Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden e J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); e Thornton et al. *Nature* 354:105 (1991), que são cada um incorporados aqui por referência.

#### **Métodos de Administração**

**[0133]** Em um aspecto, os métodos da presente divulgação incluem uma etapa de administração de um anticorpo anti-TSLP terapêutico ou variante de anticorpo aqui descrita, opcionalmente em um transportador ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é uma composição estéril.

**[0134]** Contemplado aqui são métodos para o tratamento de asma em um sujeito, incluindo asma grave, asma eosinofílica

ou não eosinofílica e asma com baixo eosinófilos. Surpreendentemente, verificou-se aqui que o tratamento com um anticorpo anti-TSLP é eficaz na redução dos sintomas de asma em uma população sem eosinófilos/baixo em eosinófilos, assim como em uma população alta em eosinófilos. Também é contemplado um método para reduzir a frequência de exacerbação da asma em um sujeito.

**[0135]** Também são contemplados neste documento métodos de tratamento de asma em um sujeito com um perfil de asma com alto nível de Th2 ou um perfil de asma com baixo nível de Th2. Está contemplado que um antagonista de TSLP que iniba a ligação da proteína TSLP ao seu complexo receptor tratará efetivamente uma população de asma com baixo eosinófilo tal como anticorpo aqui descrito. Da mesma forma, é contemplado que um antagonista de TSLP que iniba a ligação de TSLP ao seu complexo receptor será eficaz no tratamento de populações com asma baixa em Th2.

**[0136]** É aqui proporcionado um método de tratamento de um paciente com asma com um número baixo de eosinófilos, compreendendo a administração de um anticorpo anti-TSLP. Também é contemplado um método para o tratamento de um sujeito com asma caracterizado por um perfil de Th2 baixo compreendendo a administração de um anticorpo anti-TSLP. Em várias modalidades, o anticorpo é tezepelumab ou outro anticorpo anti-TSLP descrito na técnica. Anticorpos anti-TSLP exemplificativos incluem anticorpos descritos em WO 2017/042701, WO 2016/142426, WO 2010/017468, US20170066823, US20120020988 e US8637019, incorporados aqui por referência, alguns dos quais são descritos abaixo na Tabela A. Em

aspectos exemplificativos, o anticorpo anti-TSLP é selecionado a partir de um anticorpo da Tabela A.

TABELA A

WO2017/042701	<p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 de cadeia pesada (HC) compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 13, uma CDR2 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 14, e uma CDR3 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 15;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 de cadeia leve (LC) compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 16, uma CDR2 LC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 17, uma CDR3 LC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 18;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 de cadeia pesada (HC) compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 19, uma CDR2 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 20, uma CDR3 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO:15;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 de cadeia leve (LC) compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 21, uma CDR2 LC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 22, uma CDR3 LC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 23;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma região variável HC compreendendo a</p>
---------------	---

	<p>sequência da SEQ ID NO: 26 e/ou uma região variável LC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 27;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma região variável HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 28 e/ou uma região variável LC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 29;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP que compreende um paratopo compreendendo pelo menos um dos seguintes resíduos: Thr28, Asp31, Tyr32, Trp33, Asp56, Glu101, Ile102, Tyr103, Tyr104, Tyr105 de uma sequência de cadeia pesada de SEQ ID NO: 26 ou Gly28, Ser29, Lys30, Tyr31, Tyr48, Asp50, Asn51, Glu52, Asn65 e Trp92 de uma sequência de cadeia leve da SEQ ID NO:27;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP que se liga especificamente a um epítipo de TSLP humana, em que o epítipo compreende pelo menos um dos seguintes resíduos: Lys38, Ala41, Leu44, Ser45, Thr46, Ser48, Lys49, Ile52, Thr53, Ser56, Gly57, Thr58, Lys59, Lys101, Gln145 e Arg149 da SEQ ID NO: 30;</p>
WO2016/142426	<p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 32, uma CDR2 compreendendo a sequência</p>

	<p>da SEQ ID NO: 33, e uma CDR3 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 34;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 32, uma CDR2 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 35, e uma CDR3 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 34;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma variante da CDR1 de SEQ ID NO: 31, em que o resíduo correspondente ao resíduo 28 na SEQ ID NO:31 é Pro, o resíduo correspondente ao resíduo 30 na SEQ ID NO:31 é Arg, o resíduo correspondente ao resíduo 31 na SEQ ID NO:31 é Asn, o resíduo correspondente ao resíduo 32 na SEQ ID NO: 31 é Trp e o resíduo correspondente ao resíduo 34 na SEQ ID NO: 31 é Asp;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma variante da CDR2 de SEQ ID NO: 31 em que o resíduo correspondente ao resíduo 50 na SEQ ID NO:31 é Gly, o resíduo correspondente ao resíduo 53 na SEQ ID NO:31 é His e o resíduo correspondente ao resíduo 55 na SEQ ID NO:31 é Gln;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma variante da CDR3 de SEQ ID NO: 31, em que o resíduo correspondente ao resíduo 91 na SEQ ID NO:31 é He, Leu, Val ou Phe, o resíduo correspondente ao resíduo 92 na</p>
--	---

	SEQ ID NO:31 é Gly ou Ala, o resíduo correspondente ao resíduo 93 na SEQ ID NO:31 é Glu, Phe, Asp ou Ser e o resíduo correspondente ao resíduo 94 na SEQ ID NO:31 é Asp.
WO2010/017468	<p>Um anticorpo anti-TSLP (9B7) compreendendo uma CDR3 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO:38, em que as outras CDR de HC e LC compreendem as sequências das SEQ ID NOs: 36, 37 e 39-41;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP (6C5) compreendendo uma CDR3 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO:44, em que as outras CDR de HC e LC compreendem as sequências das SEQ ID NOs: 42, 43 e 45-47;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP (6A3) compreendendo uma CDR3 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO:50, em que as outras CDR de HC e LC compreendem as sequências das SEQ ID NOs: 48, 49 e 51-53;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP (1A11) compreendendo uma CDR3 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO:56, em que as outras CDR de HC e LC compreendem as sequências das SEQ ID NOs: 54, 55 e 57-59;</p>

	<p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo (i) a região variável da cadeia pesada da SEQ ID NO:60 e/ou a região variável da cadeia leve da SEQ ID NO:61;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo (i) região variável da cadeia pesada de SEQ ID NO: 62 e/ou a região variável da cadeia leve da SEQ ID NO:63;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo (i) região variável da cadeia pesada de SEQ ID NO: 64 e/ou a região variável da cadeia leve da SEQ ID NO:65;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo (i) a região variável da cadeia pesada da SEQ ID NO:66 e/ou a região variável da cadeia leve da SEQ ID NO: 67;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo (i) região variável da cadeia pesada de SEQ ID NO: 68 e/ou a região variável da cadeia leve da SEQ ID NO: 69;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR HC selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:50 e SEQ ID NO:56, e seus análogos;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma cadeia pesada compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CDRH1: RYNVH (SEQ ID NO:36), CDRH2: MIWDGGSTDYNSALKS (SEQ ID</p>
--	--



	<p>NO:37), CDRH3: NRYESG (SEQ ID NO:38), e uma cadeia leve compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CDRL1: KSSQSLNLSGNRKNYLT (SEQ ID NO:39), CDRL2: WASTRES (SEQ ID NO:40), e CDRL3: QNDYTFPFTFGS (SEQ ID NO:41); ou</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma cadeia pesada compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CRDH1: AYWMS (SEQ ID NO:42), CDRH2: EINPDSSTINCTPSLKD (SEQ ID NO:43), CDRH3: RLRPFWYFDVW (SEQ ID NO:44), e uma cadeia leve compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CDRL1: RSSQSIVQSNGNTYLE (SEQ ID NO:45), CDRL2: KVSNRFS (SEQ ID NO:46), e CDRL3: FQGSHPVPT (SEQ ID NO:47);</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma cadeia pesada compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CRDH1: TDYAWN (SEQ ID NO:48), CDRH2: YIFYSGSTTYTPSLKS (SEQ ID NO:49), CDRH3: GGYDVNYF (SEQ ID NO:50), e uma cadeia leve compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CDRL1: LASQTIGAWLA (SEQ ID NO:51), CDRL2: AATRLAD (SEQ ID NO:52), e CDRL3: QQFFSTPWT (SEQ ID NO:53);</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma cadeia pesada compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CRDH1: GYTMN (SEQ ID</p>
--	--

	<p>NO:54), CDRH2: LINPYNGVTSYNQKFK (SEQ ID NO:55), CDRH3: GDGNYWYF (SEQ ID NO:56), e uma cadeia leve compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CDRL1: SASSSVTYMHW (SEQ ID NO:57), CDRL2: EISKLAS (SEQ ID NO:58), e CDRL3: QEWNYPYTF (SEQ ID NO:59);</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 HC compreendendo a sequência de SEQ ID NO: 70, uma CDR2 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 71, e uma CDR3 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 72;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 LC compreendendo a sequência de SEQ ID NO: 73, uma CDR2 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 74, e uma CDR3 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 75;</p>
US2012/0020988	<p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 76, uma região CDR2 de SEQ ID NO:77 e região CDR3 de SEQ ID NO:78 e um domínio variável da cadeia leve compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 79, uma região CDR2 de SEQ ID NO:80 e uma região CDR3 de SEQ ID NO:81.</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada</p>

	<p>compreendendo SEQ ID NO:82 e um domínio variável da cadeia leve compreendendo SEQ ID NO:83;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 76 ou 84, uma região CDR2 de SEQ ID NO: 77 ou 85, e região CDR3 de SEQ ID NO: 78 e um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 79 ou 86, uma região CDR2 de SEQ ID NO: 80, 87 ou 88, e uma região CDR3 de SEQ ID NO: 81.</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 76, uma região CDR2 de SEQ ID NO:85 e região CDR3 de SEQ ID NO: 78 e um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 86, uma região CDR2 de SEQ ID NO:87 e uma região CDR3 de SEQ ID NO:81;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 76, uma região CDR2 de SEQ ID NO:85 e região CDR3 de SEQ ID NO: 78 e um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 86, uma região</p>
--	---

	<p>CDR2 de SEQ ID NO:88 e uma região CDR3 de SEQ ID NO:81;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 84, uma região CDR2 de SEQ ID NO:85 e região CDR3 de SEQ ID NO: 78 e um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 86, uma região CDR2 de SEQ ID NO:88 e uma região CDR3 de SEQ ID NO:81; ou</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 76, uma região CDR2 de SEQ ID NO:85 e região CDR3 de SEQ ID NO: 78 e um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 86, uma região CDR2 de SEQ ID NO: 80, e uma região CDR3 de SEQ ID NO:81.</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreende SEQ ID NO:89 e um domínio variável da cadeia leve compreende SEQ ID NO:90;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreende SEQ ID NO:89 e um domínio</p>
--	--

	<p>variável da cadeia leve compreende SEQ ID NO:91;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreende SEQ ID NO:92 e um domínio variável da cadeia leve compreende SEQ ID NO:93;</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreende SEQ ID NO:89 e um domínio variável da cadeia leve compreende SEQ ID NO:94,</p>
US8637019	<p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo a região variável da cadeia pesada compreendendo: uma sequência CDR-H1 compreendendo SEQ ID NO:95, uma sequência CDR-H2 compreendendo SEQ ID NO:96 e uma sequência CDR-H3 compreendendo SEQ ID NO:97; e/ou uma região variável de cadeia leve de anticorpo ou um fragmento de ligação a TSLP, a referida região variável de cadeia leve compreendendo: uma sequência de CDR-L1 compreendendo SEQ ID NO: 98, uma sequência CDR-L2 compreendendo SEQ ID NO: 99, e uma sequência CDR-L3 compreendendo SEQ ID NO: 100.</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo uma região variável da cadeia pesada compreende a sequência de aminoácidos de</p>

	<p>SEQ ID NO:101 e a região variável da cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 102.</p> <p>Um anticorpo anti-TSLP compreendendo SEQ ID NO:103 e SEQ ID NO:104.</p>
--	---

**[0137]** Também são contemplados métodos para o tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em um sujeito compreendendo a administração de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP.

**[0138]** Está contemplado que o sujeito a ser tratado é humano. O sujeito pode ser um adulto, um adolescente ou uma criança.

**[0139]** As composições de anticorpo terapêutico (ou variante de anticorpo) podem ser entregues ao paciente em vários sítios. As várias administrações podem ser renderizadas simultaneamente ou podem ser administradas por um período de tempo. Em certos casos, é benéfico proporcionar um fluxo contínuo da composição terapêutica. A terapia adicional pode ser administrada periodicamente, por exemplo, a cada hora, diariamente, semanalmente, a cada 2 semanas, a cada 3 semanas, mensalmente ou em um intervalo maior.

**[0140]** Em várias modalidades, as quantidades de agente terapêutico, tal como um anticorpo bivalente com dois sítios de ligação a TSLP, em uma dada dosagem podem variar de acordo com o tamanho do sujeito ao qual a terapia está sendo administrada, bem como as características do distúrbio sendo tratado.

**[0141]** Em tratamentos exemplificativos, o anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP é administrado em um

intervalo de doses de cerca de 70 mg a cerca de 280 mg por dose diária. Por exemplo, a dose pode ser dada em cerca de 70 mg, 210 mg ou 280 mg. Em várias modalidades, o anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP pode ser administrado na dose de 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270 ou 280 mg por dose. Estas concentrações podem ser administradas como uma forma de dosagem única ou como doses múltiplas. As doses acima são administradas a cada duas semanas ou a cada quatro semanas. Em várias modalidades, o anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP é administrado em uma dose única de 70 mg a cada duas semanas ou a cada quatro semanas. Em várias modalidades, o anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP é administrado em uma dose única de 210 mg a cada duas semanas ou a cada quatro semanas. Em várias modalidades, o anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP é administrado em uma dose única de 280 mg a cada duas semanas ou a cada quatro semanas.

**[0142]** Para variantes de anticorpo, a quantidade de variante de anticorpo deve ser tal que o número de sítios de ligação a TSLP que estão na dose tenha um número equimolar de sítios de ligação a TSLP ao anticorpo bivalente canônico descrito acima.

**[0143]** Está contemplado que o anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP é administrado a cada 2 semanas ou a cada 4 semanas por um período de pelo menos 4 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano ou mais. Em várias modalidades, a administração é subcutânea ou intravenosa.

**[0144]** O tratamento com o anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP é contemplado para diminuir os eosinófilos no sangue, expectoração, fluido broncoalveolar ou pulmões do sujeito. Também é contemplado que a administração mude a contagem de células no sujeito de uma população alta em Th2 para uma população baixa em Th2. É ainda contemplado que a administração do anticorpo anti-TSLP melhore uma ou mais medidas de asma em um sujeito selecionado do grupo que consiste em volume expiratório forçado (FEV), reversibilidade do FEV1, capacidade vital forçada (FVC), FeNO, Pontuação do Questionário de Controle de Asma 6 e pontuação AQLQ(S)+12.

**[0145]** A melhoria na asma pode ser medida como um ou mais dos seguintes: redução em AER (taxa anualizada de exacerbação), redução de hospitalizações/exacerbações graves de asma, mudança da linha de base (aumento) no tempo para a primeira exacerbação da asma (após o início do tratamento com anticorpo anti-TSLP), diminuição em relação ao placebo na proporção de sujeitos com uma ou mais exacerbações da asma ou exacerbações graves ao longo do tratamento, por exemplo, 52 semanas, alteração do valor da linha de base (aumento) no FEV1 e FVC (pré-broncodilatador e pós-broncodilatador), alteração do valor da linha de base (diminuição) de eosinófilos no sangue ou expectoração (ou eosinófilos pulmonares se biópsia ou fluido BAL obtido), alteração da linha de base (diminuição) em FeNO, alteração da linha de base (diminuição) em IgE, melhoria nos sintomas e controle da asma, conforme medido pelos PRO, incluindo ACQ e variantes, AQLQ e variantes, SGRQ e diários de sintomas de



asma, alteração (diminuição) no uso de medicamentos de resgate, diminuição no uso de corticosteroides sistêmicos, diminuição na proporção de células Th2/Th1 no sangue. A maioria/todas essas medidas devem estar na população total e subpopulações, incluindo altos e baixos eosinófilos (Maior ou igual a 250 é alto; menos de 250 é baixo), alérgico e não alérgico, Th2 alto e baixo, Periostina alta e baixa (comparado ao valor mediano) e FeNO alto e baixo (maior ou igual a 24 ou menor que 24).

**[0146]** O tratamento também melhora um ou mais sintomas de asma, conforme medido por um diário de sintomas de asma. Os sintomas incluem, entre outros, frequência e gravidade de sintomas diurnos e noturnos, prevenção e limitação de atividades, estresse e fadiga relacionados à asma, bem como uso de medicamentos de resgate para asma) e outras medidas de controle da asma, conforme medido pelo Questionário de Controle da Asma omitindo FEV<sub>1</sub> (ACQ-6).

**[0147]** Em várias modalidades, o tratamento com o anticorpo anti-TSLP atrasa o tempo para uma exacerbação da asma em comparação com um sujeito que não recebe o anticorpo anti-TSLP.

**[0148]** Também contemplada na presente divulgação é a administração de múltiplos agentes, tal como uma composição de anticorpo em conjunto com um segundo agente como aqui descrito, incluindo, mas não se limitando a, um agente anti-inflamatório ou terapia de asma.

**[0149]** No entanto, é contemplado que, em várias modalidades, a administração reduza a frequência ou os níveis de terapia coadministrada no sujeito. As terapias

coadministradas exemplificativas incluem, mas não se limitam a, corticosteroides inalados (ICS),  $\beta$ 2-agonista de ação prolongada (LABA), antagonistas do receptor de leucotrieno [LTRA], antimuscarínicos de ação prolongada [LAMA], cromonas, agonista  $\beta$ 2 de ação curta (SABA) e teofilina ou corticosteroides orais. Em várias modalidades, a administração elimina a necessidade de terapia com corticosteroides.

### **Formulações**

**[0150]** Em algumas modalidades, a divulgação contempla o uso de composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP junto com um diluente, transportador, solubilizador, emulsificante, conservante e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável. Além disso, a divulgação fornece métodos de tratamento de um sujeito através da administração de tal composição farmacêutica.

**[0151]** Em certas modalidades, os materiais de formulação aceitáveis são preferencialmente não tóxicos para os receptores nas dosagens e concentrações empregadas. Em certas modalidades, a composição farmacêutica pode conter materiais de formulação para modificar, manter ou preservar, por exemplo, o pH, osmolaridade, viscosidade, clareza, cor, isotonicidade, odor, esterilidade, estabilidade, taxa de dissolução ou liberação, adsorção ou penetração da composição. Em tais modalidades, materiais de formulação adequados incluem, mas não estão limitados a, aminoácidos (tais como glicina, glutamina, asparagina, arginina ou lisina); antibióticos; antioxidantes (tais como ácido

ascórbico, sulfito de sódio ou hidrogenossulfito de sódio); tampões (tais como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos ou outros ácidos orgânicos); agentes de volume (tais como manitol ou glicina); agentes quelantes (tais como ácido etilenodiaminatetra-acético (EDTA)); agentes complexantes (tais como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina ou hidroxipropil-beta-ciclodextrina); enchimentos; monossacarídeos; dissacarídeos; e outros carboidratos (tais como glucose, sacarose, manose ou dextrina); proteínas (tais como albumina, gelatina ou imunoglobulinas); agentes corantes, aromatizantes e diluentes; emulsificantes; polímeros hidrofílicos (tais como polivinilpirrolidona); polipeptídeos de baixo peso molecular; contraíons formadores de sais (tais como sódio); conservantes (tais como cloreto de benzalcônio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, álcool de fenetila, metilparabeno, propilparabeno, clorexidina, ácido sórbico ou peróxido de hidrogênio); solventes (tais como glicerina, propilenoglicol ou polietilenoglicol); alcoóis de açúcares (tais como manitol ou sorbitol); agentes de suspensão; tensoativos ou agentes molhantes (tais como pluronics, PEG, ésteres de sorbitana, polissorbato tais como polissorbato 20, polissorbato, triton, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal); agentes intensificadores da estabilidade (tais como sacarose ou sorbitol); agentes intensificadores da tonicidade (tais como haletos de metais alcalinos, preferencialmente cloreto de sódio ou de potássio, manitol, sorbitol); veículos de administração; diluentes; excipientes e/ou adjuvantes farmacêuticos. Ver, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,

18'' Edição, (A. R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

**[0152]** Um veículo ou transportador adequado pode ser água para injeção, solução salina fisiológica ou fluido cerebroespinal artificial, possivelmente suplementado com outros materiais comuns em composições para administração parentérica. Solução salina tamponada neutra ou solução salina misturada com albumina sérica são veículos adicionalmente exemplificadores. Em modalidades específicas, as composições farmacêuticas compreendem tampão Tris de cerca de pH 7,0-8,5 ou tampão de acetato de cerca de pH 4,0-5,5 e podem ainda incluir sorbitol ou um seu substituto adequado.

**[0153]** Os componentes da formulação estão presentes preferencialmente em concentrações que são aceitáveis para o local de administração. Em certas modalidades, tampões são usados para manter a composição em um pH fisiológico ou em um pH ligeiramente mais baixo, tipicamente dentro de uma faixa de pH de cerca de 5 a cerca de 8. Incluindo cerca de 5,1, cerca de 5,2, cerca de 5,3, cerca de 5,4, cerca de 5,5, cerca de 5,6, cerca de 5,7, cerca de 5,8, cerca de 5,9, cerca de 6,0, cerca de 6,1, cerca de 6,2, cerca de 6,3, cerca de 6,4, cerca de 6,5, cerca de 6,6, cerca de 6,7, cerca de 6,8, cerca de 6,9, cerca de 7,0, cerca de 7,1, cerca de 7,2, cerca de 7,3, cerca de 7,4, cerca de 7,5, cerca de 7,6, cerca de 7,7, cerca de 7,8, cerca de 7,9 e cerca de 8,0.

**[0154]** Em várias modalidades, o anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP está em uma formulação contendo acetato de sódio e um ou mais de prolina, sacarose, polissorbato 20

ou polissorbato 80. Em várias modalidades, a formulação compreende acetato de sódio 1- 50 mM, sacarose 3-9% (p/v), 0,015% (p/v)  $\pm$  0,005% (p/v) de polissorbato 20 ou polissorbato 80, a pH entre 4,9 e 6,0. Opcionalmente, o anticorpo ou fragmento de anticorpo está a uma concentração de 70 mg/mL. A formulação pode ser armazenada -20 °C a -70 °C.

**[0155]** Quando a administração parentérica for contemplada, as composições terapêuticas para uso podem ser proporcionadas sob a forma de uma solução aquosa aceitável parenteralmente pirogênicos que compreende o anticorpo anti-TSLP desejado em um veículo farmacêuticamente aceitável. Um veículo particularmente adequado para injeção parenteral é água destilada estéril na qual o anticorpo é formulado como uma solução isotônica estéril, devidamente preservada. Em certas modalidades, a preparação pode envolver a formulação da molécula desejada com um agente, como microesferas injetáveis, partículas bioerodíveis, compostos poliméricos (como ácido polilático ou ácido poliglicólico), microesferas ou lipossomas, que podem fornecer liberação controlada ou sustentada do produto que pode ser entregue através de injeção de depósito. Em certas modalidades, ácido hialurônico também pode ser usado, tendo o efeito de promoção de duração sustentada na circulação. Em certas modalidades, dispositivos de entrega de fármaco implantáveis podem ser usados para introduzir o anticorpo.

