

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 475**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)	A61P 37/04	(2006.01)
C07K 16/12	(2006.01)	A61P 31/06	(2006.01)		
C07K 16/28	(2006.01)	A61P 31/04	(2006.01)		
A61K 39/00	(2006.01)	A61P 31/08	(2006.01)		
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 31/14	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)	A61P 31/18	(2006.01)		
A61P 11/14	(2006.01)	A61P 31/16	(2006.01)		
A61P 31/00	(2006.01)	A61P 31/20	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 31/22	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2017 PCT/US2017/018487**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017 WO17143270**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2017 E 17708398 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024 EP 3416685**

54 Título: **Métodos para mejorar la eficacia de una vacuna mediante la administración de un antagonista de IL-4R**

30 Prioridad:

19.02.2016 US 201662297257 P
19.10.2016 US 201662409936 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2024

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591-6707, US

72 Inventor/es:

PURCELL NGAMBO, LISA;
GRAHAM, NEIL;
MURPHY, ANDREW J. y
EVANS, ROBERT

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 983 475 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para mejorar la eficacia de una vacuna mediante la administración de un antagonista de IL-4R

5 **Referencia a un listado de secuencias**

La presente solicitud incluye un listado de secuencias que se envió originalmente en formato legible por ordenador como el archivo 10209W001-Sequence.txt, creado el 10 de febrero de 2017 y que contiene 15 276 bytes.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al aumento de la eficacia de una vacuna. Más concretamente, la invención se refiere a un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para usar en un método de vacunación contra la tosferina.

15 **Antecedentes**

Las vacunas han sido una de las intervenciones de salud pública más exitosas en la prevención de enfermedades y muertes por enfermedades infecciosas. Las vacunas suelen contener el agente causante de una enfermedad, sus productos o su sustituto que actúan como antígeno sin causar la enfermedad (o causando una enfermedad leve, en algunos casos). Algunas vacunas actuales contra, p. ej., patógenos microbianos, consisten en cepas variantes vivas atenuadas o no virulentas de los microorganismos, u organismos muertos o inactivados de otro modo. Otras vacunas utilizan componentes de lisados de patógenos más o menos purificados, tales como carbohidratos de superficie, proteínas recombinantes derivadas de patógenos que a veces se fusionan con otras moléculas o virus replicativos que producen un antígeno a partir de un patógeno. Las vacunas funcionan induciendo una respuesta inmunitaria endógena que da lugar a la activación de linfocitos indiferenciados específicos de antígeno que a continuación inducen linfocitos B secretores de anticuerpos o linfocitos T efectoras y de memoria específicas de antígeno, o ambos. Este enfoque puede dar lugar a una inmunidad protectora de larga duración que puede reforzarse de vez en cuando mediante una nueva exposición al mismo material antigénico.

Las vacunas suelen contener adyuvantes que ayudan a acelerar, prolongar y/o potenciar las respuestas inmunitarias específicas de antígeno. Algunos adyuvantes usados habitualmente incluyen, pero sin limitación, sales de aluminio (p. ej., alumbre, fosfato de aluminio e hidróxido de aluminio), adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, adyuvante de Ribí, escualeno y MF59®.

Sigue existiendo la necesidad de vacunas seguras y eficaces y/o de estrategias de vacunación mejoradas para potenciar la eficacia y proporcionar una protección más duradera contra la exposición e infección por patógenos, sin efectos secundarios adversos (p. ej., una reacción alérgica). Se mencionan los siguientes documentos:

- 40 • Warfel *et al.* (2013) PNAS USA, 111(2): 787 a 792 que se refiere a vacunas acelulares contra la tosferina que protegen contra la enfermedad pero no protegen contra la infección y la transmisión en un modelo de primates no humanos; y
- documento WO 2014/039461 A1 que se ocupa de métodos para tratar la dermatitis atópica mediante la administración de un antagonista de IL-4R.

45

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para usar en un método de vacunación contra la tosferina, comprendiendo el método administrar un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) en combinación con una vacuna antitosferínica a un sujeto que lo necesite, en donde:

50

- la vacuna comprende tosferina acelular; y
- el antagonista de IL-4R es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R α y comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

60

La presente invención proporciona además composición de vacuna que comprende:

- 65 un componente de vacuna que comprende tosferina acelular; y
- un adyuvante que aumenta los anticuerpos de isotipo IgG específicos del antígeno de tipo T auxiliar 1 (Th1) de un sujeto contra la vacuna, en donde el adyuvante comprende un antagonista de IL-4R, en donde el antagonista de

IL-4R es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R α y comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8; en donde el antagonista de IL-4R está presente en una cantidad de 10 a 600 mg.

Según determinados aspectos, la presente invención mejora la eficacia y/o seguridad de la vacuna antitosferínica en un sujeto. Se puede aumentar la respuesta inmunitaria contra la vacuna antitosferínica o la duración de la inmunidad protectora de la vacuna antitosferínica en un sujeto. En determinadas realizaciones, la presente invención aumenta la protección contra la tosferina en un sujeto y/o previene la infección y transmisión de dicha enfermedad. En determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para usar en un método que comprende además seleccionar un sujeto que es susceptible a la infección por tosferina y administrar al sujeto que lo necesite el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) en combinación con una vacuna contra dicha infección por tosferina. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para usar en un método donde se administra antes, después o simultáneamente con una vacuna en un sujeto que lo necesite.

Según determinados aspectos, la presente invención proporciona el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para un uso, en donde el método previene, trata, reduce o alivia un efecto secundario adverso (p. ej., una reacción alérgica) de una vacuna antitosferínica en un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para un uso en donde el método previene, reduce o alivia la respuesta de T auxiliar 2 (Th2) inducida por la vacuna antitosferínica en un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para un uso en donde el método reduce la IgE inducida por una vacuna en un sujeto que lo necesite.

Según determinados aspectos, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para un uso en donde el método reduce el número de dosis de vacuna antitosferínica, comprendiendo los métodos administrar el antagonista de IL-4R en combinación con dicha vacuna antitosferínica a un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, el número de dosis de vacuna se reduce en una o más dosis, p. ej., en una dosis, en dos dosis o más en comparación con un sujeto al que no se le ha administrado un antagonista de IL-4R.