#### **EXEMPLOS**

**[0156]** O presente anticorpo anti-TSLP é o primeiro produto direcionado ao epitélio com potencial para eficácia

disruptiva em pacientes com asma não eosinofílica e eosinofílica. Populações com alta EOS representam aproximadamente 50–70% dos pacientes com asma grave.

**[0157]** O presente exemplo descreve um estudo de fase 2 multicêntrico, controlado por placebo, em grupo paralelo, duplo-cego, realizado em 108 sítios de estudo em 12 países. Os pacientes elegíveis eram não fumadores atuais (por  $\geq 6$  meses e com historial  $< 10$  maços-anos), com idades entre 18 e 75 anos e que apresentavam asma que não era bem controlada, apesar do tratamento com LABA combinado com uma dose média (250 a 500  $\mu\text{g}$  por dia de fluticasona administrada por meio de um inalador de pó seco ou equivalente) ou alta dose ( $> 500$   $\mu\text{g}$  por dia de fluticasona administrada por meio de um inalador de pó seco ou equivalente) de glicocorticoides inalados (conforme diretrizes GINA 2012 que definem asma grave<sup>24</sup>) pelo menos 6 meses antes da inscrição. Os pacientes também foram obrigados a ter um historial de pelo menos duas exacerbações da asma que levaram ao tratamento com glicocorticoide sistêmico ou uma exacerbação grave que levou à hospitalização nos 12 meses antes da entrada no estudo. Os critérios adicionais de elegibilidade incluíram pré-broncodilatador (volume expiratório forçado em 1 segundo ( $\text{FEV}_1$ ) de pelo menos 40% e não mais de 80% da reversibilidade prevista pós-broncodilatador de pelo menos 12% e pelo menos 200 mL e uma pontuação no questionário de controle de asma de seis itens (ACQ-6)<sup>25</sup> pontuou pelo menos 1,5 durante o rastreio (intervalo de 0 a 6, com pontuações mais baixas indicando melhor controle da doença; diferença clinicamente importante mínima de 0,5) .<sup>26</sup> Os critérios de exclusão

incluiram qualquer doença pulmonar clinicamente importante diferente da asma. Uma lista completa dos critérios de inclusão e exclusão é fornecida na Tabela 1A.

**[0158]** Os pacientes foram divididos aleatoriamente (na proporção de 1:1:1:1), de acordo com um sistema de resposta por voz interativa central ou sistema de resposta na Web, para receber uma das três doses diferentes de tezepelumab subcutâneo (SC), um anticorpo bivalente com idêntico sítio de ligação ao TSLP ou placebo. A randomização foi estratificada por localização (Japão ou resto do mundo), contagem de eosinófilos no sangue ( $\geq 250$  células/ $\mu$ L ou  $< 250$  células/ $\mu$ L), medida por um laboratório local, e nível de dose de glicocorticoides inalados (médio ou alto, com base das diretrizes GINA 2012).<sup>26</sup> Os pacientes que receberam um regime de manutenção de glicocorticoides orais foram designados para o estrato de glicocorticoides inalados em altas doses. O tezepelumab e o placebo foram preparados pela equipe do local que estava ciente das atribuições do grupo de estudo e não estava envolvida nas avaliações do estudo. Os agentes do estudo eram de aparência semelhante e administrados por funcionários que desconheciam as atribuições dos grupos de estudo. Os medicamentos de controle da asma de fundo foram mantidos em uma dose estável durante todo o período de tratamento.

**[0159]** PROCEDIMENTOS

**[0160]** Os pacientes foram designados para receber injeções SC de tezepelumab 70 mg a cada 4 semanas (Q4W, dose baixa), 210 mg Q4W (dose média) ou 280 mg a cada 2 semanas (Q2W, dose alta) ou placebo Q2W na duração do tratamento.

Para manter o estudo cego, os pacientes que foram designados para randomização para os regimes posológicos de Q4W receberam placebo nas visitas intermediárias.

**[0161]** Medidas na linha de base das avaliações espirométricas pré-broncodilatador e pós-broncodilatador de óxido nítrico exalado fracionado (F<sub>ENO</sub>), contagem de eosinófilos no sangue, pontuação em ACQ-6 e pontuação no questionário de qualidade de vida em asma (padronizado) para pessoas com 12 anos de idade ou mais velhos (AQLQ[S]+12 [doravante denominado AQLQ])<sup>27</sup> foram obtidos durante o período de rastreamento de cinco semanas. A pontuação ACQ-6, a pontuação AQLQ e a pontuação dos sintomas da asma (refletindo a gravidade diurna, a frequência diurna e a gravidade noturna; de 0 [sem sintomas] a 4 [sintomas o pior possível]) foram registradas usando um dispositivo eletrônico. A segurança foi monitorada em cada local do estudo desde a inscrição até o acompanhamento na semana 64.

**[0162] PARÂMETROS E AVALIAÇÕES**

**[0163]** O parâmetro primário de eficácia foi a taxa anualizada de exacerbação da asma (AER) na semana 52. Uma exacerbação da asma foi definida como um agravamento dos sintomas da asma que levou a um dos seguintes: 1) uso de glicocorticoides sistêmicos (orais ou injetáveis) ou, no caso de regime de manutenção estável dos glicocorticoides orais, duplicação da dose por três ou mais dias; 2) uma visita ao departamento de emergência devido à asma que levou ao tratamento sistêmico com glicocorticoides; ou 3) internação hospitalar por asma. A piora da asma foi definida como sintomas ou sinais novos ou aumentados que eram



preocupantes para o paciente ou relacionados a um alerta acionado por um diário de asma.

**[0164]** Os parâmetros secundários incluíram alteração da linha de base no FEV1 pré-broncodilatador e pós-broncodilatador (um aumento nos valores indica melhoria da função pulmonar; diferença mínima clinicamente importante, 100 a 200 mL), pontuação ACQ-6, pontuação AQLQ, pontuação de sintoma de asma, capacidade vital forçada (FVC), bem como a taxa anualizada de exacerbações graves de asma na semana 52; o tempo para a primeira exacerbação da asma, o tempo para a primeira exacerbação grave da asma; a percentagem de pacientes com pelo menos uma exacerbação da asma e a percentagem de pacientes com pelo menos uma exacerbação grave da asma.

**[0165]** Os parâmetros primários e secundários (alterações da linha de base em FEV1 pré-broncodilatador, pontuação ACQ-6, pontuação AQLQ e pontuação de sintomas de asma) também foram avaliados em subpopulações pré-especificadas de acordo com a contagem de eosinófilos no sangue ( $\geq 250$  ou  $< 250$  células por microlitro), Estado Th2 (alto [nível de IgE  $> 100$  UI por mililitro e contagem de eosinófilos no sangue  $\geq 140$  células por microlitro] ou baixo [nível de IgE  $\leq 100$  UI por mililitro ou contagem de eosinófilos no sangue  $< 140$  células por microlitro]), <sup>30</sup> níveis de FENO (no com base nos níveis basais medianos e no ponto de corte clinicamente significativo de 24 ppb), <sup>31</sup> nível sérico de periostina (alto ou baixo, com base nos níveis basais medianos), atual (demonstrada durante o período de rastreio) reversibilidade de FEV1 pós-broncodilatador e estado alérgico (definido por um

imunoensaio enzimático de fluorescência positivo ou negativo para IgE na linha de base).

**[0166]** O parâmetro primário também foi estratificado de acordo com o nível da dose de glicocorticoides inalados (médio ou alto), uso ou não uso de um regime de manutenção de glicocorticoides orais e número de exacerbações da asma nos 12 meses anteriores (análises de subgrupos pré-especificados). As análises post hoc incluíram estratificação do parâmetro primário de acordo com a contagem na linha de base de eosinófilos no sangue ( $<400$  ou  $\geq 400$  células por microlitro) e historial de tabagismo dos pacientes.

**[0167]** ANÁLISE ESTATÍSTICA

**[0168]** A análise de eficácia foi baseada na população com intenção-de-tratar (ITT), que consistia em pacientes que foram submetidos à randomização e receberam pelo menos uma dose de tezepelumab ou placebo e analisados de acordo com o grupo de estudo randomizado. As análises de segurança foram baseadas na população tratada e incluíram todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de tezepelumab ou placebo; os pacientes foram avaliados de acordo com o agente experimental recebido.

**[0169]** Para o parâmetro primário de eficácia, foram necessários 138 pacientes por grupo de teste com 80% de poder para detectar uma taxa anualizada 40% mais baixa de exacerbações de asma em cada grupo de doses de tezepelumab do que no grupo placebo, com um nível alfa bilateral de 0,1 e uma esperada perda de 10% de informações devido a desistências, sob a hipótese de uma taxa anualizada de

exacerbação da asma de 0,7 eventos no grupo placebo e um parâmetro negativo de dispersão binomial de 0,7.

**[0170]** O parâmetro primário de eficácia da taxa anualizada de exacerbações da asma foi analisado usando um modelo binomial negativo, com grupo de estudo, contagem inicial de eosinófilos no sangue ( $\geq 250$  ou  $<250$  células/ $\mu$ L) e nível de dose inicial de glicocorticoides (médio ou alto) incluídos no modelo. Os parâmetros secundários contínuos foram analisados usando um modelo de efeitos mistos para análise de medidas repetidas. As variáveis de tempo até o primeiro evento foram analisadas usando um modelo de risco proporcional de Cox. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste qui-quadrado de Pearson.

**[0171]** O parâmetro primário foi testado sequencialmente para controlar a taxa de erro geral do tipo I em 0,1. A hierarquia foi tezepelumab em alta dose de tezepelumab (280 mg Q2W) versus placebo, dose média de tezepelumab (210 mg Q4W) versus placebo e baixa dose de tezepelumab (70 mg Q4W) versus placebo. Nenhum ajuste de multiplicidade para os parâmetros secundários foi aplicado. Valores nominais de P são apresentados. Todas as análises foram feitas com o SAS versão 9.3

**[0172]** RESULTADOS

**[0173]** PACIENTES

**[0174]** *Análise A, análise primária após o bloqueio do banco de dados, todos os sites incluídos:* No geral, 918 sujeitos foram examinados e 584 pacientes foram randomizados: 145 foram designados para dose baixa de tezepelumab (70 mg Q4W), 145 foram designados para dose média

de tezepelumab (210 mg Q4W), 146 foram designados para dose alta de tezepelumab (280 mg Q2W) e 148 foram designados para o placebo. Dos pacientes que receberam tezepelumab ou placebo e foram incluídos na população ITT, 391 (89,7%) e 139 (93,9%) completaram o tratamento, respectivamente. As características na linha de base e clínicas foram semelhantes entre os grupos.

**[0175]** A faixa de doses de glicocorticoides inalados para pacientes no início do estudo é mostrada na Figura 2A e 2B. A dose mediana foi de 400 µg por dia de fluticasona administrada por meio de um inalador de pó seco ou equivalente no estrato glicocorticoide inalado em dose média, com 73 pacientes no grupo placebo, 71 no grupo tezepelumab em dose baixa, 70 no grupo de dose média e 72 no grupo de alta dose e 1000 µg por dia de fluticasona administrada por meio de um inalador de pó seco ou equivalente no estrato glicocorticoide inalado de alta dose, com 75, 74, 75 e 74 pacientes nos respectivos grupos de estudo.

**[0176]** PARÂMETRO PRIMÁRIO

**[0177]** O tratamento com tezepelumab resultou em taxas anualizadas de exacerbações da asma na semana 52 de eventos de 0,25, 0,18 e 0,22 nos grupos de baixa, média e alta dose, respectivamente, em comparação com os eventos de 0,67 no grupo placebo. Assim, as taxas de exacerbação foram mais baixas nos grupos de tezepelumab do que no grupo de placebo em 61% (intervalo de confiança de 90% [IC], 39 a 75;  $P < 0,001$ ), 72% (IC de 90%, 54 a 83;  $P < 0,001$ ) e 66% (IC 90%, 46 a 79;  $P < 0,001$ ), respectivamente (Tabela 2 e Fig. 1A). Os

tipos de exacerbações da asma que foram utilizados para a análise primária estão descritos na Tabela 1B.

**[0178] PARÂMETROS SECUNDÁRIOS**

**[0179]** A taxa anualizada de exacerbação da asma foi menor nos grupos tezepelumab do que no grupo placebo, independentemente da contagem inicial de eosinófilos ou de outros indicadores avaliados do estado de Th2 (Fig. 2A; Fig. 6; Tabela 2; Tabela 4 e Tabelas 5, 7, 9 e 10). Entre os pacientes no estrato glicocorticoide inalado em dose média, o tezepelumab em dose baixa, dose média e alta resultou em taxas de exacerbação anualizadas da asma na semana 52 de eventos de 0,19, 0,14 e 0,20, respectivamente, em comparação com 0,37 eventos com placebo. As taxas nos grupos tezepelumab foram inferiores à taxa no grupo placebo em 49% (IC 95%, -14 a 77;  $P = 0,10$ ), 62% (IC 95%, 8 a 84;  $P = 0,03$ ) e 47% (IC 95%, 41-20 a 76;  $P = 0,13$ ), respectivamente. Entre os pacientes no estrato glicocorticoide inalado em altas doses, o tezepelumab em doses baixas, médias e altas resultou em taxas de exacerbação anual da asma na semana 52 de eventos de 0,32, 0,23 e 0,24, respectivamente, em comparação com 0,96 eventos com placebo. As taxas nos grupos tezepelumab foram inferiores à taxa no grupo placebo em 67% (IC 95%, 35 a 84;  $P = 0,002$ ), 76% (IC 95%, 49 a 89;  $P < 0,001$ ) e 75 % (IC 95%, 47 a 88;  $P < 0,001$ ), respectivamente (Tabela 9). A taxa anualizada de exacerbação da asma foi menor em alguns grupos de tezepelumab, mas não em todos, do que no grupo placebo, quando os pacientes foram estratificados de acordo com o número de exacerbações da asma nos últimos 12 meses e, em

análises post hoc, de acordo com o historial do tabagismo (Tabela 10)

**[0180]** O tempo para a exacerbação da primeira asma foi maior nos grupos de tezepelumab do que no grupo placebo. O risco de ter qualquer exacerbação foi menor nos grupos dose baixa, dose média e dose alta de tezepelumab do que no grupo placebo em 35% (razão de risco [HR] 0,65, IC 95% 0,40, 1,04;  $P = 0,07$ ), 53% (HR 0,47, IC 95% 0,28, 0,80;  $P = 0,004$ ) e 43% (HR 0,57, IC 95% 0,35 a 0,93;  $P = 0,02$ ), respectivamente (Figura 3 e Tabela 7)

**[0181]** Na população geral, a alteração da linha de base na semana 52 no FEV<sub>1</sub> pré-BD foi maior nos grupos de dose baixa, dose média e dose alta de tezepelumab do que no grupo placebo em 0,12 L (IC 95% 0,02 a 0,21,  $P = 0,01$ ), 0,111 L (IC 95% 0,02, para 0,21,  $P = 0,02$ ) e 0,15 L (IC 95% 0,06, para 0,25,  $P = 0,002$ ), respectivamente (Tabela 2 e Fig. 1B). Diferenças semelhantes foram observadas quando o FEV<sub>1</sub> pré-BD foi medido como a percentagem do valor previsto (Tabela 2). O efeito do tratamento foi observado desde a semana 4 (o primeiro momento avaliado) e foi mantido durante o período do estudo (Fig. 1B, Tabela 2).

**[0182]** Os efeitos do tezepelumab em parâmetros secundários adicionais - incluindo a percentagem de pacientes com pelo menos uma exacerbação da asma, a percentagem de pacientes com pelo menos uma exacerbação grave da asma, a taxa anualizada de exacerbações graves da asma, o tempo até a primeira exacerbação grave da asma e as alterações da linha de base em FEV<sub>1</sub>, FVC, pontuação ACQ-6, pontuação AQLQ e pontuação de sintomas de asma pós-

broncodilatador – são apresentadas na Tabela 2 e nas Figuras 1C e 1D e nas Tabelas 3, 5, 6 e 12. Os efeitos do tezepelumab nos parâmetros secundários de acordo com o subgrupo (FEV1 pré-broncodilatador, pontuação ACQ-6, pontuação AQLQ e pontuação dos sintomas da asma) são mostrados nas Tabelas 2, 4, 5 e 12.

**[0183]** BIOMARCADORES

**[0184]** Foram observadas reduções substanciais e persistentes nos eosinófilos e no FeNO no sangue em todos os grupos de tratamento com tezepelumab, começando na semana 4 (primeiro momento avaliado) após o início do tratamento e mantido ao longo do tempo (Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6). Diminuições progressivas também foram observadas na IgE sérica total em todos os grupos de tezepelumab (Fig. 4A).

**[0185]** SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

**[0186]** A incidência geral de AE nos sujeitos foi semelhante entre os grupos de tratamento (Tabela 3). No total, 62,2% dos pacientes no grupo placebo, 65,5% dos pacientes no grupo de baixa dose de tezepelumab, 64,1% dos pacientes no grupo de dose média de tezepelumab e 61,6% dos pacientes no grupo de alta dose de tezepelumab relataram pelo menos um evento adverso e 12,2%, 11,7%, 9,0% e 12,3% relataram pelo menos um evento adverso grave, respectivamente. Quando os eventos adversos relacionados à asma foram removidos da análise acima, a incidência geral de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de estudo. Uma lista completa de eventos adversos graves é fornecida na Tabela 12.

**[0187]** Três eventos adversos graves relacionados ao agente do estudo; dois (pneumonia e acidente vascular cerebral) ocorreram no mesmo paciente no grupo de dose baixa de tezepelumab e um (síndrome de Guillain-Barre) no grupo de dose média de tezepelumab. As taxas de descontinuação devido a eventos adversos foram de 1,1% entre os pacientes que receberam tezepelumab (cinco pacientes, incluindo dois no grupo de dose média e três no grupo de alta dose) e 0,7% no grupo de placebo (um paciente). Um paciente no grupo de baixa dose de tezepelumab morreu 8 semanas após o término do período de tratamento de um evento adverso grave relacionado ao tratamento (acidente vascular cerebral no mesmo paciente descrito acima).

**[0188]** Ocorreram reações no local da injeção após injeções de 1 mL em 3,4% dos pacientes no grupo placebo, 2,8% dos pacientes no grupo de baixa dose de tezepelumab, 2,8% dos pacientes no grupo de dose média e 1,4% dos pacientes no grupo de alta dose. As taxas após injeções de 1,5 mL foram de 2,7%, 2,1%, 2,8% e 3,4% nos respectivos grupos. Não foram relatadas reações anafiláticas relacionadas ao produto sob investigação. Após o início do estudo, foram observados anticorpos antifármacos positivos em 13 de 148 pacientes (8,8%) no grupo placebo, 7 de 144 pacientes (4,9%) no grupo de baixa dose de tezepelumab, 0 de 144 pacientes no grupo de dose média e 3 de 143 pacientes (2,1%) no grupo de alta dose. Não foram detectados anticorpos neutralizantes.

**[0189]** *Análise B: análise final após o bloqueio do banco de dados, inclui todos os sites:* Para a análise B, 145



pacientes foram designados para dose baixa de tezepelumab (70 mg Q4W), 145 foram designados para dose média de tezepelumab (210 mg Q4W), 146 foram designados para dose alta de tezepelumab (280 mg Q2W) e 148 foram designados para o placebo. Dos pacientes que receberam tezepelumab ou placebo e foram incluídos na população ITT, 391 (89,7%) e 139 (93,9%) completaram o tratamento, respectivamente. As características na linha de base e clínicas foram semelhantes entre os grupos.

**[0190]** O intervalo de doses de glicocorticoides inalatórios para pacientes na linha de base da Análise B é semelhante na Análise A. A dose mediana foi de 400 µg por dia de fluticasona administrada por meio de um inalador de pó seco ou equivalente no estrato glicocorticoide inalado em dose média, com 73 pacientes no grupo placebo, 71 no grupo tezepelumab em dose baixa, 70 no grupo de dose média e 72 no grupo de alta dose e 1000 µg por dia de fluticasona administrada por meio de um inalador de pó seco ou equivalente no estrato glicocorticoide inalado de alta dose, com 75, 74, 75 e 74 pacientes nos respectivos grupos de estudo.

**[0191]** PARÂMETRO PRIMÁRIO

**[0192]** O tratamento com tezepelumab resultou em taxas anualizadas de exacerbações da asma na semana 52 de eventos de 0,26, 0,19 e 0,22 nos grupos de baixa, média e alta dose, respectivamente, em comparação com os eventos de 0,67 no grupo placebo. Assim, as taxas de exacerbação foram mais baixas nos grupos de tezepelumab do que no grupo de placebo em 61% (intervalo de confiança de 90% [IC], 39 a 75; P

<0,001), 71% (IC de 90%, 53 a 82;  $P < 0,001$ ) e 66% (IC 90%, 47 a 79;  $P < 0,001$ ), respectivamente (Tabela 2 e Fig. 1A). Os tipos de exacerbações da asma que foram utilizados para a análise primária estão descritos na Tabela 1B.

**[0193] PARÂMETROS SECUNDÁRIOS**

**[0194]** A taxa anualizada de exacerbação da asma foi menor nos grupos tezepelumab do que no grupo placebo, independentemente da contagem inicial de eosinófilos ou de outros indicadores avaliados do estado de Th2 (Fig. 2A; Tabela 2; Tabela 4 e Tabelas 5, 7, 9 e 10). Entre os pacientes no estrato glicocorticoide inalado em dose média, o tezepelumab em dose baixa, dose média e alta resultou em taxas de exacerbação anualizadas da asma na semana 52 de eventos de 0,19, 0,15 e 0,20, respectivamente, em comparação com 0,38 eventos com placebo. As taxas nos grupos tezepelumab foram inferiores à taxa no grupo placebo em 51% (IC 95%, -8 a 78;  $P = 0,08$ ), 60% (IC 95%, 5 a 83;  $P = 0,04$ ) e 49% (IC 95%, -13 a 77;  $P = 0,10$ ), respectivamente. Entre os pacientes no estrato glicocorticoide inalado em altas doses, o tezepelumab em doses baixas, médias e altas resultou em taxas de exacerbação anual da asma na semana 52 de eventos de 0,33, 0,23 e 0,24, respectivamente, em comparação com 0,96 eventos com placebo. As taxas nos grupos tezepelumab foram inferiores à taxa no grupo placebo em 66% (IC 95%, 33 a 83;  $P = 0,002$ ), 76% (IC 95%, 49 a 89;  $P < 0,001$ ) e 75 % (IC 95%, 47 a 88;  $P < 0,001$ ), respectivamente (Tabela 9). A taxa anualizada de exacerbação da asma foi menor em alguns grupos de tezepelumab, mas não em todos, do que no grupo placebo, quando os pacientes foram estratificados de acordo com o

número de exacerbações da asma nos últimos 12 meses e, em análises post hoc, de acordo com o historial do tabagismo (Tabela 10)

**[0195]** O tempo para a exacerbação da primeira asma foi maior nos grupos de tezepelumab do que no grupo placebo. O risco de ter qualquer exacerbação foi menor nos grupos dose baixa, dose média e dose alta de tezepelumab do que no grupo placebo em 34% (razão de risco [HR] 0,66, IC 95% 0,41, 1,05;  $P = 0,08$ ), 54% (HR 0,46, IC 95% 0,27, 0,78;  $P = 0,003$ ) e 45% (HR 0,55, IC 95% 0,34 a 0,90;  $P = 0,02$ ), respectivamente (Figura 3 e Tabela 7)

**[0196]** Na população geral, a alteração da linha de base na semana 52 no FEV1 pré-BD foi maior nos grupos de dose baixa, dose média e dose alta de tezepelumab do que no grupo placebo em 0,12 L (IC 95% 0,02 a 0,21,  $P = 0,01$ ), 0,11 L (IC 95% 0,02, para 0,20,  $P = 0,02$ ) e 0,15 L (IC 95% 0,06, para 0,25,  $P = 0,002$ ), respectivamente (Tabela 2 e Fig. 1B). Diferenças semelhantes foram observadas quando o FEV1 pré-BD foi medido como a percentagem do valor previsto (Tabela 2). O efeito do tratamento foi observado desde a semana 4 (o primeiro momento avaliado) e foi mantido durante o período do estudo (Fig. 1B, Tabela 2).

**[0197]** Os efeitos do tezepelumab em parâmetros secundários adicionais - incluindo a percentagem de pacientes com pelo menos uma exacerbação da asma, a percentagem de pacientes com pelo menos uma exacerbação grave da asma, a taxa anualizada de exacerbações graves da asma, o tempo até a primeira exacerbação grave da asma e as alterações da linha de base em FEV1, FVC, pontuação ACQ-6,

pontuação AQLQ e pontuação de sintomas de asma para a Análise B são consistentes com os da Análise A discutidos acima, e os resultados na Tabela 2, e nas Figuras 1C e 1D e nas Tabelas 3, 5, 6 e 12. Os efeitos do tezepelumab nos parâmetros secundários de acordo com o subgrupo (FEV1 pré-broncodilatador, pontuação ACQ-6, pontuação AQLQ e pontuação dos sintomas da asma) são mostrados nas Tabelas 2, 4, 5 e 12.

**[0198]** BIOMARCADORES

**[0199]** Foram observadas reduções substanciais e persistentes nos eosinófilos e no FeNO no sangue em todos os grupos de tratamento com tezepelumab, começando na semana 4 (primeiro momento avaliado) após o início do tratamento e mantido ao longo do tempo (Fig. 2, e Fig. 4). Diminuições progressivas também foram observadas na IgE sérica total em todos os grupos de tezepelumab (Fig. 2B).

**[0200]** SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

**[0201]** A incidência geral de sujeitos de AE na Análise B foi consistente com a Análise A e foi semelhante entre os grupos de tratamento (Tabela 3). No total, 62,2% dos pacientes no grupo placebo, 66,2% dos pacientes no grupo de baixa dose de tezepelumab, 64,8% dos pacientes no grupo de dose média de tezepelumab e 61,6% dos pacientes no grupo de alta dose de tezepelumab relataram pelo menos um evento adverso e 12,2%, 11,7%, 9,0% e 12,3% relataram pelo menos um evento adverso grave, respectivamente. Quando os eventos adversos relacionados à asma foram removidos da análise acima, a incidência geral de eventos adversos foi semelhante

entre os grupos de estudo. Uma lista completa de eventos adversos graves é fornecida na Tabela 12.

**[0202]** Três eventos adversos graves relacionados ao agente do estudo; dois (pneumonia e acidente vascular cerebral) ocorreram no mesmo paciente no grupo de dose baixa de tezepelumab e um (síndrome de Guillain-Barre) no grupo de dose média de tezepelumab. As taxas de descontinuação devido a eventos adversos foram de 1,1% entre os pacientes que receberam tezepelumab (cinco pacientes, incluindo dois no grupo de dose média e três no grupo de alta dose) e 0,7% no grupo de placebo (um paciente). Um paciente no grupo de baixa dose de tezepelumab morreu 8 semanas após o término do período de tratamento de um evento adverso grave relacionado ao tratamento (acidente vascular cerebral no mesmo paciente descrito acima).

**[0203]** Para a análise B, ocorreram reações no local da injeção após injeções de 1 mL em 3,4% dos pacientes no grupo placebo, 2,8% dos pacientes no grupo de baixa dose de tezepelumab, 2,8% dos pacientes no grupo de dose média e 1,4% dos pacientes no grupo de alta dose. As taxas após injeções de 1,5 mL foram de 2,7%, 2,1%, 2,8% e 3,4% nos respectivos grupos. Não foram relatadas reações anafiláticas relacionadas ao produto sob investigação. Após o início do estudo, foram observados anticorpos antifármacos positivos em 13 de 148 pacientes (8,8%) no grupo placebo, 7 de 144 pacientes (4,9%) no grupo de baixa dose de tezepelumab, 1 de 140 pacientes (0,7%) no grupo de dose média e 3 de 142 pacientes (2,1%) no grupo de alta dose. Não foram detectados anticorpos neutralizantes.

**[0204]** Em resumo, os resultados gerais da Análise A e Análise B foram consistentes.

**[0205]** *Análise C, após bloqueio de dados, resultados de site único omitidos.* Com base nas preocupações do patrocinador do estudo sobre a integridade dos dados em um local clínico inscrito no estudo da Fase 2, os dados da Análise B após o bloqueio dos dados foram analisados novamente com os pacientes deste site omitidos. Para esta segunda análise, os pacientes que receberam tezepelumab ou placebo e foram incluídos na população ITT, 367 (89,1%) e 129 (93,5%) completaram o tratamento, respectivamente. As características n alinha de base e clínicas foram semelhantes entre os grupos. A análise C é consistente com os resultados da análise anterior.

**[0206]** Para a análise C, 138 pacientes foram designados para dose baixa de tezepelumab (70 mg Q4W), 137 foram designados para dose média de tezepelumab (210 mg Q4W), 137 foram designados para dose alta de tezepelumab (280 mg Q2W) e 138 foram designados para o placebo. Dos pacientes que receberam tezepelumab ou placebo e foram incluídos na população ITT (excluindo pacientes do site omitido), 367 (89,1%) e 129 (93,5%) completaram o tratamento, respectivamente. As características n alinha de base e clínicas foram semelhantes entre os grupos.

**[0207]** O intervalo de doses de glicocorticoides inalatórios para pacientes na linha de base da Análise B é semelhante para as Análises A e B, como mostrado nas Figuras 2A e 2B. A dose mediana foi de 400 µg por dia de fluticasona administrada por meio de um inalador de pó seco ou

equivalente no estrato glicocorticoide inalado em dose média, com 73 pacientes no grupo placebo, 67 no grupo tezepelumab em dose baixa, 70 no grupo de dose média e 71 no grupo de alta dose e 1000 µg por dia de fluticasona administrada por meio de um inalador de pó seco ou equivalente no estrato glicocorticoide inalado de alta dose, com 65, 71, 67 e 66 pacientes nos respectivos grupos de estudo.

**[0208]      PARÂMETRO PRIMÁRIO**

**[0209]**      O tratamento com tezepelumab resultou em taxas anualizadas de exacerbações da asma na semana 52 de eventos de 0,27, 0,20 e 0,23 nos grupos de baixa, média e alta dose, respectivamente, em comparação com os eventos de 0,72 no grupo placebo. Assim, as taxas de exacerbação foram mais baixas nos grupos de tezepelumab do que no grupo de placebo em 62% (intervalo de confiança de 90% [IC], 42 a 75;  $P < 0,001$ ), 71% (IC de 90%, 54 a 82;  $P < 0,001$ ) e 66% (IC 90%, 47 a 79;  $P < 0,001$ ), respectivamente. Os tipos de exacerbações da asma que foram utilizados para a análise primária estão descritos na Tabela 1B.

**[0210]      PARÂMETROS SECUNDÁRIOS**

**[0211]**      A taxa anualizada de exacerbação da asma foi menor nos grupos tezepelumab do que no grupo placebo, independentemente da contagem inicial de eosinófilos ou de outros indicadores avaliados do estado de Th2. Entre os pacientes no estrato glicocorticoide inalado em dose média, o tezepelumab em dose baixa, dose média e alta resultou em taxas de exacerbação anualizadas da asma na semana 52 de eventos de 0,20, 0,15 e 0,20, respectivamente, em comparação

com 0,38 eventos com placebo. As taxas nos grupos tezepelumab foram inferiores à taxa no grupo placebo em 48% (IC 95%, -15 a 76;  $P = 0,11$ ), 60% (IC 95%, 5 a 83;  $P = 0,04$ ) e 48% (IC 95%, -14 a 76;  $P = 0,10$ ), respectivamente. Entre os pacientes no estrato glicocorticoide inalado em altas doses, o tezepelumab em doses baixas, médias e altas resultou em taxas de exacerbação anual da asma na semana 52 de eventos de 0,35, 0,26 e 0,27, respectivamente, em comparação com 1,12 eventos com placebo. As taxas nos grupos tezepelumab foram inferiores à taxa no grupo placebo em 70% (IC 95%, 41 a 84;  $P \leq 0,001$ ), 77% (IC 95%, 52 a 89;  $P < 0,001$ ) e 76% (IC 95%, 50 a 88;  $P < 0,001$ ), respectivamente. A taxa anualizada de exacerbação da asma foi menor em alguns grupos de tezepelumab, mas não em todos, do que no grupo placebo, quando os pacientes foram estratificados de acordo com o número de exacerbações da asma nos últimos 12 meses e, em análises post hoc, de acordo com o historial do tabagismo.

**[0212]** O tempo para a exacerbação da primeira asma foi maior nos grupos de tezepelumab do que no grupo placebo. O risco de ter qualquer exacerbação foi menor nos grupos dose baixa, dose média e dose alta de tezepelumab do que no grupo placebo em 38% (razão de risco [HR] 0,62, IC 95% 0,39, 0,99;  $P = 0,04$ ), 55% (HR 0,45, IC 95% 0,26, 0,75;  $P = 0,002$ ) e 46% (HR 0,54, IC 95% 0,33 a 0,88;  $P = 0,01$ ), respectivamente.

**[0213]** Na população analisada, a alteração da linha de base na semana 52 no FEV1 pré-BD foi maior nos grupos de dose baixa, dose média e dose alta de tezepelumab do que no grupo placebo em 0,12 L (IC 95% 0,02 a 0,22,  $P = 0,02$ ), 0,13 L (IC 95% 0,03, para 0,23,  $P = 0,01$ ) e 0,15 L (IC 95% 0,05



a 0,25,  $P = 0,002$ ), respectivamente. Diferenças semelhantes foram observadas quando o FEV1 pré-BD foi medido como a percentagem do valor previsto (Tabela 2). O efeito do tratamento foi observado desde a semana 4 (o primeiro momento avaliado) e foi mantido durante o período do estudo.

**[0214]** Os efeitos do tezepelumab em parâmetros secundários adicionais - incluindo a percentagem de pacientes com pelo menos uma exacerbação da asma, a percentagem de pacientes com pelo menos uma exacerbação grave da asma, a taxa anualizada de exacerbações graves da asma, o tempo até a primeira exacerbação grave da asma e as alterações da linha de base em FEV1, FVC, pontuação ACQ-6, pontuação AQLQ e pontuação de sintomas de asma pós-broncodilatador - para a análise C são consistentes com os da análise A e B discutidos acima. Os efeitos do tezepelumab nos parâmetros secundários de acordo com o subgrupo (FEV1 pré-broncodilatador, pontuação ACQ-6, pontuação AQLQ e pontuação dos sintomas da asma) também foram consistentes com as análises A e B acima.

**[0215]** BIOMARCADORES

**[0216]** Foram observadas reduções substanciais e persistentes nos eosinófilos e no FeNO no sangue em todos os grupos de tratamento com tezepelumab, começando na semana 4 (primeiro momento avaliado) após o início do tratamento e mantido ao longo do tempo. Diminuições progressivas também foram observadas na IgE sérica total em todos os grupos de tezepelumab.

**[0217]** SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

**[0218]** A incidência geral de sujeitos de AE na Análise C foi semelhante entre os grupos de tratamento. No total, 65,9% dos pacientes no grupo placebo, 67,4% dos pacientes no grupo de baixa dose de tezepelumab, 65,7% dos pacientes no grupo de dose média de tezepelumab e 65,0% dos pacientes no grupo de alta dose de tezepelumab relataram pelo menos um evento adverso e 13,0%, 12,3%, 9,5% e 13,1% relataram pelo menos um evento adverso grave, respectivamente. Quando os eventos adversos relacionados à asma foram removidos da análise acima, a incidência geral de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de estudo.

**[0219]** Três eventos adversos graves relacionados ao agente do estudo; dois (pneumonia e acidente vascular cerebral) ocorreram no mesmo paciente no grupo de dose baixa de tezepelumab e um (síndrome de Guillain-Barre) no grupo de dose média de tezepelumab. As taxas de descontinuação devido a eventos adversos foram de 1,2% entre os pacientes que receberam tezepelumab (cinco pacientes, incluindo dois no grupo de dose média e três no grupo de alta dose) e 0,7% no grupo de placebo (um paciente). Um paciente no grupo de baixa dose de tezepelumab morreu 8 semanas após o término do período de tratamento de um evento adverso grave relacionado ao tratamento (acidente vascular cerebral no mesmo paciente descrito acima).

**[0220]** Para a análise C, ocorreram reações no local da injeção após injeções de 1 mL em 3,6% dos pacientes no grupo placebo, 2,9% dos pacientes no grupo de baixa dose de tezepelumab, 2,9% dos pacientes no grupo de dose média e 1,5% dos pacientes no grupo de alta dose. As taxas após

injeções de 1,5 mL foram de 2,9%, 2,2%, 2,9% e 3,6% nos respectivos grupos. Não foram relatadas reações anafiláticas relacionadas ao produto sob investigação. Após o início do estudo, foram observados anticorpos antifármacos positivos em 13 de 138 pacientes (9,4%) no grupo placebo, 5 de 136 pacientes (3,7%) no grupo de baixa dose de tezepelumab, 1 de 131 pacientes (0,8%) no grupo de dose média e 3 de 131 pacientes (2,3%) no grupo de alta dose. Não foram detectados anticorpos neutralizantes.

**[0221]** Em resumo, os resultados gerais da Análise A, Análise B e Análise C foram consistentes.

**[0222]** Curiosamente, uma revisão dos efeitos do tratamento anti-TSLP nos diferentes pacientes com eosinófilos altos e sem eosinófilos/pacientes com eosinófilos baixos mostrou que o tratamento com um tratamento anti-TSLP era muito eficaz nas populações de pacientes com eosinófilos altos e baixos, o que não seria esperado na população baixa em eosinófilos. A Tabela 2 e a Figura 3 mostram que o tratamento anti-TSLP reduziu significativamente as taxas de exacerbação nas populações alta e baixa em eosinófilos.

**[0223]** Os níveis de células eosinófilas em um sujeito são um marcador para a inflamação Th2 em um sujeito. Em vista dessa associação entre os eosinófilos e os níveis de Th2, os sujeitos do estudo também foram divididos em populações com base nos níveis relativos de Th2 no início do tratamento, por exemplo, populações altas ou baixas em Th2 e testados quanto à eficácia de anticorpos. Os resultados demonstraram que o tratamento com anti-TSLP foi muito eficaz nas

populações de pacientes com Th2 alta e Th2 baixa. A Tabela 4 mostra que o tratamento anti-TSLP reduziu significativamente as taxas de exacerbação nas populações de alta e baixa de Th2, mas em maior extensão nos pacientes baixos em Th2.

**[0224]** DISCUSSÃO

**[0225]** O tratamento com tezepelumab resultou em taxas anualizadas significativamente mais baixas de exacerbações da asma do que a taxa com placebo entre pacientes cuja asma permaneceu descontrolada, apesar do tratamento com LABA e doses médias a altas de glicocorticoides inalados. Alguns, mas nem todos os resultados secundários foram melhores com tezepelumab do que com placebo. Os efeitos do tratamento foram observados logo após o início do tratamento e foram mantidos durante todo o estudo. A incidência de eventos adversos foi semelhante nos grupos tezepelumab e placebo, com níveis semelhantes de interrupções, independentemente dos eventos adversos relacionados à asma.

**[0226]** O tezepelumab reduziu a contagem de eosinófilos no sangue, os níveis de FeNO e os níveis séricos totais de IgE; mudanças nas contagens de eosinófilos e nos níveis de FeNO ocorreram rapidamente a partir da semana 4 e simultaneamente com as mudanças nos parâmetros clínicos. Estas descobertas são consistentes com os resultados de um estudo anterior de desafio a alérgenos em pacientes com asma leve, em que o tezepelumab revogou o desafio pós-alérgeno aumenta os eosinófilos na expectoração e no sangue e FeNO.<sup>24</sup> Essas alterações nos níveis de biomarcadores demonstram que a TSLP é um regulador chave a montante da ativação e/ou

função de Th2, com efeitos nas vias de interleucina-4, interleucina-5 e interleucina-13, e indicam que a inibição da TSLP pode ter efeitos fisiológicos mais amplos que os inibidores individuais de citocina Th2. Além disso, as citocinas derivadas de células epiteliais, interleucina-25 e interleucina-33, podem trabalhar em conjunto com a TSLP para iniciar e amplificar a inflamação Th2, embora a interação dessas citocinas exija mais investigação.<sup>32,33</sup>

**[0227]** O tezepelumab foi bem tolerado em todos os grupos de doses, sem aumento nas infecções relatadas em comparação com o placebo.

**[0228]** As melhorias observadas no controle da doença após o tratamento com tezepelumab realçam o potencial papel patogênico da TSLP em uma variedade de fenótipos de asma. Demonstrou-se que fatores não alérgicos, incluindo fumo de tabaco, partículas de diesel e vírus, desencadeiam a liberação de TSLP e levam à ativação de respostas inflamatórias não-Th2 na asma.<sup>34-37</sup> Tipos de células que são ativadas por TSLP e podem participar dessas vias incluem mastócitos, basófilos, células T assassinas naturais, células linfoides inatas do grupo 2 e possivelmente células neutrófilas e interleucinas-17.<sup>20,36-39</sup>

**[0229]** Os presentes dados fornecem a primeira evidência clínica de que a inibição da TSLP leva a uma taxa anualizada menor de exacerbações da asma do que nenhuma inibição, independente da contagem inicial de eosinófilos ou de outros biomarcadores Th2 e melhores resultados com relação a outros parâmetros clínicos entre pacientes com asma não controlada que estão recebendo LABA e doses médias a altas de

glicocorticoides inalados. Estas descobertas destacam as potenciais vantagens de direcionar uma citocina a montante, como a TSLP, que pode afetar a atividade da doença de maneira mais ampla do que a inibição de uma única via a jusante.

**[0230]** Espera-se que numerosas modificações e variações da invenção, conforme estabelecidas nos exemplos ilustrativos acima, ocorram para os peritos na técnica. Consequentemente, apenas as limitações que aparecem nas reivindicações anexas devem ser colocadas na invenção.

## Referências

1. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. BMC Public Health 2012;12:204.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. Eur Respir J 2014;43:343-73.
3. Pavord ID, et al., NPJ Prim Care Respir Med 2017;27:17.
4. Bateman ED, et al. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:836-44.
5. GINA Report. Global strategy for asthma management and prevention. Agosto de 2014. <http://www.ginaasthma.org2014>.
6. Woodruff PG, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:388-95.
7. Wenzel SE. Am J Respir Cell Mol Biol 2016;55:1-4.
8. Froidure A, et al., Eur Respir J 2016;47:304-19.
9. Swedin L, et al. Pharmacol Ther 2017;169:13-34.
10. Brightling C, Berry M, Amrani Y. J Allergy Clin Immunol 2008;121:5-10; quiz 1-2.
11. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. N Engl J Med 2014;371:1198-207.
12. XOLAIR® (omalizumab): Destaques da Informação sobre Prescrição 2016. (em [https://www.gene.com/download/pdf/xolair\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf).)
13. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. The Lancet 2016;388:2115-27.
14. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. The Lancet 2016;388:2128-41.
15. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Lancet 2016;388:31-44.

16. Castro M, et al. Lancet Respir Med 2015;Epub, doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
17. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, et al. Lancet Respir Med 2015;3:692-701.
18. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. N Engl J Med 2014;371:1189-97.
19. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Nat Immunol 2002;3:673-80.
20. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, et al. J Exp Med 2007;204:253-8.
21. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, et al. J Allergy Clin Immunol 2012;129:104-11 e1-9.
22. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. J Immunol 2005;174:8183-90.
23. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. J Immunol 2008;181:2790-8.
24. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. N Engl J Med 2014;370:2102-10.
25. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Eur Respir J 1999;14:902-7.
26. Estratégia Global para Gestão e Prevenção da Asma 2012. 2012, em [http://ginasthma.org/.](http://ginasthma.org/))
27. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Chest 1999;115:1265-70.
28. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. N Engl J Med 2011;365:1088-98.
29. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al.. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:602-15.



30. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al.. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:804-11.
31. Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H. AAPS J 2010;12:33-43.
32. Paul WE, Zhu J. Nat Rev Immunol 2010;10:225-35.
33. Gavalta ML, Bashir H, Gern JE. Curr Allergy Asthma Rep 2013;13:298-307.
34. Nakamura Y, Miyata M, Ohba T, et al. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1208-14.
35. Bleck B, et al., Journal of clinical immunology 2008;28:147-56.
36. Lee HC, Headley MB, Loo YM, et al. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1187-96 e5.
37. Calven J, Yudina Y, Hallgren O, et al. J Innate Immun 2012;4:86-99.
38. Nagata Y, et al., Int Arch Allergy Immunol 2007;144:305-14.
39. Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, et al. Sci Transl Med 2013;5:170ra16.

**REIVINDICAÇÕES:**

1. Método para tratamento de asma em um sujeito caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de cada 2 semanas, em que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende

a. um domínio variável da cadeia leve compreendendo:

i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3;

ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4;

iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e

b. um domínio variável da cadeia pesada compreendendo:

i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6;

ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7; e

iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que o anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

2. Método para tratamento de asma em um sujeito caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280

mg em um intervalo de cada duas semanas, em que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende

a. um domínio variável de cadeia leve selecionado do grupo consistindo em:

i. uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:12;

ii. uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:11;

iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:11; e

b. um domínio variável da cadeia pesada selecionado do grupo que consiste em:

i. uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:10;

ii. uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:9;

iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:9; ou c. um domínio variável da cadeia leve de (a) e um domínio variável da cadeia pesada de (b), em que o anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

3. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado a cada 4 semanas.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado em uma dose de 70 mg.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado em uma dose de 210 mg.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado em uma dose de 280 mg.

7. Método para tratamento de asma em um sujeito caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 210 mg em um intervalo de cada 4 semanas, em que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende

a. um domínio variável da cadeia leve compreendendo:

i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3;

ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4;

iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e

b. um domínio variável da cadeia pesada compreendendo:

i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6;

ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7; e

iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que o anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

8. Método para tratamento de asma em um sujeito caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 210 mg em um intervalo de cada 4 semanas, em que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende

a. um domínio variável de cadeia leve selecionado do grupo consistindo em:

i. uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:12;

ii. uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:11;

iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente

estringentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:11; e

b. um domínio variável da cadeia pesada selecionado do grupo que consiste em:

i. uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:10;

ii. uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:9;

iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estringentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:9; ou c. um domínio variável da cadeia leve de (a) e um domínio variável da cadeia pesada de (b), em que o anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado por um período de pelo menos 4 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano ou mais.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que o referido anticorpo anti-TSLP ou sua variante de anticorpo é bivalente e selecionado do grupo consistindo em um anticorpo humano, um anticorpo humanizado, um anticorpo quimérico, um anticorpo monoclonal, um anticorpo recombinante, um fragmento de anticorpo de ligação

ao antígeno, um anticorpo de cadeia única, um anticorpo monomérico, um diacorpo, um triacorpo, um tetracorpo, um fragmento Fab, um anticorpo IgG1, um anticorpo IgG2, um anticorpo IgG3 e um anticorpo IgG4.