También se desvelan métodos para tratar la dermatitis atópica en un paciente sin interferir con la respuesta del paciente a una vacuna. En determinados casos, también se desvelan métodos para tratar la dermatitis atópica en un paciente sin suprimir la respuesta del paciente a una vacuna antitosferínica. Los métodos, según estos casos, comprenden seleccionar a un paciente al que se ha diagnosticado dermatitis atópica y en el que se ha inoculado recientemente o se va a inocular una vacuna antitosferínica; y administrar al paciente una o más dosis del antagonista de IL-4R, en donde el antagonista de IL-4R no reduce ni atenúa la respuesta del paciente a la vacuna antitosferínica. En determinados casos, la administración del antagonista de IL-4R da lugar a una mejora de uno o más parámetros relacionados con la dermatitis atópica (DA) seleccionados del grupo que consiste en la evaluación global del investigador (EGI); la afectación de la superficie corporal (SC) por dermatitis atópica; el índice de intensidad y extensión del eccema (EASI, del inglés *Eczema Area and Severity Index*); la puntuación de la dermatitis atópica (SCORAD, del inglés *scoring atopic dermatitis*); la escala de prurito 5-D; y la escala numérica (NRS, del inglés *Numeric Rating Scale*) del prurito. En determinados casos, el paciente con dermatitis atópica es susceptible a una infección microbiana, p. ej., tosferina, difteria, tétanos, tuberculosis, meningitis, etc. En determinadas realizaciones, el paciente con dermatitis atópica es alérgico a determinados componentes de una vacuna o presenta una reacción alérgica (p. ej., reacción cutánea) a una vacuna. En determinados casos, el paciente es un niño menor de aproximadamente 3 años al que se le ha diagnosticado dermatitis atópica y necesita una vacuna contra una enfermedad infecciosa (p. ej., tosferina).

La vacuna es contra *Bordetella pertussis*.

Por los tanto, la vacuna es contra la tosferina (tos ferina).

Según determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para un uso que comprende administrar una o más dosis de un antagonista de IL-4R en combinación con una o más dosis de una vacuna antitosferínica a un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para un uso en donde se administran una o más dosis de un antagonista de IL-4R en donde cada dosis se administra 1-12 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. En determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para un uso en donde cada dosis del antagonista de IL-4R comprende 1-50 mg/kg del peso corporal del sujeto. En determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para un uso en donde cada dosis del antagonista de IL-4R comprende 10-600 mg del antagonista de IL-4R. En determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para un uso en donde cada dosis comprende de 0,1 a 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para un uso en donde se administran una o más dosis de una vacuna antitosferínica en donde cada dosis se administra 2-24 meses después de la dosis inmediatamente anterior.

En determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para un uso en donde se administran una o más dosis de una vacuna antitosferínica en un intervalo de 2-15 años después de la dosis inmediatamente anterior. En determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para un uso en donde las dosis posteriores de una vacuna antitosferínica se denominan dosis de "refuerzo".

5 En determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) es para un uso en donde se administran una o más dosis del antagonista de IL-4R antes de cada dosis de la vacuna antitosferínica seguido de la administración de una dosis del antagonista de IL-4R simultánea con una dosis de la vacuna antitosferínica. En una realización adicional, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde los métodos comprenden administrar una o más dosis del antagonista de IL-4R después de administrar una dosis de la vacuna antagonista de IL-4R.

10 En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde se administran de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg del antagonista de IL-4R como dosis inicial seguida de una o más dosis secundarias. En determinadas realizaciones, cada una de la dosis inicial y las una o más dosis secundarias comprenden de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg del antagonista de IL-4R. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde se administra a una dosis inicial de 600 mg seguida de una o más dosis secundarias, en donde cada dosis secundaria comprende 300 mg. En una realización, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde se administra a una dosis inicial de 400 mg seguida de una o más dosis secundarias, en donde cada dosis secundaria comprende 200 mg. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde la dosis inicial y una o más dosis secundarias comprenden cada una de 0,1 a 10 mg/kg del antagonista de IL-4R. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde la dosis inicial y una o más dosis secundarias comprenden cada una 1, 2, 3, 5 o 6 mg/kg del antagonista de IL-4R. Según este aspecto de la invención, el antagonista de IL-4R puede ser para un uso, en donde se administra al sujeto con una frecuencia de dosificación de, p. ej., una vez a la semana, una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas o una vez cada 4 semanas. En una realización, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde cada dosis secundaria se administra 1 semana después de la dosis inmediatamente anterior. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde la vacuna se administra en una dosis inicial seguida de una o más dosis posteriores (de refuerzo) en donde cada dosis posterior (de refuerzo) se administra de 1 a 104 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde se administran una o más dosis posteriores (de refuerzo) de 2 a 20 años después de la dosis inmediatamente anterior.

30 El antagonista de IL-4R es para un uso en donde se administra en combinación con la vacuna antitosferínica. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso donde se administra antes, después o simultáneamente con una vacuna en un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde se administran una o más dosis del antagonista de IL-4R antes, después o simultáneamente con cada dosis de la vacuna. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde se administran una o más dosis del antagonista de IL-4R antes de cada dosis de la vacuna. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde se administran una o más dosis del antagonista de IL-4R después de cada dosis de la vacuna antitosferínica. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde se administran una o más dosis del antagonista de IL-4R antes de una dosis de la vacuna antitosferínica, seguida de una dosis del antagonista de IL-4R simultáneamente con una dosis de la vacuna antitosferínica, opcionalmente seguida de una o más dosis del antagonista de IL-4R después de la administración de la vacuna antitosferínica.

45 Según determinados aspectos, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde se emplea un régimen de vacunación en un sujeto que comprende la administración de una dosis inicial de una vacuna antitosferínica, opcionalmente, seguida de una o más dosis de refuerzo posteriores, en donde la administración de cada dosis de vacuna antitosferínica comprende la administración de una o más dosis de un antagonista de IL-4R seguida de una dosis del antagonista de IL-4R con dicha vacuna antitosferínica seguida de una o más dosis del antagonista de IL-4R. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde una o más dosis del antagonista de IL-4R se administran en un intervalo de una vez a la semana, una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas o una vez cada 4 semanas después de la dosis inmediatamente anterior.

50 El antagonista de IL-4R para un uso proporcionado por la presente invención es un antagonista de IL-4R que es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R α y comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8. En una realización, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de manera específica a IL-4R comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR) en un par de secuencias de región variable de cadena pesada (HCVR)/región variable de cadena ligera (LCVR) de las SEQ ID NO: 1/2. Uno de dichos tipos de proteína de unión a antígeno que se puede utilizar en el contexto de la presente invención es el anticuerpo anti-4R α dupilumab.

65 En algunas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde se administra por vía subcutánea,

intravenosa o intraperitoneal al sujeto.

Según determinados aspectos, las composiciones de vacuna antitosferínica comprenden un adyuvante, en donde el adyuvante comprende un antagonista de IL-4R. En determinadas realizaciones, la composición de vacuna comprende un segundo adyuvante (p. ej., alumbre).

Otras realizaciones de la presente invención resultarán evidentes a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada.

10 Breve descripción de las figuras

La **figura 1** muestra el diseño del estudio, incluida la pauta posológica y de recogida de muestras para el estudio del ejemplo 1, 2, 3 o 4.