11. Método, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a referida variante de anticorpo anti-TSLP é selecionada do grupo que consiste em um diacorpo, um triacorpo, um tetracorpo, um fragmento Fab, anticorpo de domínio único, scFv, em que a dose é ajustada de modo que os sítios de ligação sejam equimolares aos doseados por anticorpos bivalentes.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é um anticorpo IgG2.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é um anticorpo humano.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo compreende ainda um transportador ou excipiente farmacologicamente aceitável.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14, caracterizado pelo fato de que a asma é asma grave.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14

ou 15, caracterizado pelo fato de que a asma é asma eosinofílica ou não eosinofílica.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que a asma é asma com um número baixo de eosinófilos.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que o sujeito é um adulto.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 ou 18, caracterizado pelo fato de que o sujeito é uma criança ou adolescente.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que a administração diminui os eosinófilos no sangue, expectoração, fluido broncoalveolar ou pulmões do sujeito.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que a administração muda a contagem de células no sujeito de uma população elevada em Th2 para uma população baixa em Th2.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21, caracterizado pelo fato de que a administração melhora uma ou mais medidas de asma em um sujeito selecionado do grupo consistindo em volume



expiratório forçado (VEF), reversibilidade do VEF<sub>1</sub>, capacidade vital forçada (CVF), FeNO, pontuação do Questionário de Controle de Asma-6 e pontuação AQLQ (S) +12.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 ou 22, caracterizado pelo fato de que a administração melhora um ou mais sintomas de asma, conforme medido por um diário de sintomas de asma.

24. Método para tratamento de asma em um sujeito caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 a 280 mg em um intervalo de cada 2 semanas, em que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende

a. um domínio variável da cadeia leve compreendendo:

i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3;

ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4;

iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e

b. um domínio variável da cadeia pesada compreendendo:

i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6;

ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7; e

iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ

ID NO:8, em que o anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2, em que o anticorpo é um anticorpo IgG2.

25. Método, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é administrado a cada 4 semanas.

26. Método, de acordo com a reivindicação 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é administrado em uma dose de 70 mg.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é administrado em uma dose de 210 mg.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é administrado em uma dose de 280 mg.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 ou 28, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é tezepelumab.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é um anticorpo IgG2 e tem as sequências de cadeia pesada e leve de comprimento total estabelecidas nas SEQ ID NOs: 105 e 106, respectivamente.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30, caracterizado pelo fato de que a variante de

anticorpo possui características de pK substancialmente semelhantes às de tezepelumab em humanos.

32. Método para reduzir a frequência de exacerbação da asma em um sujeito caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de cada 2 semanas, em que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende

- a. um domínio variável da cadeia leve compreendendo:
  - i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3;
  - ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4;
  - iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e
- b. um domínio variável da cadeia pesada compreendendo:
  - i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6;
  - ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7; e
  - iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que a proteína de ligação ao antígeno se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

33. Método para reduzir a frequência de exacerbação da asma em um sujeito caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de

um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de cada 2 semanas, em que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende

a. um domínio variável de cadeia leve selecionado do grupo consistindo em:

i. uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:12;

ii. uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:11;

iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:11; e

b. um domínio variável da cadeia pesada selecionado do grupo que consiste em:

i. uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:10;

ii. uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:9;

iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:9; ou c. um domínio variável da cadeia leve de (a) e um domínio variável da cadeia pesada de (b) .

34. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 ou 33, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado a cada 4 semanas.

35. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 ou 33, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado em uma dose de 70 mg.

36. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 ou 33, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado em uma dose de 210 mg.

37. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 ou 33, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado em uma dose de 280 mg.

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32, 33, 34, 35, 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado por um período de pelo menos 4 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano ou mais.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32, 33, 34, 35, 36, 37 ou 38, caracterizado pelo fato de que o referido anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP é selecionado do grupo consistindo em um anticorpo humano, um anticorpo humanizado, um anticorpo quimérico, um anticorpo monoclonal, um anticorpo recombinante, um fragmento de anticorpo de ligação ao antígeno, um anticorpo de cadeia única, um anticorpo

monomérico, um diacorpo, um triacorpo, um tetracorpo, um fragmento Fab, um anticorpo IgG1, um anticorpo IgG2, um anticorpo IgG3 e um anticorpo IgG4.

40. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 ou 39, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é um anticorpo IgG2.

41. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 ou 40, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é um anticorpo humano.

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 ou 41, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo compreende ainda um transportador ou excipiente farmacologicamente aceitável.

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 ou 42, caracterizado pelo fato de que a administração atrasa o tempo para uma exacerbação da asma em comparação com um sujeito que não recebe o anticorpo anti-TSLP.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 ou 43, caracterizado pelo fato de que a administração reduz a frequência ou os níveis de terapia coadministrada no sujeito.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a terapia coadministrada é corticosteroide inalado (ICS), agonista  $\beta 2$  de ação prolongada (LABA), antagonistas do receptor de leucotrieno

(LTRA), antimuscarínicos de ação prolongada (LAMA), cromonas, agonista  $\beta 2$  de ação curta (SABA) e teofilina ou corticosteroides orais.

46. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a administração elimina a necessidade de terapia com corticosteroides.

47. Método de tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de cada 2 semanas, em que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende

a. um domínio variável da cadeia leve compreendendo:

i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3;

ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4;

iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e

b. um domínio variável da cadeia pesada compreendendo:

i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6;

ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7; e

iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que a proteína de ligação ao antígeno se liga

especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

48. Método de tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em um sujeito caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de cada 2 semanas, em que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende

a. um domínio variável de cadeia leve selecionado do grupo consistindo em:

i. uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:12;

ii. uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:11;

iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:11; e

b. um domínio variável da cadeia pesada selecionado do grupo que consiste em:

i. uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:10;

ii. uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:9;

iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente



estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:9; ou c. um domínio variável da cadeia leve de (a) e um domínio variável da cadeia pesada de (b) .

49. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 ou 48, caracterizado pelo fato de que a administração é subcutânea ou intravenosa.

50. Método para redução da pontuação de ACQ-6 em um sujeito caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de cada 2 semanas, em que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende

- a. um domínio variável da cadeia leve compreendendo:
  - i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3;
  - ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4;
  - iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e
- b. um domínio variável da cadeia pesada compreendendo:
  - i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6;
  - ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7; e

iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que a proteína de ligação ao antígeno se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

51. Método para redução da pontuação de ACQ-6 em um sujeito caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP em uma dose de 70 mg a 280 mg em um intervalo de cada 2 semanas, em que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP, e o anticorpo compreende

a. um domínio variável de cadeia leve selecionado do grupo consistindo em:

i. uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:12;

ii. uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:11;

iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:11; e

b. um domínio variável da cadeia pesada selecionado do grupo que consiste em:

i. uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:10;

ii. uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:9;

iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:9; ou c. um domínio variável da cadeia leve de (a) e um domínio variável da cadeia pesada de (b) .

52. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 ou 48, caracterizado pelo fato de que a administração é subcutânea ou intravenosa.

53. Método para tratamento de asma em um sujeito com um perfil não eosinofílico ou um perfil eosinofílico baixo, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP, em que o anticorpo ou variante de anticorpo que se liga à TSLP inibe a atividade de TSLP.

54. Método, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TSLP ou variante de anticorpo anti-TSLP é selecionado a partir de um anticorpo descrito na Tabela A:

TABELA A

WO2017/042701	Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 de cadeia pesada (HC) compreendendo
---------------	--

	<p>a sequência da SEQ ID NO: 13, uma CDR2 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 14, e uma CDR3 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 15;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 de cadeia leve (LC) compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 16, uma CDR2 LC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 17, uma CDR3 LC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 18;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 de cadeia pesada (HC) compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 19, uma CDR2 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 20, uma CDR3 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 15;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 de cadeia leve (LC) compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 21, uma CDR2 LC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 22, uma CDR3 LC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 23;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma região variável HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 26 e/ou uma região variável LC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 27;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma região variável HC compreendendo a</p>
--	---

	<p>sequência da SEQ ID NO: 28 e/ou uma região variável LC compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 29;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP que compreende um paratopo compreendendo pelo menos um dos seguintes resíduos: Thr28, Asp31, Tyr32, Trp33, Asp56, Glu101, Ile102, Tyr103, Tyr104, Tyr105 de uma sequência de cadeia pesada de SEQ ID NO: 26 ou Gly28, Ser29, Lys30, Tyr31, Tyr48, Asp50, Asn51, Glu52, Asn65 e Trp92 de uma sequência de cadeia leve da SEQ ID NO:27;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP que se liga especificamente a um epítopo de TSLP humana, em que o epítopo compreende pelo menos um dos seguintes resíduos: Lys38, Ala41, Leu44, Ser45, Thr46, Ser48, Lys49, Ile52, Thr53, Ser56, Gly57, Thr58, Lys59, Lys101, Gln145 e Arg149 da SEQ ID NO: 30;</p>
WO2016/142426	<p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 compreendendo a sequência de SEQ ID NO: 32, uma CDR2 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 33, e uma CDR3 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 34;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 compreendendo a sequência de SEQ ID NO: 32, uma CDR2 compreendendo a sequência</p>

	<p>da SEQ ID NO: 35, e uma CDR3 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 34;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma variante da CDR1 de SEQ ID NO: 31, em que o resíduo correspondente ao resíduo 28 na SEQ ID NO:31 é Pro, o resíduo correspondente ao resíduo 30 na SEQ ID NO:31 é Arg, o resíduo correspondente ao resíduo 31 na SEQ ID NO:31 é Asn, o resíduo correspondente ao resíduo 32 na SEQ ID NO: 31 é Trp e o resíduo correspondente ao resíduo 34 na SEQ ID NO: 31 é Asp;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma variante da CDR2 de SEQ ID NO: 31 em que o resíduo correspondente ao resíduo 50 na SEQ ID NO:31 é Gly, o resíduo correspondente ao resíduo 53 na SEQ ID NO:31 é His e o resíduo correspondente ao resíduo 55 na SEQ ID NO:31 é Gln;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma variante da CDR3 de SEQ ID NO: 31, em que o resíduo correspondente ao resíduo 91 na SEQ ID NO:31 é He, Leu, Val ou Phe, o resíduo correspondente ao resíduo 92 na SEQ ID NO:31 é Gly ou Ala, o resíduo correspondente ao resíduo 93 na SEQ ID NO:31 é Glu, Phe, Asp ou Ser e o resíduo correspondente ao resíduo 94 na SEQ ID NO:31 é Asp.</p>
--	--

WO2010/017468	<p>Anticorpo anti-TSLP (9B7) compreendendo uma CDR3 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO:38, em que as outras CDR de HC e LC compreendem as sequências das SEQ ID NOs: 36, 37 e 39-41;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP (6C5) compreendendo uma CDR3 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO:44, em que as outras CDR de HC e LC compreendem as sequências das SEQ ID NOs: 42, 43 e 45-47;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP (6A3) compreendendo uma CDR3 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO:50, em que as outras CDR de HC e LC compreendem as sequências das SEQ ID NOs: 48, 49 e 51-53;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP (1A11) compreendendo uma CDR3 HC compreendendo a sequência da SEQ ID NO:56, em que as outras CDR de HC e LC compreendem as sequências das SEQ ID NOs: 54, 55 e 57-59;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo (i) a região variável da cadeia pesada da SEQ ID NO:60 e/ou a região variável da cadeia leve da SEQ ID NO:61;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo (i) região variável da cadeia pesada de SEQ ID NO: 62 e/ou a região variável da cadeia leve da SEQ ID NO:63;</p>
---------------	---

	<p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo (i) região variável da cadeia pesada de SEQ ID NO: 64 e/ou a região variável da cadeia leve da SEQ ID NO:65;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo (i) a região variável da cadeia pesada da SEQ ID NO:66 e/ou a região variável da cadeia leve da SEQ ID NO: 67;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo (i) região variável da cadeia pesada de SEQ ID NO: 68 e/ou a região variável da cadeia leve da SEQ ID NO: 69;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR HC selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:50 e SEQ ID NO:56, e seus análogos;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma cadeia pesada compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CDRH1: RYNVH (SEQ ID NO:36), CDRH2: MIWDGGSTDYNSALKS (SEQ ID NO:37), CDRH3: NRYESG (SEQ ID NO:38), e uma cadeia leve compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CDRL1: KSSQSLNNSGNRKNYLT (SEQ ID NO:39), CDRL2: WASTRES (SEQ ID NO:40), e CDRL3: QNDYTYPTFTFGS (SEQ ID NO:41); ou</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma cadeia pesada compreendendo as seguintes</p>
--	--



	<p>CDR ou seus análogos CRDH1: AYWMS (SEQ ID NO:42), CDRH2: EINPDSSTINCTPSLKD (SEQ ID NO:43), CDRH3: RLRPFWYFDVW (SEQ ID NO:44), e uma cadeia leve compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CDRL1: RSSQSIVQSNGNTYLE (SEQ ID NO:45), CDRL2: KVSNRFS (SEQ ID NO:46), e CDRL3: FQGSHVPRT (SEQ ID NO:47);</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma cadeia pesada compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CRDH1: TDYAWN (SEQ ID NO:48), CDRH2: YIFYSGSTTYTPSLKS (SEQ ID NO:49), CDRH3: GGYDVNYF (SEQ ID NO:50), e uma cadeia leve compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CDRL1: LASQTIGAWLA (SEQ ID NO:51), CDRL2: AATRLAD (SEQ ID NO:52), e CDRL3: QQFFSTPWT (SEQ ID NO:53);</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma cadeia pesada compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CRDH1: GYTMN (SEQ ID NO:54), CDRH2: LINPYNGVTSYNQKFK (SEQ ID NO:55), CDRH3: GDGNYWYF (SEQ ID NO:56), e uma cadeia leve compreendendo as seguintes CDR ou seus análogos CDRL1: SASSSVTYMHW (SEQ ID NO:57), CDRL2: EISKLAS (SEQ ID NO:58), e CDRL3: QEWNYPYTF (SEQ ID NO:59);</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 HC compreendendo a sequência de SEQ</p>
--	---

	<p>ID NO: 70, uma CDR2 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 71, e uma CDR3 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 72;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma CDR1 LC compreendendo a sequência de SEQ ID NO: 73, uma CDR2 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 74, e uma CDR3 compreendendo a sequência da SEQ ID NO: 75;</p>
US2012/0020988	<p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 76, uma região CDR2 de SEQ ID NO:77 e região CDR3 de SEQ ID NO:78 e um domínio variável da cadeia leve compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 79, uma região CDR2 de SEQ ID NO:80 e uma região CDR3 de SEQ ID NO:81.</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo SEQ ID NO:82 e um domínio variável da cadeia leve compreendendo SEQ ID NO:83;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 76 ou 84, uma região CDR2 de SEQ ID NO: 77 ou 85, e região CDR3 de SEQ ID NO:</p>

	<p>78 e um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 79 ou 86, uma região CDR2 de SEQ ID NO: 80, 87 ou 88, e uma região CDR3 de SEQ ID NO: 81.</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 76, uma região CDR2 de SEQ ID NO:85 e região CDR3 de SEQ ID NO: 78 e um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 86, uma região CDR2 de SEQ ID NO:87 e uma região CDR3 de SEQ ID NO:81;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 76, uma região CDR2 de SEQ ID NO:85 e região CDR3 de SEQ ID NO: 78 e um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 86, uma região CDR2 de SEQ ID NO:88 e uma região CDR3 de SEQ ID NO:81;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 84, uma região CDR2 de SEQ ID NO:85 e região CDR3 de SEQ ID NO: 78 e um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma</p>
--	--

	<p>região CDR1 de SEQ ID NO: 86, uma região CDR2 de SEQ ID NO:88 e uma região CDR3 de SEQ ID NO:81; ou</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 76, uma região CDR2 de SEQ ID NO:85 e região CDR3 de SEQ ID NO: 78 e um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma região CDR1 de SEQ ID NO: 86, uma região CDR2 de SEQ ID NO: 80, e uma região CDR3 de SEQ ID NO:81.</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreende SEQ ID NO:89 e um domínio variável da cadeia leve compreende SEQ ID NO:90;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreende SEQ ID NO:89 e um domínio variável da cadeia leve compreende SEQ ID NO:91;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada compreende SEQ ID NO:92 e um domínio variável da cadeia leve compreende SEQ ID NO:93;</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo um domínio variável da cadeia pesada</p>
--	---

	compreende SEQ ID NO:89 e um domínio variável da cadeia leve compreende SEQ ID NO:94,
US8637019	<p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo a região variável da cadeia pesada compreendendo: uma sequência CDR-H1 compreendendo SEQ ID NO:95, uma sequência CDR-H2 compreendendo SEQ ID NO:96 e uma sequência CDR-H3 compreendendo SEQ ID NO:97; e/ou uma região variável de cadeia leve de anticorpo ou um fragmento de ligação a TSLP, a referida região variável de cadeia leve compreendendo: uma sequência de CDR-L1 compreendendo SEQ ID NO: 98, uma sequência CDR-L2 compreendendo SEQ ID NO: 99, e uma sequência CDR-L3 compreendendo SEQ ID NO: 100.</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo uma região variável da cadeia pesada compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:101 e a região variável da cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 102.</p> <p>Anticorpo anti-TSLP compreendendo SEQ ID NO:103 e SEQ ID NO:104.</p>

55. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53 ou 54,

caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TSLP é tezepelumab.

56. Método, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é um anticorpo IgG2 e tem as sequências de cadeia pesada e leve de comprimento total estabelecidas nas SEQ ID NOs: 105 e 106, respectivamente.

57. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 ou 56, caracterizado pelo fato de que a variante de anticorpo possui características de pK substancialmente semelhantes às de tezepelumab em humanos.

58. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 53, 54 ou 55, caracterizado pelo fato de que o sujeito tem uma contagem de eosinófilos inferior a 250 células/ $\mu$ L no início do tratamento.

59. Método para tratamento de asma em um sujeito com um perfil de Th2 baixo caracterizado pelo facto de compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP, em que o anticorpo ou variante de anticorpo que se liga a TSLP inibe a atividade de TSLP.

60. Método, de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que o sujeito tem um perfil Th2 de IgE menor ou igual a 100 UI/mL ou contagem de eosinófilos menor que 140 células/ $\mu$ L no momento do diagnóstico.

61. Métodos, de acordo com a reivindicação 59 ou 60, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de

anticorpo é selecionado a partir de um anticorpo descrito na Tabela A.

62. Método, de acordo com as reivindicações 59 ou 60, caracterizado pelo facto de que o anticorpo é tezepelumab.

63. Método, de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é um anticorpo IgG2 e tem as sequências de cadeia pesada e leve de comprimento total estabelecidas nas SEQ ID NOs: 105 e 106, respectivamente.

64. Método para reduzir a pontuação de ACQ-6 em um sujeito com um perfil eosinofílico baixo caracterizado pelo facto de compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP, em que o anticorpo ou variante de anticorpo que se liga a TSLP inibe a atividade de TSLP.

65. Método, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TSLP ou variante de anticorpo anti-TSLP é selecionado a partir de um anticorpo descrito na Tabela A.

66. Método, de acordo com a reivindicação 64, em que o anticorpo anti-TSLP é tezepelumab.

67. Método, de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é um anticorpo IgG2 e tem as sequências de cadeia pesada e leve de comprimento total estabelecidas nas SEQ ID NOs: 105 e 106, respectivamente.

68. Método, de acordo com as reivindicações 64, 65 ou 66, caracterizado pelo fato de que o sujeito tem uma contagem

de eosinófilos inferior a 250 células/ $\mu$ L no início do tratamento.

68. Método para reduzir a pontuação de ACQ-6 em um sujeito com um perfil de Th2 baixo caracterizado pelo facto de compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou variante de anticorpo anti-TSLP, em que o anticorpo ou variante de anticorpo que se liga a TSLP inibe a atividade de TSLP.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo facto de que o sujeito tem um perfil Th2 de IgE menor ou igual a 100 UI/mL ou contagem de eosinófilos menor que 140 células/ $\mu$ L no momento do diagnóstico.

70. Métodos, de acordo com as reivindicações 68 ou 69, caracterizado pelo facto de que o anticorpo ou variante de anticorpo é selecionado a partir de um anticorpo descrito na Tabela A.

71. Método, de acordo com as reivindicações 68 ou 69, caracterizado pelo facto de que o anticorpo é tezepelumab.

72. Método, de acordo com a reivindicação 71, caracterizado pelo facto de que o anticorpo é um anticorpo IgG2 e tem as sequências de cadeia pesada e leve de comprimento total estabelecidas nas SEQ ID NOs: 105 e 106, respectivamente.

73. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 ou 72, caracterizado pelo facto de que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP e o anticorpo compreende

a. um domínio variável da cadeia leve compreendendo:



i. uma sequência de CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:3;

ii. uma sequência de CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:4;

iii. uma sequência de CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:5; e

b. um domínio variável da cadeia pesada compreendendo:

i. uma sequência de CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:6;

ii. uma sequência de CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:7; e

iii. uma sequência de CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO:8, em que o anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

74. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 ou 72, caracterizado pelo fato de que os dois sítios de ligação do anticorpo têm ligação idêntica a TSLP e o anticorpo compreende

a. um domínio variável de cadeia leve selecionado do grupo consistindo em:

i. uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:12;

ii. uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:11;

iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:11; e

b. um domínio variável da cadeia pesada selecionado do grupo que consiste em:

i. uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:10;

ii. uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência polinucleotídica que é pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO:9;

iii. uma sequência de aminoácidos codificada por um polinucleotídeo que hibrida sob condições moderadamente estridentes com o complemento de um polinucleotídeo consistindo em SEQ ID NO:9; ou c. um domínio variável da cadeia leve de (a) e um domínio variável da cadeia pesada de (b), em que o anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo TSLP conforme estabelecido nos aminoácidos 29-159 da SEQ ID NO:2.

75. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 ou 74, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou variante de anticorpo é administrado a cada 4 semanas.

76. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 ou 75, caracterizado pelo fato de que a administração é subcutânea ou intravenosa.