Las **figuras 2A y 2B** muestran niveles séricos totales de IgE en ratones inmunizados con TDaP, que incluye la vacuna antitosferínica acelular (aP) (fig. 2A) o con DTP, que incluye la vacuna antitosferínica de células enteras (wP) (fig. 2B), y tratados con un anticuerpo de control de isotipo o con un anticuerpo anti-IL-4R de ratón (anti-IL-4R α). Los resultados son los valores para 4-12 ratones por grupo. Se realizó un análisis estadístico ANOVA unifactorial: ***p<0,001, **p<0,0001

Las **figuras 3A y 3B** muestran (fig. 3A) títulos de IgG total específica de hemaglutinina filamentosa (FHA) en ratones inmunizados con aP y (fig. 3B) títulos de IgG total específica de *Bordetella pertussis* termoinactivada (HKBp) en ratones inmunizados con wP. Los resultados son los valores para 4-12 ratones por grupo. *p<0,05, **p<0,0001

Las **figuras 4A y 4B** muestran (fig. 4A) títulos de IgG1 específica de FHA en ratones inmunizados con aP y (fig. 4B) títulos de IgG1 específica de HKBp en ratones inmunizados con wP. Los resultados son los valores para 4-12 ratones por grupo. Se realizó un análisis estadístico ANOVA unifactorial. **p<0,01, ***p<0,001, **p<0,0001

Las **figuras 5A y 5B** muestran (fig. 5A) títulos de IgG2a específica de FHA en ratones inmunizados con aP y (fig. 5B) títulos de IgG2a específica de HKBp en ratones inmunizados con wP. Los resultados son los valores medios para 4-12 ratones por grupo. Se realizó un análisis estadístico ANOVA unifactorial. **p<0,01, ***p<0,001, **p<0,0001

Las **figuras 6A y 6B** muestran (fig. 6A) títulos de IgG2c específica de FHA en ratones inmunizados con aP y (fig. 6B) títulos de IgG2c específica de HKBp en ratones inmunizados con wP. Los resultados son los valores para 4-12 ratones por grupo. Se realizó un análisis estadístico ANOVA unifactorial. *p<0,05, **p<0,0001

La **figura 7** muestra que tras la reestimulación, el tratamiento anti-IL-4R α en ratones inmunizados con aP mejora la producción de interferón gamma (IFN- γ) específico de FHA por parte de las células del bazo. Los resultados son los valores medios para 4 ratones por grupo. Se realizó un análisis estadístico ANOVA bifactorial: ***p<0,001

Las **figuras 8A y 8B** muestran el número de unidades formadoras de colonias (UFC) de *B. pertussis* por pulmón de ratones inmunizados con dos dosis de aP (fig. 8A) o wP (fig. 8B) y expuestos a *B. pertussis* por aplicación de aerosoles, como se describe en el estudio del ejemplo 4. Los resultados son los valores medios de 4 a 8 ratones por grupo en cada momento [excepto los grupos inmunizados con wP (B) el día 14, n = 3]. ***p<0,001, aP+control IgG frente a aP+anti-IL-4R α , por ANOVA bifactorial.

La **figura 9** muestra el diseño del estudio, incluida la pauta posológica y de recogida de muestras para el estudio del ejemplo 5.

La **figura 10** muestra el número de unidades formadoras de colonias (UFC) de *B. pertussis* por pulmón de ratones inmunizados con una dosis única de vacuna aP o wP y expuestos a *B. pertussis* por aplicación de aerosoles, como se describe en el estudio del ejemplo 5. Los resultados son los valores medios para 4 ratones por grupo en cada momento (excepto el grupo sin tratamiento previo el día 7, n = 3). ***p<0,001, aP+control IgG frente a aP+anti-IL4Ra; $\Delta\Delta\Delta$ p<0,001, aP+control IgG frente a wP+control IgG, por ANOVA bifactorial.

50 Descripción detallada

Antes de describir la presente invención, debe entenderse que esta invención no se limita a métodos ni a condiciones experimentales particulares descritos, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento únicamente tiene el fin de describir realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante, dado que el alcance de la presente invención estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas. La divulgación técnica que se expone a continuación puede, en algunos aspectos, ir más allá del alcance de las reivindicaciones. Los elementos de la divulgación que no entran en el alcance de las reivindicaciones se proporcionan a título informativo. La presente invención no abarca métodos de tratamiento practicados en el cuerpo humano o animal. Por lo tanto, la referencia en el presente documento a métodos de tratamiento practicados en el cuerpo humano o animal debe interpretarse como los productos comentados para su uso en dichos métodos.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se utiliza en referencia a un valor numérico indicado particular, significa que el valor puede variar con respecto al valor indicado en no más de un 1 %. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "aproximadamente 100" incluye 99 y 101

y todos los valores intermedios (p. ej., 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.). Como se usa en el presente documento, las expresiones "tratar", "tratando", o similares, significan aliviar síntomas, eliminar la causa de los síntomas de forma temporal o permanente, o prevenir o retrasar la aparición de los síntomas del trastorno o la afección mencionados.

5 Descripción general

Bacillus pertussis es una bacteria gramnegativa que causa la tosferina (también llamada tos ferina), una infección respiratoria grave muy contagiosa, grave y, en ocasiones, letal en bebés y niños. La tosferina se controló en gran medida después de la introducción de las vacunas antitosferínicas de células enteras (wP) (DTP o DPT) en 1943. Las vacunas wP generalmente contienen suspensiones inactivadas (termoinactivadas o tratadas químicamente, generalmente mediante de formalina) de todo el organismo bacteriano. Sin embargo, se descubrió que las vacunas wP estaban asociadas con diversos efectos secundarios adversos, incluidos la fiebre inducida por la vacuna, convulsiones febriles y complicaciones del sistema nervioso central. Por lo tanto, las vacunas wP se suspendieron en los Estados Unidos debido a problemas de seguridad y fueron reemplazadas por completo en 1997 por vacunas antitosferínicas acelulares (aP). Las vacunas aP contienen toxina tosferínica (PT) inactivada y uno o más componentes bacterianos [es decir, hemaglutinina filamentososa (FHA), pertactina (Pn) y fimbrias (Fim)] adsorbidas en alumbre y se han utilizado ampliamente en el mundo industrializado desde la década de 1990. Sin embargo, desde que las vacunas aP reemplazaron a las vacunas wP, la tosferina ha resurgido como un problema de salud pública. Los casos de tosferina notificados entre niños de 7 a 10 años aumentaron del 13 % al 23 % de los casos notificados, con hasta 42 000 casos de tosferina notificados en niños en 2012 (Mills *et al.* 2014; Trends Microbiol. 22: 49-52).

Se han estudiado los mecanismos que contribuyen a la inmunidad protectora de las vacunas wP y aP en seres humanos y en modelos de ratón. La respuesta inmunitaria observada con la vacuna wP se parece mucho a la de un individuo infectado de forma natural o a la de un ratón expuesto. La wP induce una respuesta T auxiliar 1 (Th1) (es decir, una afluencia de neutrófilos y producción de IL-1, IL-12) (Redhead *et al.* 1993, Infect. Immun. 61: 3190-8; Ross *et al.* 2013, PLoS Pathog 9(4): e1003264. doi:10.1371/journal.ppat.1003264). Sin embargo, la wP también conduce a la formación de IgE y reacciones alérgicas. Por otra parte, la vacuna aP tiene una respuesta T auxiliar 2 (Th2) bien definida tanto en seres humanos como en el modelo preclínico de ratón en donde la respuesta Th2 se induce mediante la producción de IL-4 (Mills *et al.* 1998, Infect. Immun. 66: 596-602). Estudios posteriores han mostrado que la respuesta Th2 no es necesaria para la inmunidad protectora en modelos humanos y de ratón y que las vacunas wP y la infección previa son mejores que las vacunas aP actuales para conferir inmunidad protectora porque inducen la respuesta Th1 (Ross *et al.* 2013, PLoS Pathog 9(4): e1003264. doi:10.1371/journal.ppat.1003264; Brummelman *et al.* 2015, FEMS Pathog. Dis. doi: 10.1093/femspd/ftv067). Las vacunas aP no logran generar una memoria inmunitaria eficaz, lo que lleva a una disminución de la inmunidad protectora. Además, la respuesta Th2 inducida por las vacunas aP conduce a IgE indeseable y reacciones de hipersensibilidad poco habituales observadas en niños con la 4.^a o 5.^a dosis de refuerzo (Brummelman *et al.* 2015, FEMS Pathog. Dis. doi: 10.1093/femspd/ftv067). Adicionalmente, se ha encontrado variación antigénica en la toxina tosferínica, pertactina y fimbrias, que conduce a la pérdida de protección contra algunas cepas que circulan actualmente (Brummelman *et al.* 2015, FEMS Pathog. Dis. doi: 10.1093/femspd/ftv067).

Un nuevo modelo animal de tosferina experimental en babuinos descubrió un déficit importante en la inmunidad protectora inducida por la vacunación con aP (Warfel *et al.* 2014, PNAS 111: 787). El estudio mostró que los animales con infección previa no fueron colonizados después de la exposición con aerosol, mientras que la vacuna wP previno enfermedades y mejoró la eliminación de bacterias en comparación con los animales sin tratamiento previo. Por el contrario, la vacuna aP produjo una respuesta inmunitaria subóptima que previno la enfermedad en babuinos vacunados pero no pudo prevenir la infección ni la transmisión a babuinos sin tratamiento previo.

Se han estudiado diversas moléculas como posibles candidatos a adyuvantes para aumentar la inmunogenicidad y la duración de la inmunidad proporcionada por las vacunas aP, p. ej., citocinas tales como IL-1, IL-12 y GM-CSF, y agonistas del receptor de tipo *toll* (Dunne *et al.* 2015, Mucosal Immunol. 8: 607-17; Allen y Mills 2014, Expert Rev. Vaccines 13: 1253-64). Todavía existe una necesidad insatisfecha de mejorar las composiciones de las vacunas y las estrategias de vacunación que prevengan la infección y transmisión de *B. pertussis*. Los presentes inventores han mostrado en el presente documento que la administración de un antagonista de IL-4R (p. ej., un anticuerpo anti-IL-4R) con la vacuna aP da lugar a la producción de más anticuerpos de isotipo IgG específicos del antígeno de tipo Th1 (p. ej., IgG2a y b/c en ratones, o IgG1 en seres humanos) y reducción de anticuerpos de isotipo IgG específicos de antígeno de tipo IgE y Th2 (p. ej., IgG1 en ratones o IgG4 en seres humanos), proporcionando de este modo una mejor protección en respuesta a la exposición a patógenos. De forma más general, como se muestra en el presente documento la administración de un antagonista de IL-4R (p. ej., anticuerpo anti-IL-4R) como adyuvante en combinación con una vacuna produce una respuesta Th1 en lugar de una respuesta Th2, de modo que se garantiza una mejor eficacia de la vacuna y/o se previenen los efectos secundarios adversos de la vacuna (p. ej., una reacción alérgica). Por consiguiente, la presente invención proporciona un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para su uso en un método de vacunación contra la tosferina, comprendiendo el método administrar un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) en combinación con una vacuna antitosferínica a un sujeto que lo necesite, en donde:

- 65 - la vacuna comprende tosferina acelular; y
- el antagonista de IL-4R es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R α y

comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

Mejora de la eficacia y/o seguridad de las vacunas

El antagonista de IL-4R para el uso proporcionado es para usar en métodos que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una vacuna en combinación con una composición farmacéutica que comprende el antagonista de IL-4R. La composición farmacéutica que comprende el antagonista de IL-4R comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptado. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde el antagonista de IL-4R se administra antes, después y/o simultáneamente con la vacuna antitosferínica. Los dos se administran combinados.

Como se usa en el presente documento, la expresión "un sujeto que lo necesite" significa un ser humano o un animal no humano que sea propenso y/o necesite protección preventiva contra una infección por tosferina. En el contexto de la invención, el término "sujeto" incluye un sujeto que sea propenso a la infección por tosferina.

En algunas realizaciones, el término "sujeto" incluye un niño que tiene ≤3 años. Por ejemplo, el sujeto puede ser bebés de menos de 1 mes, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses o aproximadamente 12 meses. En otras realizaciones, el antagonista de IL-4R puede usarse en el tratamiento de niños de aproximadamente 1 año de edad, menos de 1 año, menos de 2 años, menos de 3 años, menos de 4 años, menos de 5 años, menos de 6 años, menos de 7 años, menos de 8 años, menos de 9 años, menos de 10 años, menos de 11 años, menos de 12 años, menos de 13 años, menos de 14 años o menos de 15 años. En determinadas realizaciones, los sujetos tratados pueden ser adolescentes de aproximadamente 15 años, aproximadamente 16 años, aproximadamente 17 años, aproximadamente 18 años, aproximadamente 19 años, aproximadamente 20 años o menos de 20 años.

En determinadas realizaciones, el término "sujeto" incluye un adulto de más de 50 años, más de 55 años, más de 60 años, más de 65 años, más de 70 años o más de 75 años.

En determinadas realizaciones, el término "sujeto" incluye un adulto de más de 20 años, más de 25 años, más de 30 años, más de 35 años, más de 40 años, más de 45 años o más de 50 años. En determinadas realizaciones, el adulto no está preinmunizado con una vacuna, tal como la vacuna antitetánica, la vacuna antidiftérica o la vacuna antitosferínica.

En determinadas realizaciones, el término "sujeto" incluye a un adulto o adolescente mayor de 10 años de edad que haya sido inmunizado con una vacuna, pero necesita recibir una dosis de refuerzo de la vacuna. En determinadas realizaciones, el término incluye a un adulto que puede haber sido preinmunizado pero que ha adquirido un trastorno inmunitario a una infección y necesita recibir una dosis adicional de vacuna (p. ej., una dosis de refuerzo). En determinadas realizaciones, el término "sujeto" incluye sujetos que son alérgicos a uno o más componentes de una vacuna. En una realización adicional, el término incluye sujetos que pueden tener un mayor riesgo de presentar una respuesta alérgica a una vacuna.

En determinadas realizaciones, la presente invención mejora la eficacia y/o seguridad de una vacuna antitosferínica.

En determinadas realizaciones, la presente invención mejora o potencia la respuesta inmunitaria a una vacuna antitosferínica.