Figura 1A

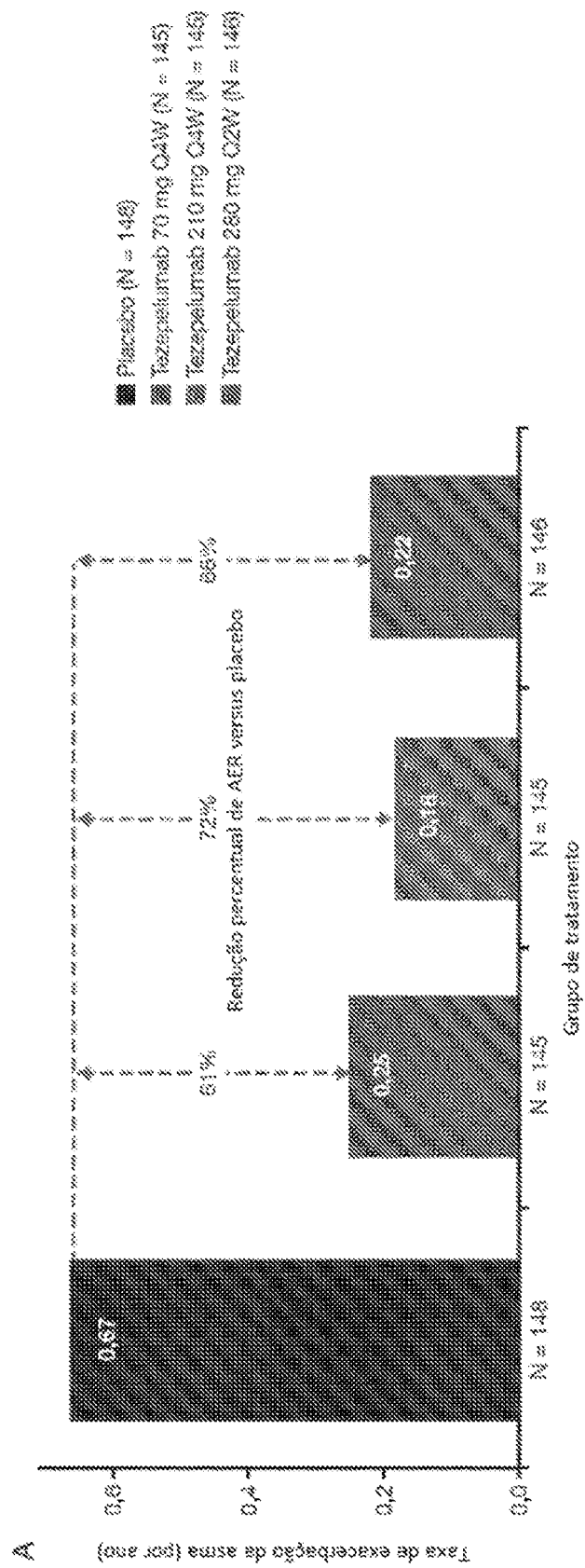


Figura 1B

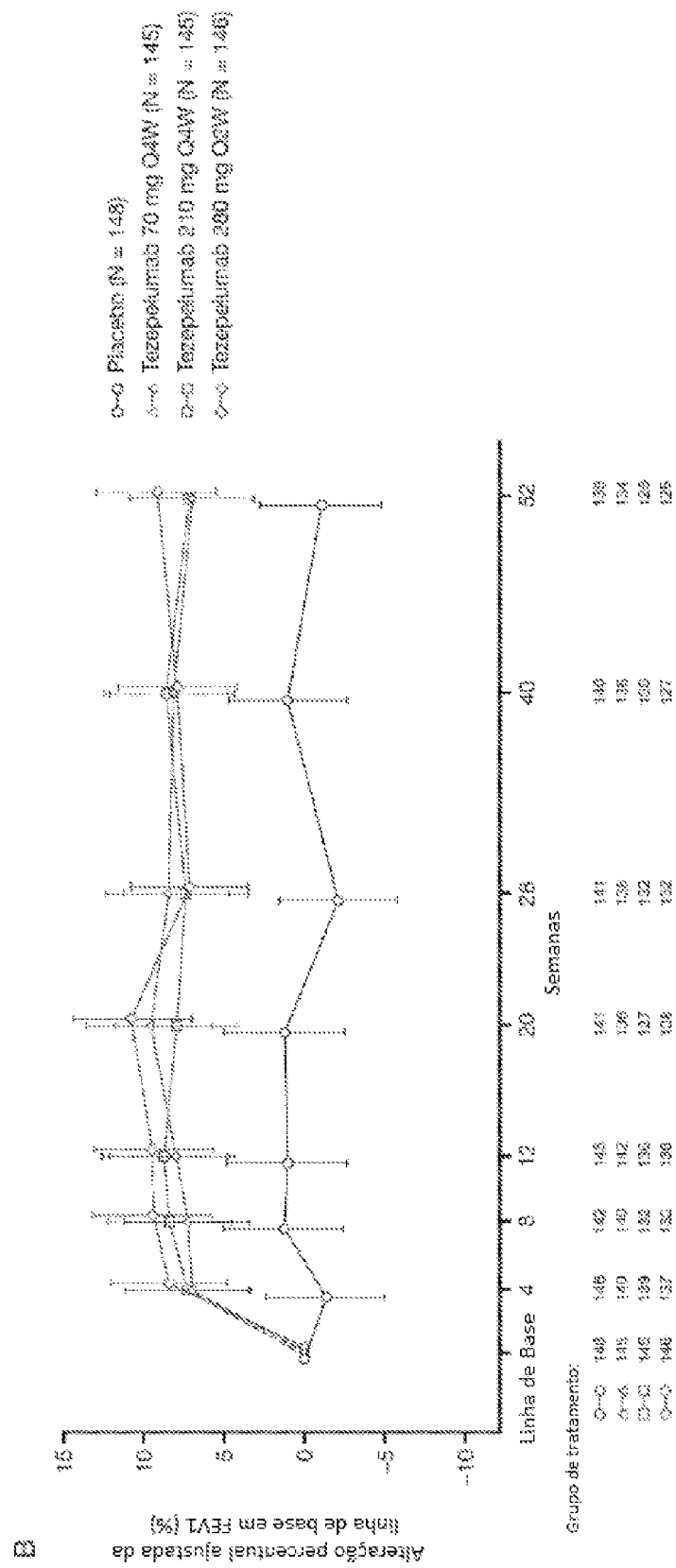


Figura 1C

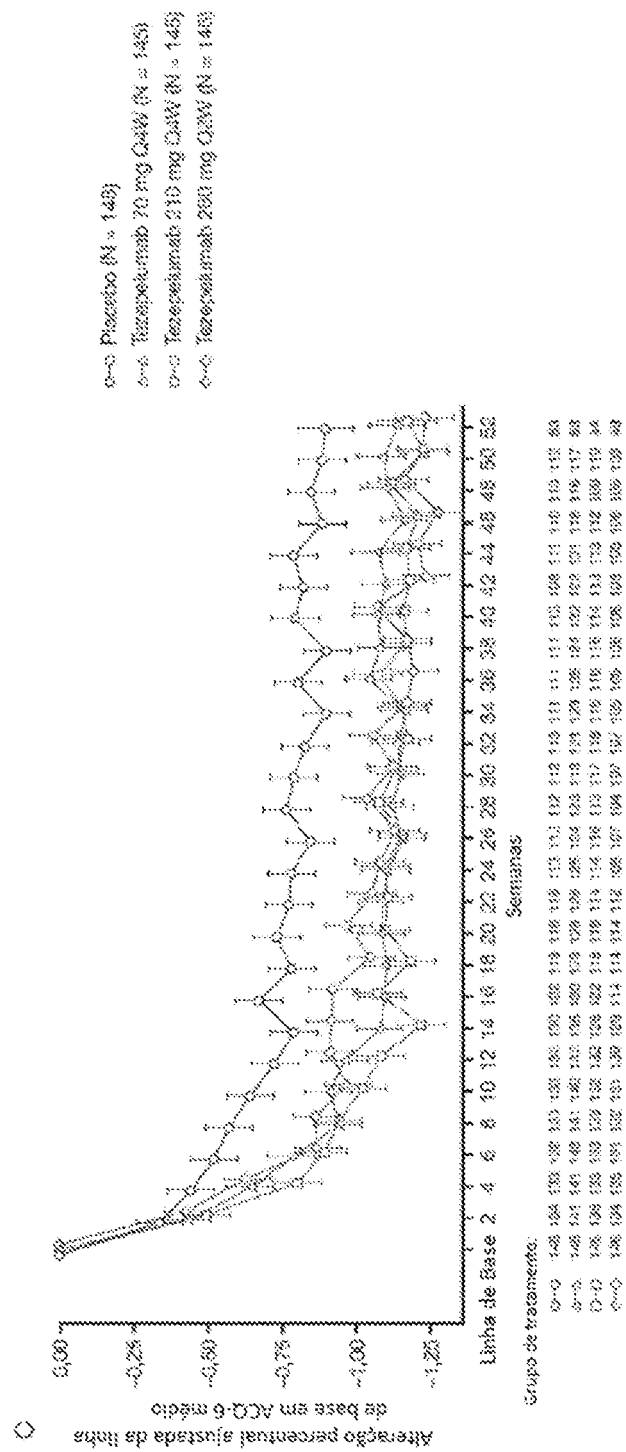
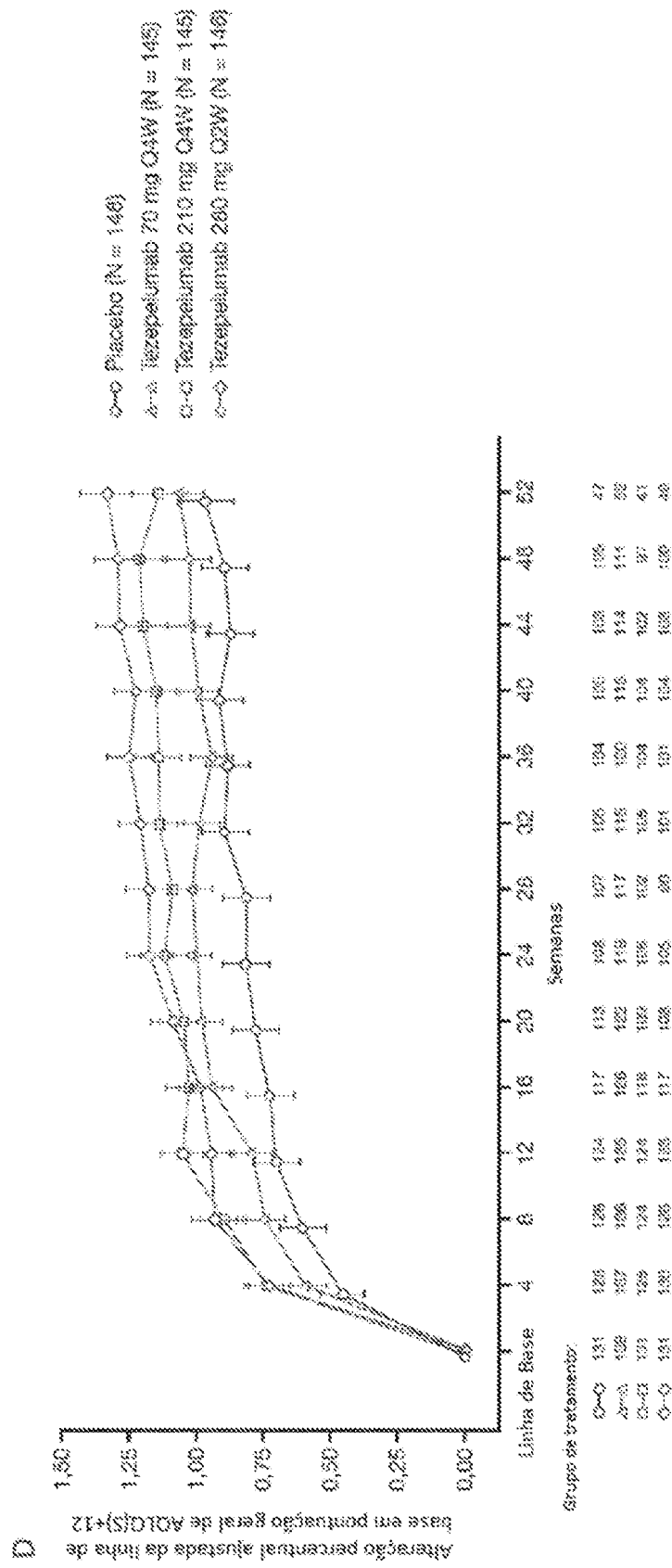


Figura 1D



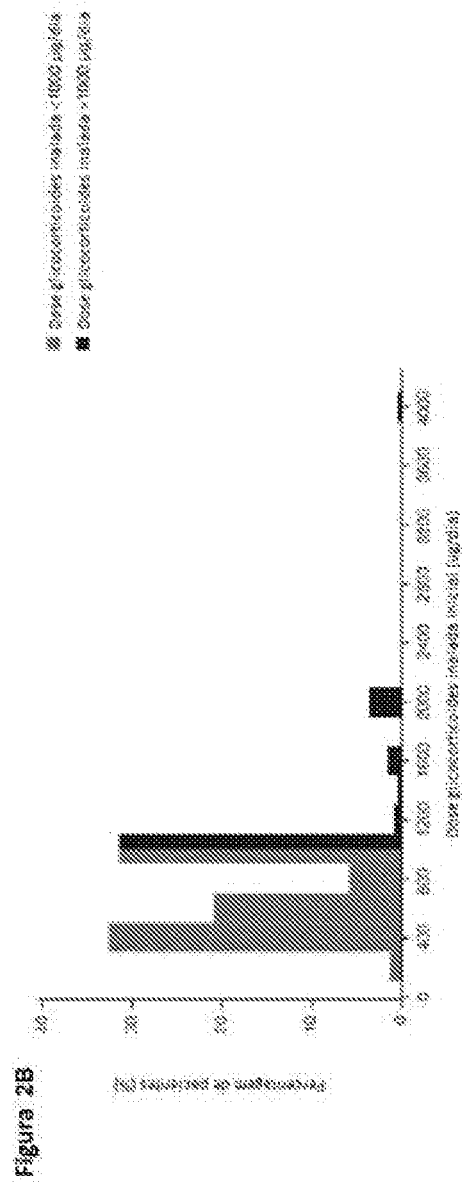
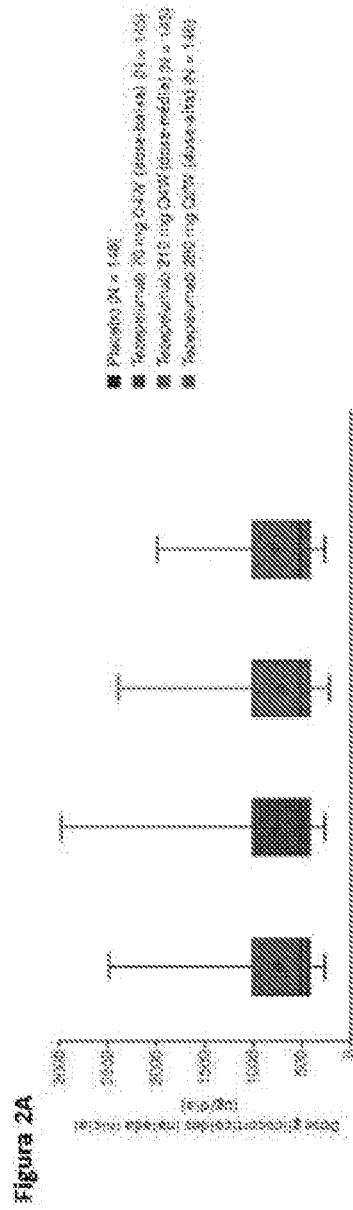






Figura 4A Alteração da linha de base nos eosinófilos do sangue periférico (célula/ $\mu$ ) ao longo do tempo na população com Intenção-de-Tratar.

Barra de erro representativas dos erros padrão. IgE, imunoglobulina E; Th2, Q2W, a cada 2 semanas; Q4W, a cada 4 semanas

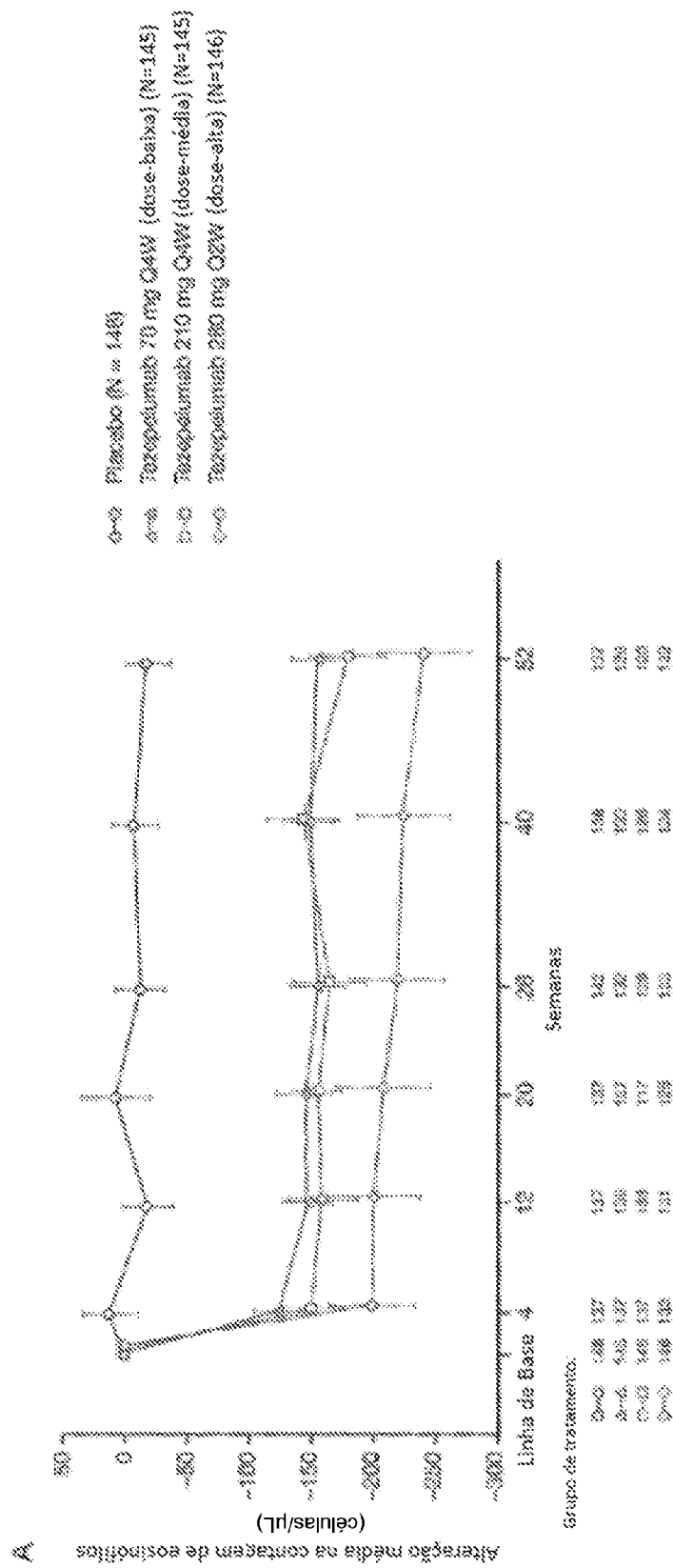


Figura 4B Alteração da linha de base em IgE total (UI/mL) ao longo do tempo na população com intenção-de-Tratar

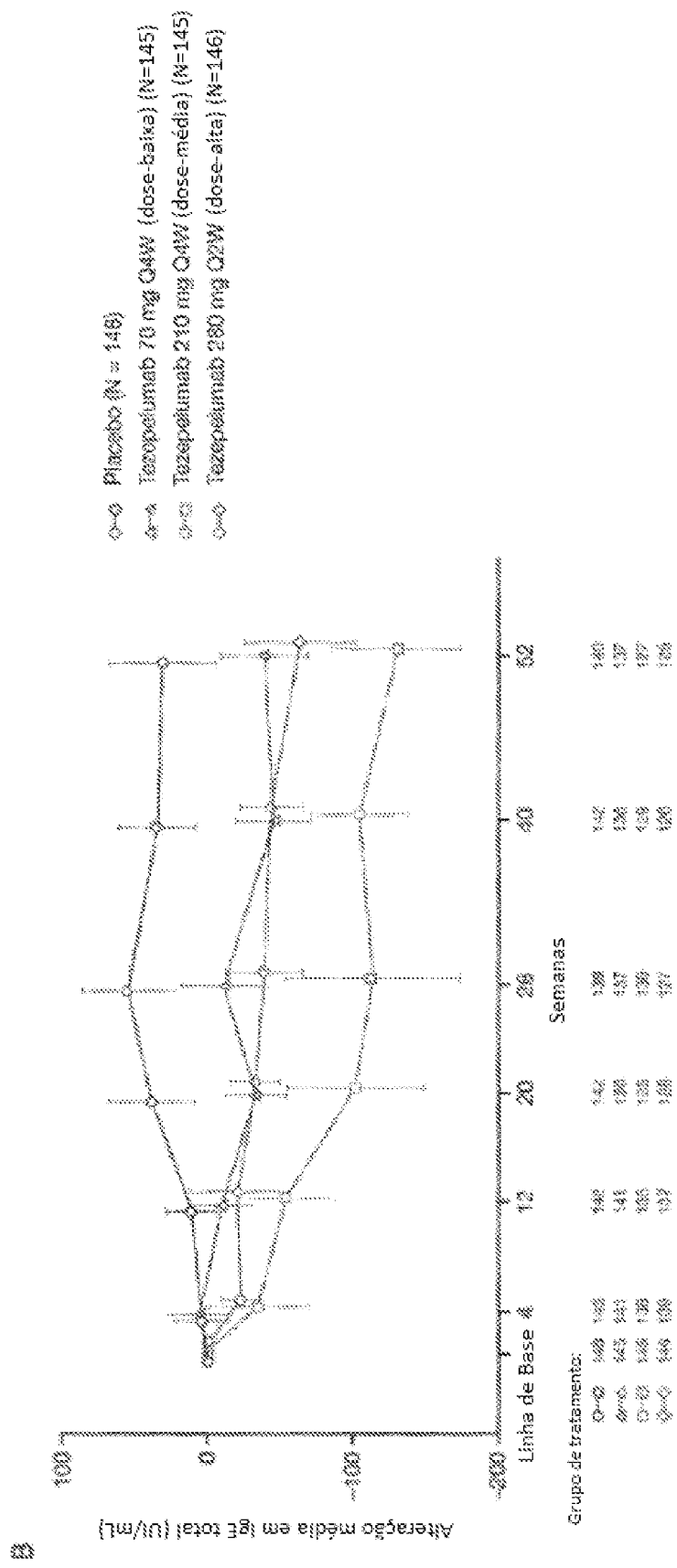
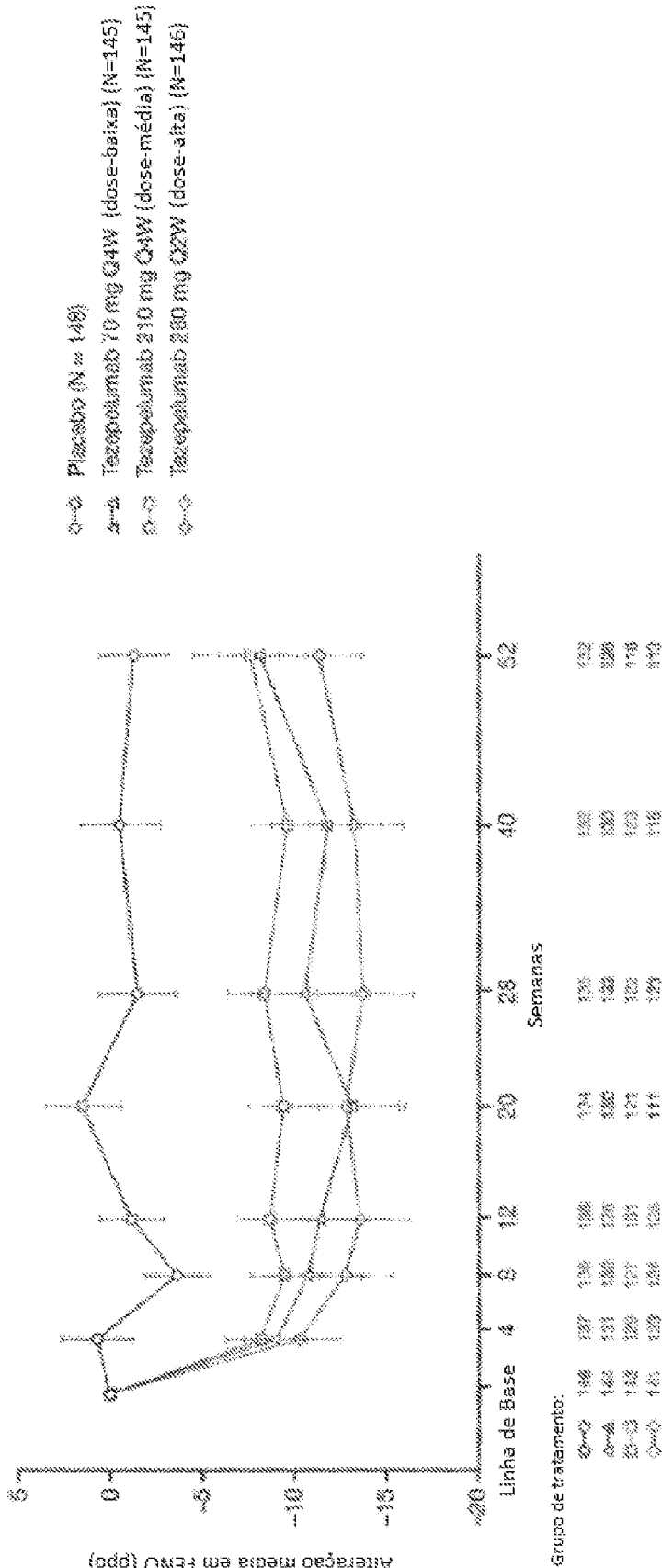


Figura 5. Alteração da linha de base na fração de óxido nítrico exalado (FENO)

Barras de IC indicam erros padrão. Os valores de FENO incluídos na análise representam médias de até 3 medidas com um mínimo de 10% de reprodutibilidade.<sup>1</sup> Se não houver pelo menos 2 valores com 10% de reprodutibilidade, a primeira medida é utilizada. IC, intervalo de confiança.