Como se usa en el presente documento, la expresión "mejorar la eficacia y/o seguridad de una vacuna" se refiere a una mayor protección y/o una mayor duración de la protección proporcionada por la administración de una vacuna antitosferínica en combinación con un antagonista de IL-4R frente a una exposición posterior al patógeno, en comparación con la administración de la vacuna sola. En determinadas realizaciones, la expresión incluye uno o más de los siguientes: (a) prevención de enfermedades debidas a la tosferina; (b) disminución de los títulos de tosferina en el hospedador infectado o disminución de la carga de tosferina en el hospedador infectado; (c) eliminación más rápida de la tosferina del hospedador infectado; (d) aumento de la producción de títulos de isotipo IgG de tipo Th1 específicos de tosferina; (e) reducción o anulación de la respuesta alérgica debido a la administración de la vacuna antitosferínica; (f) reducción o anulación de la producción de IgE sérica en el hospedador debido a la administración de la vacuna antitosferínica; (g) reducción de la respuesta Th2; (h) disminución de la producción de títulos de isotipo IgG de tipo Th2 específicos de tosferina; (i) disminución del número de dosis de vacuna antitosferínica necesarias para la protección; (j) prevención de la infección por tosferina y transmisión de tosferina y/o enfermedades infecciosas; y/o (k) resistencia de larga duración (duradera) a una exposición posterior a la tosferina, en comparación con un sujeto al que

se le administró una vacuna antitosferínica sola. En determinadas realizaciones, el término incluye mejorar la seguridad de una vacuna antitosferínica. En determinadas realizaciones, el término incluye prevención, reducción o anulación de una o más respuestas mediadas por IgE a una vacuna antitosferínica, incluidas, pero sin limitación, urticaria, angioedema, anafilaxia, trastornos gastrointestinales y la interrupción de la o las dosis de refuerzo de la
 5 vacuna que conducen a una respuesta inmunitaria subóptima a esa vacuna antitosferínica. En un aspecto, en la presente invención el antagonista de IL-4R es para un uso en donde los métodos producen una respuesta inmunitaria óptima a la vacuna antitosferínica en un sujeto, comprendiendo los métodos administrar el antagonista de IL-4R en combinación con la vacuna antitosferínica al sujeto que lo necesite.

10 La invención puede prevenir la infección y/o transmisión de tosferina a un sujeto. En determinadas realizaciones, la presente invención aumenta la inmunidad colectiva en una población que es propensa a la enfermedad de tosferina. El antagonista de IL-4R se administra en combinación con una vacuna a un sujeto que lo necesite.

15 En determinadas realizaciones, el antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) se utiliza en métodos que previenen, tratan o reducen o alivian la gravedad de un efecto secundario adverso inducido por la administración de una vacuna antitosferínica en un sujeto que lo necesite. Los efectos secundarios adversos inducidos por la vacuna incluyen, pero sin limitación, reacciones en el lugar de la inyección, reacciones alérgicas, inflamación localizada, inflamación de los ganglios linfáticos e hipersensibilidad. En determinadas realizaciones particulares, la presente invención previene, trata o reduce o disminuye la gravedad de una respuesta alérgica inducida por la administración
 20 de una vacuna antitosferínica en un sujeto que lo necesite. Como se usan en el presente documento, las expresiones "respuesta alérgica", "reacción alérgica", "síntoma alérgico" y similares, incluyen uno o más signos o síntomas seleccionados del grupo que consiste en urticaria (p. ej., ronchas), angioedema, rinitis, asma, vómitos, estornudos, rinorrea, inflamación sinusal, ojos llorosos, respiración sibilante, broncoespasmo, reducción del flujo espiratorio máximo (FEM), malestar gastrointestinal, enrojecimiento, labios hinchados, lengua hinchada, reducción de la tensión
 25 arterial, anafilaxia y disfunción/insuficiencia orgánica. Una "respuesta alérgica", "reacción alérgica", "síntoma alérgico", etc., también incluye respuestas y reacciones inmunitarias, tales como, p. ej., aumento de la respuesta Th2, aumento de la producción de IgE y/o aumento de la producción de inmunoglobulinas específicas de alérgenos. Como se usa en el presente documento, la expresión "disminuir una respuesta alérgica" se refiere a la ausencia o reducción de la gravedad de una respuesta alérgica.

30 En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R de la presente invención es para un uso en donde el método reduce los niveles de IgE totales en suero inducidos por la administración de una vacuna, comprendiendo los métodos administrar una o más dosis de la vacuna antitosferínica en combinación con una o más dosis de un antagonista de IL-4R. Como se usa en el presente documento, una reducción del nivel de IgE en suero significa que la cantidad de
 35 IgE medida en el suero de un sujeto al que se ha administrado una vacuna antitosferínica y que se ha tratado con un antagonista de IL-4R, es al menos un 5 %, 10 %, 20 %, 50 %, 80 % o 90 % menor que el nivel de IgE en suero medido en el mismo sujeto o un sujeto equivalente que no se ha tratado con el antagonista de IL-4R. En determinadas realizaciones, una reducción del nivel de IgE en suero significa que no se detectan cantidades insignificantes de IgE en el suero de un sujeto. Como se usa en el presente documento, la IgE en suero puede incluir IgE en suero total y/o
 40 IgE específica de antígeno (p. ej., IgE específica de alérgeno).

45 En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R de la presente invención es para un uso en donde los métodos reducen la respuesta Th2 inducida tras la administración de la vacuna antitosferínica en un sujeto que lo necesite, comprendiendo los métodos administrar una o más dosis de la vacuna antitosferínica en combinación con una o más dosis de un antagonista de IL-4R. En determinadas realizaciones, reducir la respuesta Th2 incluye, pero sin limitación, reducción del nivel de IgE en suero inducido por la vacuna y/o disminución de la producción de títulos de isotipo IgG de tipo Th2 específico del patógeno (p. ej., IgG1 en ratones o IgG4 en seres humanos).

50 La presente invención puede reducir la susceptibilidad a una respuesta alérgica a una vacuna antitosferínica en un sujeto. Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a sujetos con mayor susceptibilidad o con mayor riesgo de desarrollar una respuesta alérgica, p. ej., sujetos con dermatitis atópica. En este aspecto, el término "sujeto" incluye a los sujetos con dermatitis atópica, mayor sensibilización a los alérgenos y sujetos con rinitis alérgica, asma o alergia alimentaria. En determinadas realizaciones, la presente invención reduce la toxicidad asociada con la administración de vacunas en un paciente con dermatitis atópica. El término "sujeto" también incluye a los
 55 sujetos con niveles elevados de IgE sérica total y específica de alérgenos, o de quimiocinas séricas (p. ej., CCL17 o CCL27).

60 La presente invención puede aumentar la duración de la inmunidad inducida por una vacuna antitosferínica en un sujeto que lo necesite. Se sabe en la técnica que algunas vacunas, p. ej., vacuna antitosferínica acelular, muestran una duración más corta de la protección, por lo que se necesitan dosis de refuerzo periódicas en sujetos tales como niños mayores, adolescentes, adultos o personas mayores. Estas dosis de refuerzo dan lugar a reacciones de hipersensibilidad indeseables en los sujetos. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, la presente invención reduce el número de dosis de refuerzo necesarias para proporcionar protección contra la exposición a la tosferina en un sujeto. Los métodos, como se desvelan en el presente documento, conducen a una protección inmunitaria similar
 65 o mejor contra la exposición a patógenos incluso con dosis reducidas de la vacuna antitosferínica. En determinadas realizaciones, la invención reduce el número de dosis de vacuna en una o más dosis, p. ej., en una dosis, en dos

dosis, en tres dosis o más, en comparación con un sujeto al que no se le ha administrado un antagonista de IL-4R. En realizaciones particulares, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde la administración de una dosis de una vacuna antitosferínica en combinación con una o más dosis de un antagonista de IL-4R es al menos tan eficaz como 2 dosis de la vacuna antitosferínica sin antagonista de IL-4R. En otra realización, el antagonista de IL-4R es para un uso en donde la administración de una o dos dosis de vacuna antitosferínica en combinación con una o más dosis de un antagonista de IL-4R es al menos tan eficaz como tres dosis de vacuna sin antagonista de IL-4R.

El antagonista de IL-4R es para usar en un método que comprende administrar al sujeto la vacuna antitosferínica en combinación con el antagonista de IL-4R. Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación con" significa que la vacuna se administra antes, después o simultáneamente con la composición farmacéutica que comprende el antagonista de IL-4R. La expresión "en combinación con" también incluye la administración secuencial o simultánea del antagonista de IL-4R y una vacuna.

Por ejemplo, cuando se administra "antes" de la administración de la vacuna, el antagonista de IL-4R se puede administrar aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana antes de la administración de la vacuna. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R se puede administrar aproximadamente 72 horas, aproximadamente 60 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos o aproximadamente 10 minutos antes de la administración de la vacuna. Cuando se administra "después" de la vacuna, la composición farmacéutica que comprende el antagonista de IL-4R se puede administrar aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 9 semanas o aproximadamente 10 semanas después de la administración de la vacuna. En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R se puede administrar aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 60 horas o aproximadamente 72 horas después de la administración de la vacuna. La administración "simultánea" o "concomitante" con la vacuna significa que el antagonista de IL-4R se administra al sujeto en una forma de dosificación separada en menos de 10 minutos (antes, después o al mismo tiempo) de la administración de la vacuna, o se administra al sujeto como una formulación de dosificación única combinada que comprende tanto la vacuna como el antagonista de IL-4R.

La presente invención incluye el antagonista de IL-4R para un uso en donde se aumenta la eficacia y/o seguridad de una vacuna antitosferínica, en donde dicha vacuna se administra en combinación con una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R a un sujeto que lo necesite, en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto en múltiples dosis, p. ej., como parte de una pauta posológica de vacunación específica. Por ejemplo, la pauta posológica de vacunación puede comprender administrar múltiples dosis de la composición farmacéutica al sujeto con una frecuencia de aproximadamente una vez al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses o con menos frecuencia, seguido de una o más dosis de la vacuna.

En determinadas realizaciones, cada dosis del antagonista de IL-4R comprende 1-50 mg/kg del peso corporal del sujeto. En determinadas realizaciones, cada dosis del antagonista de IL-4R comprende 10-600 mg del antagonista de IL-4R.

En aspectos relacionados, el antagonista de IL-4R de la presente invención es para un uso en donde el método es una pauta de vacunación en un sujeto que comprende la administración de una o más dosis de un antagonista de IL-4R seguidas de una dosis del antagonista de IL-4R simultánea con una vacuna antitosferínica, opcionalmente seguida de una o más dosis del antagonista de IL-4R. En determinadas realizaciones, la pauta de vacunación contra la tosferina comprende la administración de 1-10 dosis semanales de un antagonista de IL-4R seguida de una dosis de antagonista de IL-4R simultánea con una vacuna seguida de 1-3 dosis semanales del antagonista de IL-4R. En determinadas realizaciones, la pauta de vacunación contra la tosferina comprende una o más dosis de refuerzo de la vacuna. En realizaciones adicionales, cada dosis de refuerzo de la vacuna antitosferínica se administra después de una o más dosis de un antagonista de IL-4R.

Métodos para tratar la dermatitis atópica

También se desvelan métodos para tratar la dermatitis atópica (DA) en un paciente sin interferir con la respuesta del paciente a una vacuna antitosferínica. También se desvelan métodos para tratar la DA en un paciente sin suprimir la

5 respuesta del paciente a una vacuna. También se desvelan métodos para tratar la DA en un paciente en donde el paciente es propenso a la infección por tosferina y/o en donde el paciente necesita una vacuna contra la enfermedad de tosferina. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una composición terapéutica que comprende un antagonista de IL-4R. En determinados casos, los métodos comprenden seleccionar a un paciente al que se ha diagnosticado dermatitis atópica y en el que se ha inoculado recientemente o se va a inocular una vacuna antitosferínica y administrarle una o más dosis de un antagonista de IL-4R, en donde el antagonista de IL-4R no reduce ni atenúa la respuesta del paciente a la vacuna antitosferínica. Como se usa en el presente documento, la expresión "respuesta del paciente a una vacuna" se refiere a la respuesta inmunitaria protectora a una vacuna antitosferínica en un paciente. La expresión se refiere al nivel de anticuerpos producidos en pacientes con DA tratados o no con dupilumab. Como se usa en el presente documento, la expresión "un paciente que lo necesite" significa un ser humano que presenta uno o más síntomas o indicios de dermatitis atópica y/o al que se le ha diagnosticado dermatitis atópica. En determinados casos, los métodos pueden utilizarse para tratar pacientes que muestran niveles elevados de uno o más biomarcadores asociados a la DA (p. ej., IgE). Los biomarcadores asociados a la DA se describen en la publicación de patente de los EE. UU. n.º US20140072583. Por ejemplo, los métodos comprenden administrar un antagonista de IL-4R a pacientes con niveles elevados de IgE o TARC o periostina. En el contexto de la presente divulgación, "un paciente que lo necesite" puede incluir, p. ej., pacientes que, antes del tratamiento, presentan (o han presentado) uno o más parámetros asociados a la DA, tales como, p. ej., puntuación elevada de EGI, SC, EASI, SCORAD, prurito 5D y/o NRS, y/o un nivel elevado de uno o más biomarcadores asociados a la DA, tales como, p. ej., IgE y/o TARC. En determinados casos, "un sujeto que lo necesite" puede incluir un subconjunto de población que es más propenso a la DA o que puede mostrar un nivel elevado de un biomarcador asociado a la DA. Por ejemplo, "un sujeto que lo necesite" puede incluir un subconjunto de población definido por una raza o etnia presente en la población.