**Figura 6A.** Análise de subpopulação

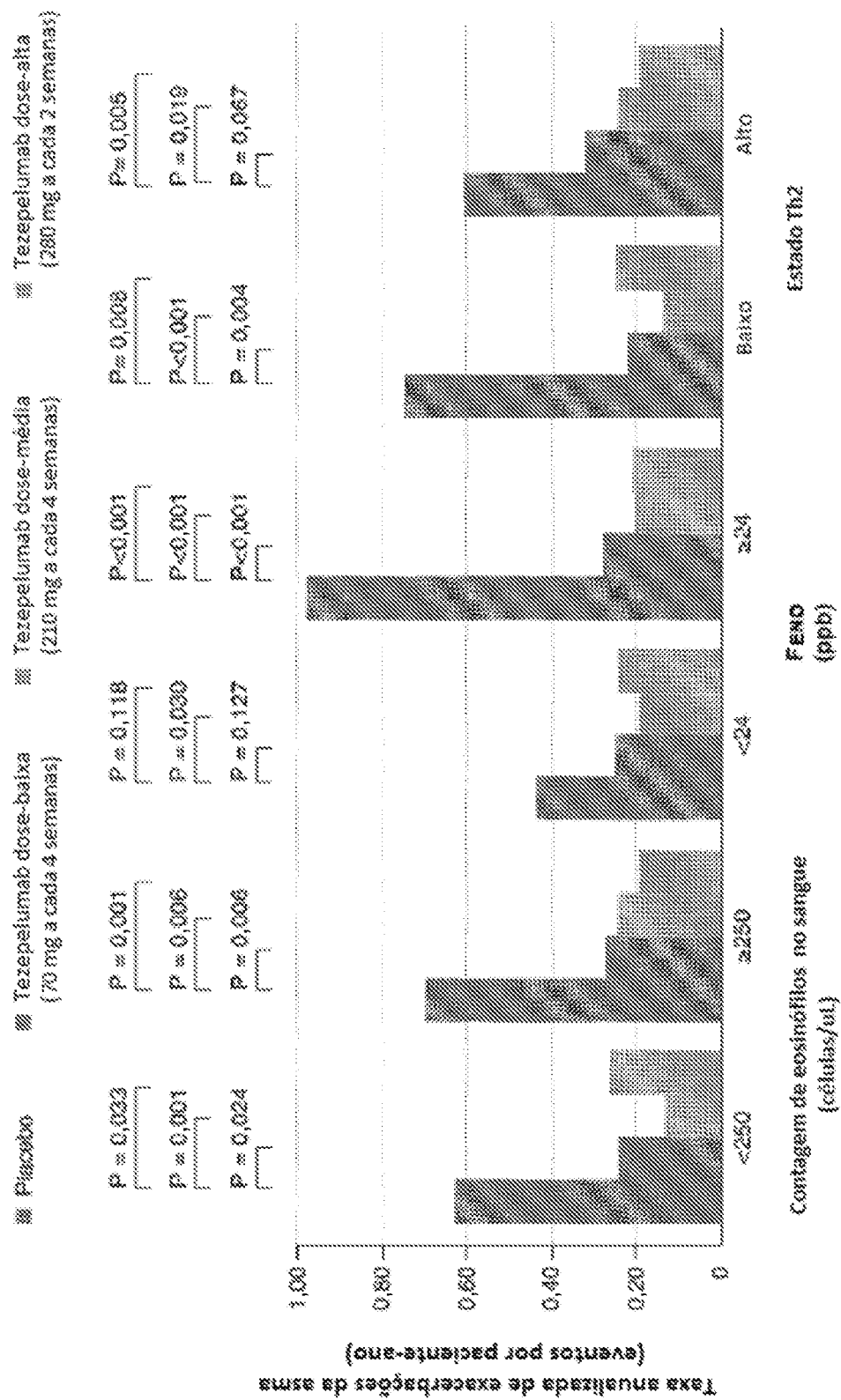


Figura 6B. Alteração FENO

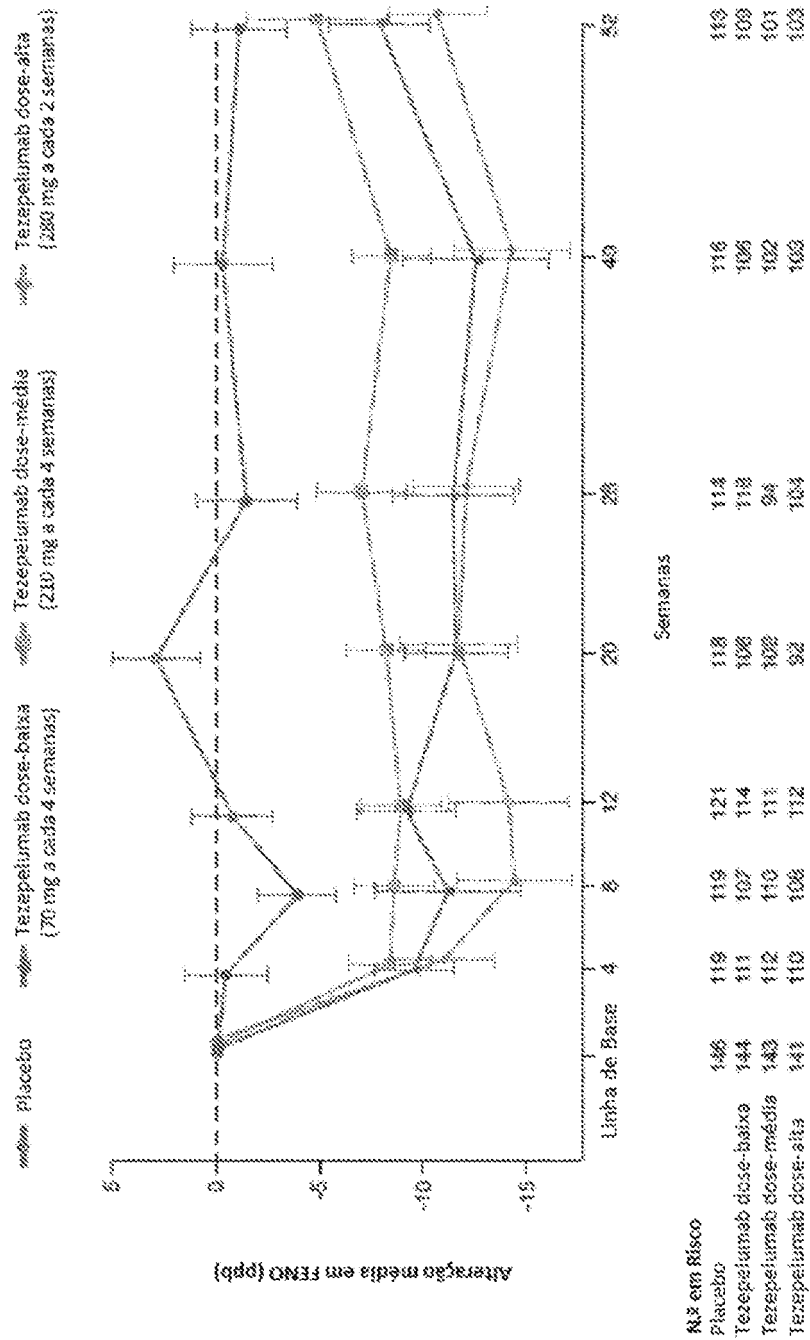


Figura 7

Tabela 14. Critérios de inclusão e exclusão

**Critérios de inclusão**

Idade entre 18 e 75 anos, incluíam-se no momento da visita 1 (semana -5).

Consentimento informado por escrito e qualquer autorização necessária localmente (por exemplo, *Trialite* *Assurance*, *Portability*, *and* *Accountability* Act (HIPAA)) nos EUA, Diretiva de Privacidade da União Europeia (UE) na UE) obtida do paciente/responsável legal antes de executar qualquer procedimento relacionado ao protocolo, incluindo análise de registro.

Índice de massa corporal entre 18-40 kg/m<sup>2</sup>, incluíam-se, e peso  $\geq 40$  kg na visita 1 (semana -5).

A não diagnosticada por médico documentado por pelo menos 12 meses antes da visita 1 (semana -5) e reversibilidade por ECG de TETV<sub>1</sub>  $\geq 12\%$  e  $\geq 200$  ms durante o rastreamento. O histórico documentado de reversibilidade do TETV<sub>1</sub> pós-ED no último 12 meses não ocorreu no âmbito da reversibilidade durante o rastreamento.

Para pacientes com 65 anos ou mais na visita 1 (semana -5), uma radiografia de tórax realizada durante o período de rastreamento ou uma radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax nos 12 meses anteriores à visita 1 (semana -5) que, de acordo com o investigador, é normal para um paciente saudável e não há doença respiratória alternativa significativa.

Os pacientes devem ter recebido um regime de controle de ritmo de uma prescrição por um médico com dose média mais LADA ou glicocorticóides inalados em altas doses mais LADA por pelo menos 6 meses antes da visita 1 (semana -5), e a dose de glicocorticóides inalados deve ser estável por pelo menos 12 dias antes da visita 1 (semana -5) e durante todo o período de rastreamento.

• Para serem classificados como glicocorticóides inalados em altas doses, os pacientes recebendo uma dose diária total de  $> 300$  µg de inalador de pó seco de fluticasona ou uma dose diária total de  $> 440$  µg de MDI de fluticasona ou equivalente.

• Para serem classificados como em doses médias de glicocorticóides inalados, os pacientes recebendo uma dose diária total (suma de todos os glicocorticóides inalados) de 150 a 300 µg de inalador de pó seco de fluticasona ou uma dose diária total de 220 a 440 µg de fluticasona MDI ou equivalente.

• Doses equivalentes de glicocorticóides inalados serão baseadas nas diretrizes da GINA (GINA, 2012).

Se nos medicamentos controladores da asma, além de glicocorticóides inalados mais LADA, a dose dos outros medicamentos controladores da asma (inibidores do receptor de leucotrienos, teofila, glicocorticóides inalados secundário, LABA, cromonas ou prescrição oral de manutenção ou equivalente, até um máximo de 10 mg diariamente ou 10 mg em dias alternados para o tratamento de manutenção de manutenção da asma) deve permanecer estável por pelo menos 15 dias antes da visita 1 (semana -5).

Os pacientes devem ter um valor de FEV<sub>1</sub> pré-ED mínimo de  $\geq 40\%$  e  $\geq 200$  ms, previsto em duas visitas de rastreamento. A primeira vez deve ser na visita 1 (semana -5) ou na visita 2 (semana -1), e a segunda vez deve ser na visita 3 (semana -1).

Os pacientes devem ter uma pressão em ACO-6  $\geq 1,5$  dias antes da visita de rastreamento. A primeira vez deve ser na visita 1 (semana -5). A segunda vez pode ser na semana -2 (início da quitação em casa).

## Figura 7 continuação

no dispositivo ePRO) ou na visita 1 (semana -1).

Na visita 4 (semana 0, dia 1), os pacientes deverão ter pelo menos um dos seguintes, nos sete dias anteriores, do dispositivo ePRO:

- Três dias com sintomas diurnos ou noturnos com pontuação  $\geq 1$  (ASMA), ou
- Se o dispositivo derido à semi-horário no uso de medicamentos de resgate, ou
- Se a duração de resgate diário  $> 2$  dias.

Os pacientes deverão ter um histórico documentado de pelo menos 2 eventos de exacerbação da asma OU de pelo menos 1 exacerbação grave da asma, resultando em hospitalização (internação no hospital por pelo menos 24 horas) nos 12 meses anteriores à visita 1 (semana -5). Para se qualificar como um evento de exacerbação da asma, a administração de uma "exalação" de glucocorticoides sistêmicos por pelo menos 3 dias consecutivos deve ter sido necessária para o tratamento da exacerbação da asma, ou a exacerbação da asma resultou em uma visita às urgências que levou a glucocorticoides sistêmicos por pelo menos três dias consecutivos, pelo menos 3 dias consecutivos ou hospitalização. Para pacientes que recebem glucocorticoides orais de manutenção, uma duplicação terapêutica da dose de manutenção estável existente por pelo menos três dias é qualificada.

Se um paciente não estiver apto para alérgenos, os pacientes deverão estar em uma dose e horário de manutenção por pelo menos dois meses antes da visita 1 (semana -5).

Os pacientes devem atender a todos os seguintes critérios na visita 4 (semana 0, dia 1) antes da randomização:

- Os pacientes devem demonstrar técnicas aceitáveis de inalação, medição de fluxo de pico e espirrometria durante o período de rastreamento-avaliação (da visita 2 à visita 4).
- Os pacientes devem demonstrar  $\geq 70\%$  de adesão ao glucocorticoide inalado / LABA inalado no acompanhamento da asma durante o período de rastreamento-avaliação (da visita 2 à visita 4) com base no ASMA.
- Os pacientes devem demonstrar  $\geq 80\%$  de conformidade com o uso necessário de dispositivo ePRO. A conformidade de 80% é definida como a conclusão do ASMA por oito manhãs e oito noites nos dez dias anteriores do período de rastreamento-avaliação.

As mulheres com potencial para engravidar que são randomizadas deverão tomar um contraceptivo não hormonal ao longo de todo o estudo contraceptivo e altamente eficaz a partir do momento em que o consentimento informado é obtido e devem continuar em uso até o final do estudo. As mulheres que não estão usando contraceptivo não hormonal ao longo do estudo devem ser informadas de que a interrupção da contracepção após esse ponto deve ser discutida com um médico responsável. A administração paralela, o método do ritmo e o método da retirada não são métodos contraceptivos aceitáveis.

• Mulheres com potencial para engravidar são definidas como aquelas que não são cirurgicamente estéreis (ou seja, laparotomia bilateral, histerectomia bilateral ou histerectomia completa) ou pré-menopausa (definida como 12 meses sem menstruação sem causa médica alternativa).

• Um período contraceptivo altamente eficaz é definido como aquele que resulta em uma baixa taxa de falhas (ou seja, menos de 1% ao ano) quando usado de forma consistente e correta. Métodos contraceptivos aceitáveis incluem: Preservativo masculino usado corretamente, dispositivo intra-uterino T de cobre, dispositivo intra-uterino liberador de levonorgestrel, implantes, anéis ou injetáveis de hormônios, comprimidos combinados, pílula contraceptiva e abstinência.

### Critérios de exclusão

Diagnóstico de disfunção das cordas vocais, síndrome da disfunção reativa das vias aéreas, superinfecção e ataques de pânico, ou outras condições da asma.

Um diagnóstico estabelecido de asma ocupacional.

Pacientes atuais ou pacientes com histórico de tabagismo  $\geq 10$  anos (Número de anos tempo (Número de anos tempo = número de cigarros por dia 20 x número de anos a fumar). Ex-fumantes com

Figura 7 continuação

These data were compared with systems for other work units.

As alterações relativas ao sistema de distribuição de energia elétrica, em particular, no âmbito da rede nacional, podem ser consideradas como sendo de natureza técnica, podendo ser avaliadas sob o aspecto da sua importância para o desenvolvimento do país. Por outro lado, a distribuição de energia elétrica, em particular, no âmbito da rede nacional, pode ser avaliada sob o aspecto da sua importância para o desenvolvimento do país. Por outro lado, a distribuição de energia elétrica, em particular, no âmbito da rede nacional, pode ser avaliada sob o aspecto da sua importância para o desenvolvimento do país.

[illegible][illegible]

La influencia de Europa ha sido asf, y cada vez mas, en el desarrollo tecnologico, economico y cultural de los paises latinoamericanos. Sin embargo, a pesar de que el mundo ha cambiado profundamente, el mundo latinoamericano ha sido el unico que no ha cambiado.

*Journal of Law, Economics, & Organization*, V16 N1

Percebam-se que diversos aspectos relacionados ao crescimento em sala de aula não eram tão evidentes para participar do estudo, dando que a terapia ocupacional tenha sido considerada pelo menos 12 meses antes da visita 1 (questões 4-5).

Percebam-se que diversas coisas dentro da avaliação são negligenciadas, dando que a terapia ocupacional tenha sido considerada pelo menos mais 2 meses antes da visita 1 (questões 4-5).

subjetiva impessoalizada, segundo as indicações dos autores, a fim de evitar a subjetividade no relato. A análise de conteúdo foi realizada de acordo com a metodologia proposta por Bardin (1977), durante o período de pesquisa empírica, ou seja, entre os meses de maio e junho de 2010.

as visitas à (seccao 2, dia 2).

behaved evidence to the effect that the QFT is good in general. The authors conclude that

Sua carreira de TS, como pediatra e psicóloga (27) começou há mais de 30 anos, desde que ingressou no ensino médio, época da primeira experiência com o trabalho. Desde então, ela não parou de trabalhar, sempre em áreas relacionadas à saúde, seja em hospitais, seja em consultórios, seja em escolas, seja em empresas. Atualmente, ela trabalha em uma escola particular, onde atua como psicóloga, além de ser professora de inglês e de espanhol. Ela também atua como psicóloga em um consultório particular, onde atende crianças e adolescentes com problemas de comportamento e de aprendizagem. Além disso, ela também atua como psicóloga em um hospital, onde atende pacientes com problemas de saúde mental.

Presença evidente de TC sobre as radiografias de tórax nos três meses anteriores à primeira dose do produto já mencionado.

La intente con un resultado satisfactorio de 1971-72. En consecuencia se efectuó

As condições de superfície presentes na bacia do E. uruguayensis são caracterizadas por uma transição de um substrato rochoso para um substrato de areia fina, com a presença de uma faixa de vegetação de *Scirpus* e *Eleocharis* no interior da bacia. A vegetação de *Scirpus* e *Eleocharis* é caracterizada por uma alta densidade de plantas, com uma cobertura de 100%.



Figura 7 continuação

<p>Uma série de testes de imunidade devem ser feitos o mais próximo da primeira visita em casa do paciente em casa de modo a estabelecer a existência de uma imunidade prévia à doença e a sua relação com a história da doença.</p> <p>História de sensibilidade a qualquer componente da formulação do produto sob investigação ou história de tratamento ou outra alergia que, na opinião do investigador ou consultor médico, contra-indique sua participação.</p>	<p>História de medicação a qualquer tempo biológica.</p> <p>História de exames do complexo imunológico documentada (reações de hipersensibilidade tipo II) e administração de anticorpos monoclonais.</p>	<p>História de quaisquer doenças prévias de natureza infecciosa crônica, incluindo a imunodeficiência adquirida, imunodeficiência e sua deficiência da produção de imunoglobulinas G.</p> <p>Exatidão sistemática de glicose no sangue, incluindo armazenamento dentro de 15 dias antes da visita 1 (semana -2) ou durante o período de estudo.</p>	<p>Uso de antibióticos de qualquer tipo (por exemplo, sulfonamidas) dentro de 15 dias antes da visita 1 (semana -2).</p> <p>Uso de medicação imunossupressora (por exemplo, metotrexato, ciclosporina, interferon alfa, ou qualquer terapia anti-inflamatória experimental) dentro de três meses antes da visita 1 (semana -3). É permitida a prednisona oral crônica ou equivalente até um máximo de 10 mg por dia ou 20 mg em dias alternados para o tratamento de manutenção da asma.</p>	<p>Realização de qualquer teste de pele a seguir dentro de 30 dias antes da visita 1 (semana -2).</p> <p>Imunoglobulina de produção humana.</p> <p>Realização de qualquer agente anti-inflamatório sob investigação dentro de 30 dias ou 3 semanas antes da visita 1 (semana -2), o que for maior.</p>	<p>Realização de qualquer teste de pele realizado sob condições controladas (incluindo controle) no experimental dentro de 4 semanas ou 3 meses antes da visita 1 (semana -3), o que for maior.</p> <p>Atividades físicas, lesões ou acamamento.</p>	<p>História de abuso recente de álcool ou drogas nos 12 meses anteriores à visita 1 (semana -2).</p> <p>Procedimentos cirúrgicos planejados que representem uma ameaça geral ao estado do paciente por &gt; 1 dia durante a condução do estudo.</p>	<p>Realização de qualquer teste de pele ou procedimentos descritos no protocolo até a semana 64.</p> <p>Exatidão sistemática de glicose no sangue.</p>	<p>Realização de qualquer teste de pele ou procedimentos descritos no protocolo até a semana 64.</p> <p>Exatidão sistemática de glicose no sangue.</p>	<p>Realização de qualquer teste de pele ou procedimentos descritos no protocolo até a semana 64.</p> <p>Exatidão sistemática de glicose no sangue.</p>
--	---	---	--	--	--	---	--	--	--

Figura 8

Figura 8 (Tabela 1B). Características demográficas e clínicas da linha de base na população com intenção-de-Tratar.

Demográficas	Placebo (N = 148)	Tezepelumab dose-baixa (70 mg Q4W) (N = 145)	Tezepelumab dose-média (210 mg Q4W) (N = 145)	Tezepelumab dose- alta (280 mg Q2W) (N = 146)	Tezepelumab Total (N = 436)
Idade (anos)	Média (DP) 32,2 (11,5)	30,6 (12,4)	32,6 (12,5)	30,1 (12,2)	31,1 (12,4)
Sexo masculino	n.º (%) 48 (32,4)	50 (34,5)	54 (37,2)	53 (36,3)	157 (36,0)
Raça	n.º (%)				
Asiático	6 (4,1)	3 (2,1)	5 (3,4)	5 (3,4)	13 (3,0)
Negra	6 (4,1)	4 (2,8)	3 (2,1)	8 (5,5)	15 (3,4)
Caucasiano	133 (89,9)	138 (95,2)	136 (93,8)	129 (88,4)	403 (92,4)
Outro	2 (1,4)	0	0	2 (1,4)	2 (0,5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Média (DP) 28,5 (5,5)	28,3 (5,1)	28,4 (4,9)	27,7 (5,0)	28,1 (5,0)
Ex-fumador	Sim/Não n 16/132	25/120	35/110	28/118	89/348
Características clínicas	Placebo (N = 148)	Tezepelumab dose-baixa (N = 145)	Tezepelumab dose-média (N = 145)	Tezepelumab dose-alta (N = 146)	Tezepelumab Total (N = 436)

Figura 8 continuação

Pre-BD FEV <sub>1</sub> (L)	Média (DP)	1,83 (0,59)	1,91 (0,66)	1,83 (0,58)	1,87 (0,60)	1,87 (0,61)
% FEV <sub>1</sub> prévio/reversibilidade	Média (DP)	60,4 (13,6) / 21,5 (18,9)	60,7 (13,5) / 23,7 (18,9)	59,2 (12,4) / 20,6 (18,6)	59,3 (11,8) / 23,1 (23,0)	59,7 (12,6) / 22,5 (20,3)
Média ACQ-6	Média (DP)	2,66 (0,67)	2,76 (0,80)	2,71 (0,81)	2,63 (0,75)	2,70 (0,78)
ACQ(S)+12 <sup>+</sup> geral	Média (DP)	4,06 (0,86)	4,14 (0,94)	4,19 (0,90)	4,09 (0,90)	4,14 (0,91)
Pontuação de sintomas de asma	Média (DP)	1,72 (0,58)	1,70 (0,63)	1,76 (0,57)	1,68 (0,61)	1,72 (0,60)
Nível de dose de zilecarticóide inalado	(%) Médio (%) Alto	73 (49,3) / 75 (50,7)	71 (49,0) / 74 (51,0)	70 (48,3) / 73 (51,7)	72 (49,3) / 74 (50,7)	213 (48,9) / 223 (51,1)
FEIA IgE	(%) Positivo / (%) Negativo	83 (61,5) / 52 (38,5)	71 (53,0) / 63 (47,0)	80 (60,2) / 53 (39,8)	74 (55,2) / 60 (44,8)	225 (56,1) / 176 (43,9)
Contagem de eosinófilos (células/ $\mu$ L)	Média (DP) Mediana (interquartil) ≥250, n.º (%) <250, n.º (%)	366 (323) 270,0 (0, 1870) 86 (58,1) 62 (41,9)	345 (284) 270,0 (10, 1600) 85 (58,6) 60 (41,4)	359 (347) 275,0 (0, 3180) 83 (57,2) 62 (42,8)	378 (423) 255,0 (0, 3990) 85 (58,2) 61 (41,8)	361 (356) 270,0 (0, 3990) 253 (58,0) 183 (42,0)
IgE sérica total	Média (SD)	447 (1232)	314 (870)	464 (1366)	344 (579)	374 (992)

Figura 8 continuação

(IU/mL)	Mediana (min,max)	109,3 (2, 7423)	135,4 (2, 11430)	138,1 (2, 3814)	126,8 (2, 11430)
Estado Th2 <sup>a</sup>					
Baixo, n° (%)	71 (48,3)	81 (56,3)	76 (53,1)	78 (53,8)	235 (34,4)
Alto, n° (%)	76 (51,7)	63 (43,8)	67 (46,9)	67 (46,2)	197 (45,6)
FENO (ppb)	(n) Média (DP)	(146) 36,3 (38,9)	(144) 34,5 (46,9)	(143) 30,4 (29,4)	(141) 32,6 (33,9)
	Mediana (min,max)	21,5 (3,5, 276,3)	22,0 (2,5, 349,0)	20,5 (4,0, 152,5)	19,7 (2,0, 217,5)
	<24 ppb, n° (%)	80 (54,8)	77 (53,5)	83 (58,0)	79 (56,0)
	≥24 ppb, n° (%)	66 (45,2)	67 (46,5)	60 (42,0)	62 (44,0)
N° de exacerbações da asma nos últimos 12 meses					
1 ou 2 (%)	120 (81,1) 28 (18,9)	116 (80,0) 29 (20,0)	113 (77,9) 32 (22,1)	126 (86,3) 20 (13,7)	355 (81,4) 81 (18,6)

<sup>a</sup> Pontuação ACQ-6 média ≤0,75 = bem-controlado; >0,75 e <1,5 = parcialmente controlado; ≥1,5 = não controlado.

<sup>b</sup> Pontuação AQLQ(S) média: 7 = sem comprometimento; 1 = comprometimento grave.

<sup>c</sup> A pontuação dos sintomas da asma varia de zero (nenhum sintoma) a 4 (pior sintoma possível) e inclui a gravidade diurna, a frequência diurna e a gravidade noturna.

<sup>d</sup> Th2-elevada: IgE> 100 UI/mL e contagem de eosinófilos no sangue ≥140 células/μL.

<sup>e</sup> Um ponto de corte clinicamente significativo de 24 ppb foi usado para a análise de subpopulação FENo.<sup>2,3</sup>

ACQ, Questionário de Controle de Asma; AQLQ(S)-12, questionário de qualidade de vida em asma; BD, broncodilatador; BMC, índice de massa corporal; FENO, óxido nítrico exalado fracionado; FEIA, imunossensaio fluorescente; FEV<sub>1</sub>, volume expiratório forçado em 1 segundo; IgE, imunoglobulina E; Th2, T auxiliar 2; Q4W, a cada 4 semanas; Q2W, a cada 2 semanas; DP, desvio padrão.

Figura 9

Figura 9 (Tabela 2) - Redução da taxa de exacerbação da asma anualizada e a alteração a partir da linha de base em FEV <sub>1</sub> , ACQ e AQLQ nas subpopulações de eosinófilos <250 células/ $\mu$ L e $\geq$ 250 células/ $\mu$ L.				
	Placebo (N = 148)	Tezepeumab dose- baixa (70 mg Q4W) (N = 145)	Tezepeumab dose-média (210 mg Q4W) (N = 145)	Tezepeumab dose-alta (280 mg Q2W) (N = 146)
$\geq$ 250 Eosinófilos por $\mu$ L				
n	86	85	83	85
AER anualizada (IC 95%)	0,70 (0,54, 0,91)	0,27 (0,17, 0,41)	0,24 (0,14, 0,38)	0,19 (0,11, 0,31)
Redução vs placebo (IC 95%)	-	62% (24%, 81%)	65% (26%, 84%)	73% (41%, 88%)
Valor-P*	-	0,006	0,006	0,001
<250 Eosinófilos por $\mu$ L				
n	84	82	72	72
Média LS da percentagem de alteração a partir da linha de base na semana 52 em FEV <sub>1</sub> pre-BD (L)	0,67	10,88	10,27	14,57
Diferença vs placebo (IC 95%) Valor-P*	-	10,21 (2,74, 17,69) 0,003	9,60 (1,91, 17,29) 0,0015	13,91 (6,23, 21,53) <0,001
Média LS da alteração change a partir da linha de base na semana 52 em FE V <sub>1</sub> pre-BD (L)	-0,03	0,12	0,10	0,17
Diferença vs placebo (IC 95%) Valor-P*	-	0,13 (0,03, 0,27) 0,017	0,13 (0,01, 0,26) 0,041	0,20 (0,07, 0,32) 0,002
n	68	70	60	56
Média LS da alteração ACQ-6 a partir da linha de base na semana 50	-0,86	-1,07	-1,29	-1,13
Diferença vs placebo (IC 95%) Valor-P*	-	-0,22 (-0,51, 0,08) 0,152	-0,43 (-0,74, -0,13) 0,005	-0,29 (-0,59, 0,01) 0,062

Figura 9 continuação

n	62	69	54	55
Média LS da alteração AQLQ(S)-12 a partir da linha de base na semana 48'	0,87	1,04	1,23	1,18
Diferença vs placebo (IC 95%) Valor-P'	-	0,17 (-0,16, 0,49) 0,312	0,63 (0,02, 0,70) 0,036	0,31 (-0,03, 0,64) 0,071
<350 Eosinófilos por µl				
n	62	60	62	61
AER anualizada (IC 95%)	0,65 (0,45, 0,87)	0,24 (0,13, 0,41)	0,13 (0,06, 0,26)	0,26 (0,14, 0,43)
Redução vs placebo (IC 95%)	-	59% (11%, 81%)	79% (46%, 91%)	36% (7%, 80%)
Valor-P'	-	0,024	0,001	0,035
n	57	55	56	55
Média LS da percentagem de alteração a partir da linha de base na semana 52 em Pre-BD FEV <sub>1</sub> (L)	-3,20	1,04	2,94	2,09
Diferença vs placebo (IC 95%) Valor-P'	-	4,25 (-4,71, 13,21) 0,351	6,14 (-2,69, 14,97) 0,172	5,30 (-3,64, 14,24) 0,244
Média LS da alteração a partir da linha de base na semana 52 em Pre-BD FEV <sub>1</sub> (L)	-0,08	-0,02	0,01	0,02
Diferença vs placebo (IC 95%) Valor-P'	-	0,06 (-0,09, 0,20) 0,464	0,08 (-0,06, 0,23) 0,268	0,09 (-0,06, 0,24) 0,231
n	44	47	50	47
Média LS da alteração de ACQ-6 a partir da linha de base na semana 50'	-0,91	-1,09	-1,16	-1,29
Diferença vs placebo (IC 95%) Valor-P'	-	-0,18 (-0,52, 0,15) 0,284	-0,25 (-0,58, 0,09) 0,147	-0,38 (-0,72, -0,04) 0,028
n	43	42	43	43
Média LS da alteração AQLQ(S)-12 a partir da linha de base na semana 48'	0,92	1,00	1,18	1,43

Figura 9 continuação

Diferença vs placebo (IC 95%) Valor P	-	0,07 (-0,26, 0,41) 0,667	0,26 (-0,08, 0,60) 0,131	0,51 (0,17, 0,83) 0,003
---------------------------------------	---	--------------------------	--------------------------	-------------------------

\*Os valores P são nominais e sem ajuste de multiplicidade.

†Uma proporção substancialmente mais baixa de pacientes completou o eDiary na semana 52 do que nas semanas 48 e 50 devido a uma falha de programação no eDiary que impedia que os pacientes completassem todos os questionários na semana 52.

FEV<sub>1</sub>: aumento no valor indica melhoria. MCID: 100 mL a 200 mL.

ACQ-6: intervalo: 0-6. Diminuição no valor indica melhoria. MCID: 0,5.

AQLQ: intervalo: 1-7. Aumento do valor indica melhoria. MCID: 0,5.

AER, taxa de exacerbação da asma; ACQ, Questionário de Controle de Asma; AQLQ(S)+12, questionário de qualidade de vida em asma; BD, broncodilatador; IC, intervalo de confiança; FEV<sub>1</sub>, volume expiratório forçado em 1 segundo; média LS, média de mínimos quadrados; Q4W, a cada 4 semanas; Q2W, a cada 2 semanas.

Figura 10

Figura 10 (Tabela 3) Alteração a partir da linha de base em ACQ-6 (semana 50) e AQLQ(S)+12 (semana 48) na população com Intenção-de-Tratar.				
	Placebo (N = 148)	tezepelumab dose-baixa (70 mg Q4W) (N = 145)	Tezepelumab dose-média (210 mg Q4W) (N = 145)	Tezepelumab dose-alta (280 mg Q2W) (N = 146)
n	112	117	110	103
Média LS da alteração de ACQ-6 a partir da linha de base na semana 50	-0,38	-1,08	-1,23	-1,21
Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-0,20 (-0,42, 0,02)	-0,34 (-0,57, -0,12)	-0,33 (-0,56, -0,10)
Valor P*	-	0,077	0,003	0,004
n	105	111	97	100
Média LS da alteração de AQLQ(S)+12 a partir da linha de base na semana 48	0,89	1,02	1,21	1,29
Diferença vs placebo (IC 95%)	-	0,13 (-0,10, 0,37)	0,32 (0,08, 0,56)	0,40 (0,16, 0,64)
Valor P*	-	0,268	0,009	0,001



Figura 11

Figura 11 (Tabela 4) – Redução da taxa anualizada de exacerbação da asma e alteração a partir da linha de base em FEV <sub>1</sub> (semana 52), ACQ-6 (semana 50) e AQLQ(S)+12 (semana 48) nas subpopulações de pacientes: estado Th2, peritostina sérica.									
		Placebo (N = 148)		Tezepelumab dose-baixa (70 mg Q4W) (N = 145)		Tezepelumab dose- média (210 mg Q4W) (N = 145)		Tezepelumab dose-alta (280 mg Q2W) (N = 146)	
Estado Th2 (Alto = IgE > 100 UI/mL e contagem de eosinófilos ≥ 140 células/μL; Baixo = IgE ≤ 100 UI/mL e contagem de eosinófilos <140 células/μL);									
AER anualizada	n	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo
AER (IC 95%)		76 0,61 (0,45, 0,81)	71 0,75 (0,56, 0,98)	63 0,32 (0,20, 0,50)	81 0,22 (0,13, 0,35)	67 0,24 (0,13, 0,40)	76 0,14 (0,07, 0,26)	67 0,19 (0,10, 0,34)	78 0,25 (0,15, 0,39)
Redução AER vs placebo (IC 95%)		-	-	51% (-5%, 78%)	68% (29%, 83%)	63% (15%, 83%)	82% (58%, 92%)	71% (31%, 87%)	63% (22%, 82%)
Valor P		-	-	0,067	0,004	0,019	<0,001	0,003	0,003
n		74	66	60	76	59	67	58	66

Figura 11 continuação

Percentagem de alteração de Pre-BD FEV <sub>1</sub> (L) a partir da linha de base (semana 52)	Média LS	1,83	-2,04	8,79	7,52	9,53	6,61	16,23	6,44
	Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	6,93 (-1,96, 15,83)	9,56 (2,03, 17,07)	7,70 (-1,11, 16,50)	8,66 (0,97, 16,34)	14,40 (5,54, 23,23)	8,48 (0,80, 16,17)
	Valor p*	-	-	0,126	0,013	0,087	0,027	0,002	0,031
	Média LS	-0,03	-0,03	0,04	0,12	0,04	0,09	0,18	0,08
Alteração de Pre-BD FEV <sub>1</sub> (L) a partir da linha de base (semana 52)	Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	0,09 (-0,06, 0,23)	0,15 (0,03, 0,27)	0,09 (-0,03, 0,24)	0,13 (0,00, 0,25)	0,23 (0,09, 0,38)	0,11 (-0,01, 0,24)
	Valor p*	-	-	0,291	0,018	0,207	0,039	0,002	0,076
	n	64	47	54	62	52	56	46	56
	Média LS	-1,00	-0,69	-1,06	-1,08	-1,29	-1,13	-1,20	-1,18
ACQ-6 (semana 50)	Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	-0,06 (-0,37, 0,26)	-0,38 (-0,70, -0,06)	-0,30 (-0,61, -0,02)	-0,43 (-0,76, -0,11)	-0,20 (-0,52, 0,12)	-0,49 (-0,81, -0,16)
	Valor p*	-	-	0,725	0,019	0,065	0,009	0,224	0,003
	n	60	44	52	58	45	51	45	54
	Média LS	-	-	-	-	-	-	-	-
AQLQ(S)+12 (semana 52)	Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	-	-	-	-	-	-
	Valor p*	-	-	-	-	-	-	-	-
	n	-	-	-	-	-	-	-	-
	Média LS	-	-	-	-	-	-	-	-

Figura 11 continuação

48)	Média LS	1,08	0,61	1,17	0,89	1,18	1,19	1,19	1,33
	Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	0,08 (-0,26, 0,42)	0,28 (-0,06, 0,61)	0,09 (-0,25, 0,44)	0,58 (0,23, 0,92)	0,10 (-0,24, 0,45)	0,72 (0,38, 1,07)
	Valor P*	-	-	0,632	0,104	0,595	0,001	0,556	<0,001
Periostina sérica (Alto => Mediana, Baixo =< Mediana)									
AER anualizada	n	72	76	65	79	79	65	74	69
	AER	0,75	0,60	0,28	0,25	0,18	0,22	0,20	0,25
	(IC 95%)	(0,56, 0,98)	(0,43, 0,80)	(0,16, 0,44)	(0,15, 0,39)	(0,09, 0,30)	(0,11, 0,37)	(0,11, 0,33)	(0,14, 0,41)
	Redução AER vs placebo (IC 95%)	-	-	68% (29%, 85%)	53% (9%, 78%)	78% (53%, 90%)	60% (2%, 84%)	73% (43%, 88%)	56% (3%, 80%)
	Valor P*	-	-	0,005	0,027	<0,001	0,045	<0,001	0,041
Porcentagem de alteração de Pre-BD FEV <sub>1</sub> (L) a partir da linha de base (semana 52)	n	70	71	63	73	71	56	67	55
	Média LS	-0,46	1,40	11,69	6,82	14,03	2,48	14,34	6,33
	Diferença vs placebo	-	-	12,15	5,42	14,49	1,09	14,80	4,93

Figura 11 continuação

(IC 95%)										
(2,84, 21,46) (-1,10, 11,93) (5,58, 23,40) (-5,83, 8,00) (5,78, 23,82) (-1,91, 11,77)										
Alteração de Pre-BD FEV <sub>1</sub> (L) a partir da linha de base (semana 52)	Valor P*	-	-	0,011	0,103	0,002	0,738	0,001	0,157	0,137
	Média LS	-0,01	-0,03	0,15	0,06	0,17	-0,01	0,19	0,08	0,08
	Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	0,16 (0,02, 0,30)	0,09 (-0,03, 0,22)	0,18 (0,05, 0,32)	0,02 (-0,11, 0,15)	0,20 (0,06, 0,34)	0,10 (-0,23, 0,23)	0,10 (-0,23, 0,23)
ACQ-6 (semana 50)	Valor P*	-	-	0,029	0,128	0,008	0,735	0,005	0,108	0,108
	n	60	52	56	60	58	51	55	46	46
	Média LS	-0,86	-0,87	-1,01	-1,13	-1,46	-0,94	-1,18	-1,26	-1,26
Diferença vs placebo (IC 95%)		-	-	-0,12 (-0,44, 0,21)	-0,25 (-0,56, 0,05)	-0,37 (-0,89, -0,26)	-0,06 (-0,38, 0,26)	-0,29 (-0,61, -0,03)	-0,39 (-0,71, -0,06)	-0,39 (-0,71, -0,06)
	Valor P*	-	-	0,475	0,101	<0,001	0,694	0,076	0,019	0,019
AQLQ(S)+12 (semana 48)	n	59	46	53	57	47	49	55	43	43
	Média LS	0,99	0,90	1,01	1,01	1,40	0,99	1,29	1,28	1,28
	Diferença vs placebo	-	-	0,13	0,10	0,52	0,09	0,40	0,38	0,38

Figura 11 continuação

QC 95%	(-0,22, 0,48)	(-0,22, 0,43)	(0,17, 0,86)	(-0,25, 0,42)	(0,06, 0,74)	(-0,04, 0,72)
Valor p'	-	-	0,470	0,524	0,804	0,621
					0,020	0,028



Figura 12 continuação

a partir da linha de base (semana 52)									
Média LS	-1,55	1,93	8,51	7,99	12,09	6,47	11,18	10,51	
Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	10,06 (0,72, 19,40)	6,06 (-1,08,13,21)	15,64 (3,95, 23,33)	4,55 (-2,55,11,64)	12,73 (3,09, 22,37)	8,59 (1,37, 15,80)	
Valor P*	-	-	0,055	0,096	0,006	0,208	0,010	0,020	
Alteração de Pre-BD									
FEV <sub>1</sub> (L)									
a partir da linha de base (semana 52)									
Média LS	-0,05	0,05	0,10	0,13	0,15	0,09	0,14	0,17	
Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	0,15 (0,00, 0,31)	0,08 (-0,03, 0,20)	0,21 (0,05, 0,37)	0,04 (-0,07, 0,16)	0,20 (0,04, 0,36)	0,12 (-0,00, 0,23)	
Valor P*	-	-	0,050	0,164	0,011	0,449	0,015	0,046	
ACQ-6 (semana 50)									
n	50	62	52	64	48	60	40	60	
Média LS	-0,83	-0,89	-1,18	-1,03	-1,50	-0,99	-1,27	-1,15	
Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	-0,35 (-0,69,-0,01)	-0,14 (-0,43, 0,15)	-0,67 (-1,02,-0,32)	-0,10 (-0,39, 0,19)	-0,44 (-0,79,-0,08)	-0,26 (-0,55, 0,04)	
Valor P*	-	-	0,046	0,348	<0,001	0,507	0,016	0,086	
AQLQ(S)+12 (semana	49	56	49	62	44	51	39	58	
n									

Figura 12 continuação

48)	Média LS	0,83	0,86	1,08	0,99	1,48	0,97	1,21	1,32
	Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	0,24 (-0,15, 0,60)	0,04 (-0,27, 0,35)	0,63 (0,27, 1,03)	0,02 (-0,30, 0,33)	0,39 (0,01, 0,77)	0,38 (0,07, 0,69)
	Valor P*	-	-	0,104	0,003	<0,001	0,911	0,047	0,017
<b>Estado alérgico (alérgico/não alérgico)</b>									
		<b>Alérgico</b>	<b>Não alérgico</b>	<b>Alérgico</b>	<b>Não alérgico</b>	<b>Alérgico</b>	<b>Não alérgico</b>	<b>Alérgico</b>	<b>Não alérgico</b>
<b>AER anualizada</b>	n	83	52	71	63	90	51	74	60
	AER	0,73	0,62	0,24	0,21	0,13	0,24	0,22	0,21
	(IC 95%)	(0,55, 0,94)	(0,43, 0,85)	(0,14, 0,35)	(0,11, 0,37)	(0,06, 0,23)	(0,13, 0,42)	(0,12, 0,36)	(0,11, 0,37)
	Redução AER vs placebo (IC 95%)	-	-	66% (23%, 83%)	67% (29%, 84%)	82% (58%, 93%)	57% (3%, 81%)	66% (28%, 83%)	64% (17%, 84%)
	Valor P*	-	-	0,002	0,004	<0,001	0,043	0,007	0,017
<b>Porcentagem de alteração de Pre-BD FEV<sub>1</sub> (L) a partir da linha de base</b>		<b>Alérgico</b>	<b>Não alérgico</b>	<b>Alérgico</b>	<b>Não alérgico</b>	<b>Alérgico</b>	<b>Não alérgico</b>	<b>Alérgico</b>	<b>Não alérgico</b>
	n	78	50	68	39	73	44	60	34
	Média LS	-0,52	-3,36	11,61	3,00	8,33	8,15	6,52	8,53



Figura 12 continuação

(semana 52)									
Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	12,13 (4,07, 20,18)	6,38 (-2,49,15,25)	8,87 (0,99, 16,75)	11,54 (2,20, 20,87)	7,04 (-1,04,15,11)	11,93 (2,86, 21,00)	
Valor P*	-	-	0,003	0,157	0,028	0,016	0,087	0,010	
Média LS	-0,04	-0,04	0,14	0,06	0,08	0,13	0,07	0,17	
Alteração de Pre-BD FEV <sub>1</sub> (L) a partir da linha de base (semana 52)									
Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	0,18 (0,05, 0,31)	0,09 (-0,06, 0,25)	0,12 (-0,01, 0,25)	0,17 (0,01, 0,33)	0,11 (-0,03, 0,24)	0,20 (0,05, 0,36)	
Valor P*	-	-	0,008	0,230	0,071	0,040	0,110	0,011	
ACQ-6 (semana 50)*									
n	66	39	60	50	62	40	50	43	
Média LS	-0,99	-0,76	-1,18	-0,96	-1,24	-1,18	-1,31	-1,25	
Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	-0,19 (-0,49, 0,12)	-0,21 (-0,56, 0,15)	-0,25 (-0,54, 0,05)	-0,42 (-0,80, -0,05)	-0,32 (-0,63, -0,01)	-0,49 (-0,85, -0,12)	
Valor P*	-	-	0,227	0,253	0,106	0,027	0,041	0,009	
AQLQ(S)-12 (semana 48)									
n	63	35	57	47	57	34	49	43	
Média LS	1,05	0,53	1,15	0,88	1,18	1,20	1,20	1,44	