25 En algunos casos, los métodos del presente documento pueden usarse para tratar la DA en niños que tengan ≤ 1 año. Por ejemplo, los presentes métodos se pueden usar para tratar a lactantes menores de 1 mes, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses o menos de 12 meses. En otras realizaciones, los presentes métodos pueden usarse para tratar a niños y/o adolescentes que tengan ≤ 18 años. Por ejemplo, los presentes métodos pueden usarse para tratar a niños o adolescentes menores de 17 años, 16 años, 15 años, 14 años, 13 años, 12 años, 11 años, 10 años, 9 años, 8 años, 7 años, 6 años, 5 años, 4 años, 3 años o menores de 2 años de edad. En realizaciones específicas, los métodos actuales pueden usarse para tratar la DA en niños que necesiten una vacuna contra una enfermedad infecciosa (p. ej., tosferina, difteria, tuberculosis, VRS, sarampión, paperas y rubéola).

35 En determinados casos, el paciente que lo necesita es un adulto con DA y mayor de 20 años que puede necesitar una dosis de refuerzo de una vacuna.

40 La "dermatitis atópica" (DA), como se usa en el presente documento, significa una dermatopatía inflamatoria caracterizada por prurito intenso (p. ej., picazón intenso) y por lesiones eccematosas descamativas y secas. El término "dermatitis atópica" incluye, pero sin limitación, DA provocada por o asociada con disfunción de la barrera epidérmica, alergia (p. ej., alergia a determinados alimentos, polen, moho, ácaros del polvo, animales, etc.), exposición a la radiación y/o asma. También se desvelan métodos para tratar a pacientes con DA leve, de moderada a grave o grave. Como se usa en el presente documento, "DA de moderada a grave" se caracteriza por lesiones cutáneas generalizadas con prurito intenso que a menudo se complican con infecciones bacterianas, víricas o fúngicas persistentes. La DA de moderada a grave también incluye la DA crónica en los pacientes. En muchos casos, las lesiones crónicas incluyen placas de piel engrosadas, liquenización y pápulas fibrosas. Los pacientes afectados por DA de moderada a grave también tienen, en general, más del 20 % de la piel del cuerpo afectada o el 10 % de la superficie cutánea además de afectación de los ojos, las manos y los pliegues del cuerpo. También se considera que la DA de moderada a grave está presente en pacientes que necesitan tratamiento frecuente con corticosteroides tópicos. También se puede decir que un paciente tiene DA de moderada a grave cuando el paciente es resistente o refractario al tratamiento con un corticosteroide tópico o un inhibidor de la calcineurina o cualquier otro agente terapéutico habitualmente utilizado conocido en la técnica. Un paciente con DA de moderada a grave o grave también puede presentar más agravamientos o brotes de la enfermedad.

55 También se divulgan métodos para tratar la DA en pacientes resistentes, que no responden o que tienen una respuesta inadecuada al tratamiento con un corticosteroide tópico (CET) o un inhibidor de la calcineurina. La expresión "resistente, que no responde o que tiene una respuesta inadecuada a un CET o a un inhibidor de la calcineurina", como se usa en el presente documento, se refiere a sujetos o pacientes con DA que han sido tratados con un CET o un inhibidor de la calcineurina y en donde el CET/inhibidor de la calcineurina no tiene efecto terapéutico. En algunas realizaciones, la expresión se refiere a un cumplimiento reducido del paciente y/o toxicidad y efectos secundarios y/o ineficacia del CET/inhibidor de calcineurina administrado para reducir, mejorar o disminuir los síntomas de la DA. En algunos casos, la expresión se refiere a pacientes que padecen DA de moderada a grave y que son refractarios al tratamiento con un CET/inhibidor de calcineurina. En algunos casos, la expresión se refiere a pacientes con DA que no está controlada a pesar del tratamiento con un CET y/o un inhibidor de la calcineurina. En algunos casos, los pacientes que son "resistentes, que no responden o que tienen una respuesta inadecuada a un CET o a un inhibidor de la calcineurina" pueden no mostrar ninguna mejora en uno o más parámetros asociados con la DA. En otra parte del presente documento se describen ejemplos de parámetros asociados a la DA. Por ejemplo, el tratamiento con un

CET/inhibidor de la calcineurina puede no dar lugar a una disminución del prurito o de la puntuación EASI o SC. En algunos casos, la presente divulgación incluye métodos para tratar la DA de moderada a grave en pacientes que han sido tratados anteriormente con un CET/inhibidor de calcineurina durante ≥ 1 mes y no muestran una disminución en uno o más parámetros asociados a la DA. Por ejemplo, los presentes métodos pueden usarse para tratar a un paciente con DA crónica que ha estado tomando un régimen estable de un CET/inhibidor de calcineurina y tiene una puntuación SC de ≥ 10 % o una puntuación EGI ≥ 3 .

En determinados casos, la presente divulgación describe métodos en donde la administración de un antagonista de IL-4R da lugar a una mejora en uno o más parámetros asociados a la DA. Los ejemplos de "parámetros asociados a la DA" incluyen: (a) Evaluación global del investigador (EGI); (b) Afectación de la superficie corporal (SC) por dermatitis atópica; (c) Índice de intensidad y extensión del eccema (EASI); (d) SCORAD; (e) escala de prurito 5-D; y (f) escala numérica (NRS) del prurito. Los parámetros asociados a la DA se describen en la publicación de patente de los EE. UU. n.º US20140072583. Una "mejora en un parámetro asociado a la DA" significa una disminución desde el inicio de uno o más de EGI, SC, EASI, SCORAD, escala de prurito 5-D o NRS. Como se usa en el presente documento, el término "basal", con respecto a un parámetro asociado a la DA, significa el valor numérico del parámetro asociado a la DA para un sujeto antes o en el momento de la administración de una composición farmacéutica de la presente invención.

Para determinar si un parámetro asociado a la DA ha "mejorado", el parámetro se cuantifica al inicio y en uno o más puntos temporales después de la administración de la composición farmacéutica de la presente invención. Por ejemplo, un parámetro asociado a la DA puede medirse el día 1, día 2, día 3, día 4, día 5, día 6, día 7, día 8, día 9, día 10, día 11, día 12, día 14, día 15, día 22, día 25, día 29, día 36, día 43, día 50, día 57, día 64, día 71, día 85; o al final de la semana 1, semana 2, semana 3, semana 4, semana 5, semana 6, semana 7, semana 8, semana 9, semana 10, semana 11, semana 12, semana 13, semana 14, semana 15, semana 16, semana 17, semana 18, semana 19, semana 20, semana 21, semana 22, semana 23, semana 24 o más, después del tratamiento inicial con una composición farmacéutica de la presente invención. La diferencia entre el valor del parámetro en un momento particular después del inicio del tratamiento y el valor del parámetro al inicio se utiliza para establecer si ha habido una "mejora" (p. ej., una disminución) en el parámetro asociado a la DA.