Figura 12 continuação

Diferença vs placebo (IC 95%)		-	-	0,09 (-0,22, 0,41)	0,35 (-0,04, 0,73)	0,13 (-0,19, 0,44)	0,66 (0,25, 1,08)	0,15 (-0,17, 0,47)	0,91 (0,51, 1,30)
Valor P*		-	-	0,555	0,078	0,427	0,002	0,367	<0,001
Atual reversibilidade post-BD (Sim [ $\geq 12\%$ e $\geq 200$ mL] ou Não [ $< 12\%$ e $< 200$ mL])									
AER atualizada	n	135	13	129	16	121	24	134	12
	AER	0,56	1,85	0,25	0,38	0,16	0,37	0,20	0,44
	(IC 95%)	(0,44, 0,70)	(1,18, 2,75)	(0,17, 0,35)	(0,14, 0,83)	(0,09, 0,25)	(0,16, 0,73)	(0,13, 0,29)	(0,14, 1,03)
	Redução AER vs placebo (IC 95%)	-	-	57% (24%, 75%)	83% (57%, 93%)	72% (46%, 85%)	79% (45%, 92%)	65% (37%, 88%)	74% (13%, 92%)
Valor P*		-	-	0,003	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,029
Percentagem de alteração de Pre-BD FEV <sub>1</sub> (L) a partir da linha de base (Semana 52)	n	129	12	123	14	108	20	114	11
	Média LS	-1,03	-4,44	7,60	4,35	6,98	11,70	8,97	13,15
	Diferença vs placebo	-	-	8,63	8,79	8,06	16,14	10,05	17,59

Figura 12 continuação

		(IC 95%)										
		Valor P*	-	0,006	0,133	0,013	0,006	0,002	0,007			
Alteração de Pre-BD FEV <sub>1</sub> (L) a partir da linha de base (semana 52)	Média LS	-0,07	-0,10	0,06	0,02	0,03	0,16	0,08	0,21			
	Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	0,13 (0,03, 0,23)	0,12 (-0,08, 0,33)	0,11 (0,00, 0,21)	0,26 (0,06, 0,46)	0,15 (0,05, 0,25)	0,31 (0,08, 0,53)			
	Valor P*	-	-	0,013	0,226	0,045	0,013	0,005	0,003			
	n	104	8	103	14	91	19	92	11			
ACQ-6 (semana 50)	Média LS	-0,87	-1,11	-1,08	-1,10	-1,13	-1,73	-1,21	-1,33			
	Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	-0,21 (-0,44, 0,03)	-0,01 (-0,66, 0,63)	-0,26 (-0,52, -0,02)	-0,62 (-1,26, 0,02)	-0,34 (-0,57, -0,10)	-0,22 (-0,93, 0,50)			
	Valor P*	-	-	0,085	0,980	0,034	0,057	0,006	0,535			
	n	98	7	98	13	79	18	89	11			
AQLQ(S)+12 (semana 48)	Média LS	0,89	0,98	1,00	1,22	1,19	1,38	1,28	1,59			
	Diferença vs placebo	-	-	0,11	0,24	0,30	0,40	0,39	0,41			

Figura 12 continuação

(IC 95%)		(-0,14, 0,35)		(-0,50, 0,98)		(0,04, 0,36)		(-0,29, 1,10)		(0,14, 0,64)		(-0,36, 1,18)	
Valor P*		0,405		0,520		0,026		0,236		0,003		0,296	

Figura 13

Figura 13 (Tabela 6) Alteração a partir da linha de base em FEV <sub>1</sub> post-BD e na capacidade vital forçada pre- e post-BD na semana 52 na população com Intenção-de-Tratar.				
	Placebo (N = 148)	Tezepelumab dose- baixa (70 mg Q4W) (N = 145)	Tezepelumab dose-média (210 mg Q4W) (N = 145)	Tezepelumab dose-alta (280 mg Q2W) (N = 146)
Post-BD FEV <sub>1</sub> (L)				
Alteração a partir da linha de base				
n	140	137	128	124
Média	-0,03	0,11	0,08	0,11
SD	0,35	0,39	0,45	0,42
Mediana	-0,02	0,04	0,04	0,04
(Min, max)	(-1,31, 0,94)	(-0,76, 2,31)	(-1,04, 2,68)	(-1,10, 1,37)
Percentagem de alteração a partir da linha de base				
n	140	137	128	124
Média	-1,35	6,14	6,69	7,43

Figura 13 continuação

SD		16,33	20,19	27,35	22,52
Mediana		-1,07	1,46	1,32	2,11
(Min, max)		(-45,92, 51,16)	(-26,77, 126,23)	(-30,54, 188,73)	(-37,50, 118,35)
<b>Pre-BD FVC (L)</b>					
Alteração a partir da linha de base	n	141	137	128	125
	Média	0,08	0,24	0,19	0,20
	SD	0,47	0,55	0,60	0,48
	Mediana	0,03	0,12	0,09	0,08
	(Min, max)	(-1,25, 2,03)	(-0,85, 2,39)	(-2,22, 2,58)	(-0,91, 2,14)
<b>Percentagem de alteração a partir da linha de base</b>					
Percentagem de alteração a partir da linha de base	n	141	137	128	125
	Média	3,81	10,14	8,95	8,34
	SD	18,02	23,25	25,45	19,88

Figura 13 continuação

	Mediana	1,22	4,35	3,65	3,36
	(Min, max)	(-32,76, 84,62)	(-30,83, 134,52)	(-49,12, 133,73)	(-22,81, 110,88)
<b>Post-BD FVC (L)</b>					
Alteração a partir da linha de base	n	140	137	128	124
Média		-0,07	0,08	0,09	0,07
SD		0,36	0,43	0,50	0,43
Mediana		-0,05	0,05	0,03	0,01
	(Min, max)	(-1,69, 1,03)	(-0,76, 2,23)	(-1,32, 2,28)	(-0,94, 1,81)
Percentagem de alteração a partir da linha de base	n	140	137	128	124
Média		-1,57	3,43	4,26	2,93
SD		11,73	17,45	19,14	14,49
Mediana		-1,30	1,29	0,90	0,13
	(Min, max)	(-50,60, 47,69)	(-22,44, 117,99)	(-29,91, 125,97)	(-26,22, 85,38)

Figura 14

Figura 14 (Tabela 7) Taxa anualizada de exacerbações graves da asma, tempo para a primeira exacerbação da asma/exacerbação da asma grave e proporção de pacientes com uma ou mais exacerbações da asma na semana 52 na população com intenção-de-tratar.

	Placebo (N = 146)	Tezepelumab dose-baixa (70 mg Q4W) (N = 145)	Tezepelumab dose-média (210 mg Q4W) (N = 145)	Tezepelumab dose-alta (280 mg Q2W) (N = 146)
<b>Taxa anualizada de exacerbações graves de asma</b>				
Taxa de exacerbação da asma grave	0,13	0,04	0,02	0,03
(IC 95%)	(0,08, 0,20)	(0,01, 0,08)	(0,00, 0,06)	(0,01, 0,07)
Redução vs placebo	-	72%	83%	74%
(IC 95%)	-	(-8%, 93%)	(27%, 97%)	(-10%, 94%)
Valor P*	-	0,060	0,019	0,067
<b>Tempo para exacerbação da asma</b>				
Evento	43	30	21	25
Censurado	105	115	124	121



Figura 14 continuação

Taxa de Risco	-	0,66	0,46	0,55
IC 95%	-	0,41, 1,05	0,27, 0,78	0,34, 0,90
Valor P'	-	0,078	0,003	0,018
Tempo para exacerbações graves				
Evento	9	5	3	4
Censurado	139	140	142	142
Taxa de Risco	-	0,55	0,34	0,45
IC 95%	-	0,18, 1,64	0,09, 1,24	0,14, 1,47
Valor P'	-	0,284	0,085	0,168
Pacientes com exacerbações da asma/exacerbações graves da asma				
Pacientes com $\geq 1$ exacerbações da asma, n (%)	Sim	30 (20,7)	21 (14,5)	25 (17,1)
	Não	105 (70,9)	124 (85,5)	121 (82,9)
Valor P'	-	0,098	0,003	0,015

Figura 14 continuação

Pacientes com $\geq 1$ exacerbações da asma graves, n		Sim		Não	
(% )		9 (6,1)		139 (93,9)	
		5 (3,4)		140 (96,6)	
		5 (2,1)		142 (97,9)	
		4 (2,7)		142 (97,3)	
Valor P*		0,291		0,083	
		0,163			

Figura 15

Figura 15 (Tabela 8) Análise pós-hoc da redução anualizada da taxa de exacerbação da asma estratificada pela contagem de eosinófilos no sangue <400 células/ $\mu$ L vs $\geq$ 400 células/ $\mu$ L durante a semana 52.									
		Placebo (N = 148)		Tezepelumab dose- baixa (70 mg Q4W) (N = 145)		Tezepelumab dose- média (210 mg Q4W) (N = 145)		Tezepelumab dose-alta (280 mg Q2W) (N = 146)	
Eosinófilos por $\mu$ L		<400	$\geq$ 400	<400	$\geq$ 400	<400	$\geq$ 400	<400	$\geq$ 400
AER anualizada	n	98	50	100	45	100	45	96	50
AER		0,59	0,84	0,24	0,32	0,19	0,19	0,27	0,13
(IC 95%)		(0,44, 0,76)	(0,61, 1,14)	(0,15, 0,35)	(0,17, 0,53)	(0,11, 0,30)	(0,08, 0,37)	(0,17, 0,40)	(0,05, 0,27)
Redução AER vs placebo (IC 95%)		-	-	60% (24%, 79%)	58% (0%, 82%)	88% (54%, 84%)	75% (31%, 91%)	53% (11%, 75%)	84% (53%, 95%)
Valor P*		-	-	0,005	0,050	0,002	0,007	0,021	<0,001

\* Os valores P são nominais e sem ajuste de multiplicidade.

AER, taxa de exacerbação da asma; IC, intervalo de confiança; Q4W, a cada 4 semanas; Q2W, a cada 2 semanas.

Figura 16

Figura 16 (Tabela 9) Redução da taxa anualizada de exacerbação da asma estratificada por Pacientes em dose média ou elevada de glicocorticoide inalado e por pacientes em manutenção de glicocorticoide oral ao longo da semana 52.									
		Placebo (N = 145)	Terepelmab dose-baixa (70 mg Q4W) (N = 145)		Terepelmab dose-média (110 mg Q4W) (N = 145)		Terepelmab dose-alta (280 mg Q2W) (N = 146)		
Dose de glicocorticoide inalada		Glicocorticoide inalado média	Glicocorticoide inalado médio	Glicocorticoide inalado alto	Glicocorticoide inalado médio	Glicocorticoide inalado médio	Glicocorticoide inalado alto	Glicocorticoide inalado média	Glicocorticoide inalado alto
AER anualizada	n	73	71	74	70	72	75	74	74
AER (IC 95%)	AER (IC 95%)	0,38 (0,26, 0,55)	0,19 (0,10, 0,32)	0,33 (0,21, 0,49)	0,15 (0,07, 0,28)	0,20 (0,10, 0,34)	0,23 (0,13, 0,37)	0,24 (0,16, 0,39)	0,24 (0,16, 0,39)
Redução AER vs placebo (IC 95%)	Redução AER vs placebo (IC 95%)	-	51% (-8%, 78%)	66% (33%, 83%)	60% (3%, 83%)	49% (-13%, 77%)	78% (49%, 89%)	75% (47%, 88%)	75% (47%, 88%)
Valor p*	Valor p*	-	0,076	0,002	0,038	0,096	<0,001	<0,001	<0,001
Manutenção de uma oral de glicocorticoide	Manutenção de uma oral de glicocorticoide	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não

Figura 16 continuação

AER anualizada	n	14	134	15	130	9	136	13	13
AER (IC 95%)		2,08 (1,37, 3,03)	0,54 (0,42, 0,68)	0,61 (0,28, 1,16)	0,22 (0,13, 0,32)	0,51 (0,14, 1,12)	0,17 (0,11, 0,26)	0,24 (0,05, 0,70)	0,22 (0,14, 0,32)
Redução AER vs placebo (IC 95%)		-	-	72% (31%, 89%)	59% (22%, 77%)	73% (18%, 93%)	88% (40%, 92%)	88% (49%, 97%)	59% (27%, 77%)
Valor P*		-	-	0,006	0,003	0,033	<0,001	0,004	0,003

Figura 17

Figura 17 (Tabela 10) Redução da taxa anualizada de exacerbação da asma estratificada pelo número de exacerbações anteriores da asma e pelo histórico de tabagismo* ao longo da semana 52.									
		Placebo (N = 148)		Terapeumab dose- baixa (70 mg Q4W) (N = 145)		Terapeumab dose- média (210 mg Q4W) (N = 145)		Terapeumab dose-alta (280 mg Q2W) (N = 146)	
Número de exacerbações anteriores da asma nos 12 meses anteriores		1 ou 2	≥3	1 ou 2	≥3	1 ou 2	≥3	1 ou 2	≥3
AER	n	120	28	116	29	113	32	126	20
AER anualizada	AER	0,34	2,13	0,18	0,60	0,10	0,52	0,18	0,48

Figura 17 continuação

		(0,24, 0,46)	(1,62, 2,72)	(0,11, 0,27)	(0,33, 0,93)	(0,03, 0,18)	(0,29, 0,85)	(0,11, 0,27)	(0,22, 0,91)
Redução AER vs placebo (IC 95%)		-	-	49% (-1%, 74%)	70% (43%, 84%)	70% (34%, 87%)	75% (51%, 87%)	50% (3, 75%)	74% (43%, 88%)
Valor p†		-	-	0,052	<0,001	0,003	<0,001	0,040	<0,001
Histórico de tabagismo		Ex- fumador	Não fumador	Ex- fumador	Não fumador	Ex- fumador	Não fumador	Ex- fumador	Não fumador
AER anualizada	n	16	132	25	120	35	110	28	118
	AER (IC 95%)	0,72 (0,56, 1,29)	0,67 (0,53, 0,82)	0,53 (0,38, 0,80)	0,20 (0,13, 0,30)	0,18 (0,07, 0,40)	0,19 (0,12, 0,30)	0,23 (0,09, 0,53)	0,21 (0,14, 0,32)
Redução AER vs placebo (IC 95%)		-	-	28% (-72%, 70%)	69% (42%, 83%)	77% (18%, 90%)	70% (41%, 85%)	61% (-13%, 87%)	67% (39%, 83%)
Valor p†		-	-	0,455	<0,001	0,018	<0,001	0,083	<0,001

Figura 18

Figura 18 (Tabela 11) Alteração a partir da linha de base na pontuação MedImmune ASMA na semana 52.

	Placebo (N = 148)	Tezepelumab dose- baixa (70 mg Q4W) (N = 145)	Tezepelumab dose-média (210 mg Q4W) (N = 145)	Tezepelumab dose-alta (280 mg Q2W) (N = 146)
População geral com intenção-de-tratar				
n	128	123	113	112
Média LS	-0,53	-0,60	-0,67	-0,74
Diferença vs placebo	-	-0,07	-0,13	-0,21
IC 95%	-	(-0,21, 0,07)	(-0,28, 0,01)	(-0,35, -0,06)
Valor P*	-	0,329	0,067	0,003
Eosinófilos (por µL)				
	≥250	≥250	≥250	≥250
	<250	<250	<250	<250
n	78	77	63	63
Média LS	-0,56	-0,61	-0,74	-0,75
				49
				-0,73

Figura 18 continuação

Diferença vs placebo	-	-0,08	-0,09	-0,18	-0,08	-0,20	-0,22
(IC 95%)		(-0,23, 0,13)	(-0,30, 0,15)	(-0,38, 0,01)	(-0,29, 0,14)	(-0,39, 0,00)	(-0,44, 0,00)
Valor P*		0,539	0,431	0,068	0,493	0,047	0,045
Estado TH2 (Alto = IgE > 100 UI/mL e contagem de eosinófilos $\geq$ 140 células/ $\mu$ L; Baixo = IgE $\leq$ 100 UI/mL e contagem de eosinófilos < 140 células/ $\mu$ L);							
	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
n	86	61	55	69	53	58	58
Média LS	-0,55	-0,50	-0,67	-0,55	-0,59	-0,72	-0,73
Diferença vs placebo	-	-	-0,12	-0,05	-0,05	-0,23	-0,23
(IC 95%)			(-0,32, 0,08)	(-0,26, 0,16)	(-0,23, 0,15)	(-0,44, -0,02)	(-0,44, 0,02)
Valor P*	-	-	0,229	0,639	0,631	0,036	0,032
FE <sub>50</sub> < 24 ppb e $\geq$ 24 ppb							
	$\geq$ 24 ppb	< 24 ppb	$\geq$ 24 ppb	< 24 ppb	$\geq$ 24 ppb	$\geq$ 24 ppb	< 24 ppb
n	57	70	55	69	44	42	66
Média LS	-0,49	-0,53	-0,68	-0,54	-0,76	-0,74	-0,71



Figura 18 continuação

Diferença vs placebo (IC 95%)		-	-	-0,19 (-0,40, 0,02)	-0,01 (-0,21, 0,18)	-0,27 (-0,50, -0,05)	-0,06 (-0,26, 0,13)	-0,25 (-0,47, -0,03)	-0,18 (-0,37, 0,02)
Valor P		-	-	0,082	-0,915	0,016	0,511	0,027	0,074
Períodina sérica (Alto = > Mediana, Baixo = < Mediana)									
		Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo
n		66	62	59	65	62	50	58	51
Média LS		-0,51	-0,55	-0,57	-0,60	-0,82	-0,47	-0,74	-0,74
Diferença vs placebo (IC 95%)		-	-	-0,05 (-0,26, 0,16)	-0,06 (-0,25, 0,14)	-0,31 (-0,51, -0,10)	0,08 (-0,13, 0,28)	-0,23 (-0,43, -0,02)	-0,19 (-0,39, 0,01)
Valor P		-	-	0,619	0,569	0,003	0,464	0,030	0,058
Estado alérgico (alérgico/não alérgico)									
		Alérgico	Não alérgico	Alérgico	Não alérgico	Alérgico	Não alérgico	Alérgico	Não alérgico
n		69	48	59	57	63	39	51	49

Figura 18 continuação

Média LS	-0,53	-0,51	-0,59	-0,59	-0,63	-0,68	-0,67	-0,86
Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	-0,07 (-0,26, 0,13)	-0,09 (-0,31, 0,14)	-0,10 (-0,29, 0,09)	-0,17 (-0,41, 0,07)	-0,15 (-0,34, 0,05)	-0,36 (-0,59, -0,13)
Valor P	-	-	0,500	0,453	0,300	0,162	0,144	0,002
Atual reversibilidade post-BD (Sim [ $\geq 12\%$ e $\geq 200$ mL] ou Não [ $< 12\%$ e $< 200$ mL])								
n	Sim 117	Não 11	Sim 112	Não 13	Sim 94	Não 19	Sim 101	Não 11
Média LS	-0,55	-0,35	-0,59	-0,63	-0,63	-0,87	-0,73	-0,84
Diferença vs placebo (IC 95%)	-	-	-0,04 (-0,19, 0,11)	-0,28 (-0,69, 0,13)	-0,07 (-0,23, 0,09)	-0,52 (-0,91, -0,14)	-0,18 (-0,33, -0,03)	-0,49 (-0,93, -0,05)
Valor P	-	-	0,580	0,183	0,348	0,008	0,022	0,030

Figura 19

Figura 19 (Tabela 12). Todos os eventos adversos graves emergentes do tratamento na população tratada.

Pacientes * com pelo menos um evento adverso grave	Placebo (N = 148)	Tezepelumab dose-baixa (70 mg Q4W) (N = 145)	Tezepelumab dose-média (210 mg Q4W) (N = 145)	Tezepelumab dose-alta (280 mg Q2W) (N = 146)	Tezepelumab Total (N = 436)
Distúrbios Cardíacos	2 (1,4%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)	0	3 (0,7%)
Fibrilação atrial	1 (0,7%)	0	0	0	0
Flutter auricular	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
insuficiência cardíaca	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)
Infarto do miocárdio	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Distúrbios gastrointestinais	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0	3 (2,1%)	4 (0,9%)
Dor abdominal	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Dor abdominal baixa	1 (0,7%)	0	0	0	0
Hérnia de hiato	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
póipo intestinal grande	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Pancreatite aguda	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Perturbações gerais e condições do sítio de administração	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)

Figura 19 continuação

Dor torácica não cardíaca	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)
Distúrbios hepatobiliares	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Colelitíase	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Distúrbios do sistema imunológico	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Choque anafilático	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Infeções e infestações	4 (2,7%)	6 (4,1%)	1 (0,7%)	4 (2,7%)	11 (2,5%)
Brônquite	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Celulite	1 (0,7%)	0	0	0	0
Sinusite crônica	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Erisipela	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Infeção do trato geniturinário	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Gripe	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Pneumonia	1 (0,7%)	3 (2,1%)	0	2 (1,4%)	5 (1,1%)
Pielonefrite crônica	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Sinusite	1 (0,7%)	0	0	0	0
Infeção estafilocócica	0	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)

Figura 19 continuação

Abcesso dentário	1 (0,7%)	0	0	0	0
Infeção do trato urinário	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Infeção viral	0	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)
Lesões, envenenamentos e complicações proceasuais	0	2 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	6 (1,4%)
Lesão na cartilagem	0	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)
Concussão	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Aspiração de corpo estranho	0	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)
Entorse de ligamentos	0	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)
Fratura do membro inferior	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Fratura vertebral lombar	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Complicações pós-procedimento	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Fratura do membro superior	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	1 (0,7%)	0	3 (2,1%)	1 (0,7%)	4 (0,9%)
Salteação do disco intervertebral	0	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)
Osteoartrite	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)
Osteocondrose	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Rabdomiólise	0	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)



Figura 19 continuação

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	0	1 (0,7%)	0	2 (1,4%)	3 (0,7%)
Leucoplasia cervical	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Cisto no ovário	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)
Dor testicular	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	10 (6,8%)	6 (4,1%)	4 (2,8%)	6 (4,1%)	16 (3,7%)
Asma	10 (6,8%)	5 (3,4%)	4 (2,8%)	6 (4,1%)	15 (3,4%)
Embolia pulmonar	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Dermatite atópica	1 (0,7%)	0	0	0	0
Dermatite de contato	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)
Distúrbios vasculares	0	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	3 (0,7%)
Trombose venosa profunda	0	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0	2 (0,5%)
Crise de hipertensão	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,2%)

**RESUMO**

**TRATAMENTO DA ASMA COM ANTICORPO ANTI-TSLP**

A presente divulgação se refere, em geral, a métodos de tratamento da asma, incluindo asma grave e asma eosinofílica, utilizando um anticorpo específico para linfopoietina do estroma tímica (TSLP).



Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

### **Código de Controle**

Campo 1



Campo 2



### **Outras Informações:**

- Nome do Arquivo: 201901384 LISTAGEM.txt
- Data de Geração do Código: 11/10/2019
- Hora de Geração do Código: 17:20:51
- Código de Controle:
  - Campo 1: 3E33841E60DE1670
  - Campo 2: EBFA57CFA699639C