Antagonistas del receptor de interleucina-4

El antagonista de IL-4R de la presente invención es para usar en métodos que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una composición terapéutica que comprende un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R). Como se usa en el presente documento, un "antagonista de IL-4R" (también denominado en el presente documento como un "inhibidor de IL-4R", un "antagonista de IL-4R α ", un "bloqueador de IL-4R", un "bloqueador de IL-4R α ", etc.) es cualquier agente que se una o interactúe con IL-4R α o un ligando de IL-4R, e inhiba o atenúe la función de señalización biológica normal de un receptor de IL-4 de tipo 1 y/o de tipo 2. La IL-4R α humana tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. Un receptor de IL-4 de tipo 1 es un receptor dimérico que comprende una cadena IL-4R α y una cadena γ c. Un receptor de IL-4 de tipo 2 es un receptor dimérico que comprende una cadena IL-4R α y una cadena IL-13R α 1. Los receptores de IL-4 de tipo 1 interactúan con y son estimulados por IL-4, mientras que los receptores de IL-4 de tipo 2 interactúan con y son estimulados tanto por IL-4 como por IL-13. Por lo tanto, los antagonistas de IL-4R que se pueden usar en la presente invención pueden actuar bloqueando la señalización mediada por IL-4, la señalización mediada por IL-13 o la señalización mediada tanto por IL-4 como por IL-13. Los antagonistas de IL-4R de la presente invención pueden por tanto evitar la interacción de IL-4 y/o IL-13 con un receptor de tipo 1 o tipo 2. El antagonista de IL-4R para un uso de la presente invención es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R α y comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

Algunos ejemplos no limitantes de categorías de antagonistas de IL-4R incluyen inhibidores de molécula pequeña de IL-4R, aptámeros anti-IL-4R, inhibidores de IL-4R basados en péptidos (p. ej., moléculas de "peptidocuerpo"), "cuerpos receptores" (p. ej., moléculas genomanipuladas que comprenden el dominio de unión a ligando de un componente de IL-4R) y anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos que se unen de manera específica a IL-4R α humana. Como se usa en el presente documento, los antagonistas de IL-4R también incluyen proteínas de unión a antígeno que se unen específicamente a IL-4 y/o a IL-13.

Anticuerpos anti-IL-4R α y fragmentos de unión a antígeno de los mismos

El antagonista de IL-4R para un uso de la presente invención es un anticuerpo anti-IL-4R α o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R α y comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, la HCDR3 comprende la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8. El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, incluye moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como multímeros de las mismas (p. ej., IgM). En un anticuerpo normal, cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (abreviada en el presente documento como HCVR o V_H) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios, C_{H1}, C_{H2} y C_{H3}. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada en el presente documento como LCVR o V_L) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio (C_i_1). Las regiones V_H y V_L pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada V_H y V_L comprende tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En distintas realizaciones de la invención, las FR del anticuerpo anti-IL-4R (o parte de unión a antígeno del mismo) pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana o pueden estar modificadas de forma natural o artificial. Una secuencia de aminoácidos consenso puede definirse basándose en un análisis en paralelo de dos o más CDR.

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, también incluye fragmentos de unión a antígeno de moléculas de anticuerpo completas. Las expresiones "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo y similares, como se usan en el presente documento, incluyen cualquier polipéptido o glucoproteína de origen natural, obtenible enzimáticamente, sintético o modificado por ingeniería genética que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Pueden obtenerse fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo, p. ej., de moléculas de anticuerpo completas, mediante cualquier técnica convencional adecuada, tal como digestión proteolítica o técnicas recombinantes de ingeniería genética que implican la manipulación y expresión de ADN que codifica los dominios variables y, opcionalmente, los constantes, de un anticuerpo. Dicho ADN se conoce y/o se puede adquirir fácilmente de, p. ej., fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (incluidas, p. ej., fagotecas de anticuerpos) o puede sintetizarse. El ADN puede secuenciarse y manipularse químicamente o mediante técnicas de biología molecular, por ejemplo, para disponer uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear restos de cisteína, modificar, añadir o eliminar aminoácidos, etc.

Algunos ejemplos no limitativos de fragmentos de unión a antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')₂; (iii) fragmentos F_d; (iv) fragmentos F_v; (v) moléculas F_v monocatenarias (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimas que consisten en los restos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (p. ej., una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada, tal como un péptido CDR3) o un péptido FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas genomanipuladas, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de un solo dominio, anticuerpos con dominio eliminado, anticuerpos quiméricos, anticuerpos con CDR injertados, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (p. ej., nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), agentes inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIP) y dominios IgNAR variables de tiburón, también se incluyen dentro de la expresión "fragmento de unión al antígeno", como se utiliza en el presente documento.

Un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprenderá al menos una CDR que está adyacente a o en fase con una o más secuencias marco. En fragmentos de unión a antígeno que tienen un dominio V_H asociado con un dominio V_L, los dominios V_H y V_L pueden situarse uno con respecto al otro en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimerica y contener los dímeros V_H-V_H, V_H-V_L o V_L-V_L. Como alternativa, el fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V_H o V_L monomérico.

En determinadas realizaciones, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido de manera covalente a al menos un dominio constante. Las configuraciones no limitantes, ilustrativas, de dominios variables y constantes que pueden encontrarse dentro de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención incluyen: (i) V_H-C_{H1}; (ii) V_H-C_{H2}; (iii) V_H-C_{H3}; (iv) V_H-C_{H1}-C_{H2}; (v) V_H-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}; (vi) V_H-C_{H2}-C_{H3}; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_{H1}; (ix) V_L-C_{H2}; (x) V_L-C_{H3}; (xi) V_L-C_{H1}-C_{H2}; (xii) V_L-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}; (xiii) V_L-C_{H2}-C_{H3}; y (xiv) V_L-C_L. En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluidas cualquiera de las configuraciones ilustrativas enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar unidos directamente entre sí o pueden estar unidos mediante una región bisagra o conectora completa o parcial. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (p. ej., 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que dan lugar a una unión flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula polipeptídica. Asimismo, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención puede comprender un homodímero o heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominio variable y constante enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios V_H o V_L monoméricos (p. ej., mediante uno o más enlaces disulfuro).

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, también incluye anticuerpos multiespecíficos (p. ej., biespecíficos). Un anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo normalmente

comprenderá al menos dos dominios variables diferentes, en donde cada dominio variable es capaz de unirse específicamente a un antígeno diferente o a un epítipo distinto en el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico puede adaptarse para su uso en el contexto de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención mediante técnicas habituales disponibles en la materia. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos que comprenden el uso de anticuerpos biespecíficos en donde una rama de una inmunoglobulina es específica para IL-4R α o un fragmento del mismo, y la otra rama de la inmunoglobulina es específica para una segunda diana terapéutica o está conjugada con una fracción terapéutica. Los formatos biespecíficos ilustrativos que se pueden utilizar en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, p. ej., formatos biespecíficos basados en scFv o de diacuerpo, fusiones IgG-scFv, dominio variable doble (DVD)-Ig, cuadroma, botón en ojal, cadena ligera común (p. ej., cadena ligera común con "botón en ojal", etc.), CrossMab, CrossFab, (SEED) cuerpo, cremallera de leucina, Duobody, IgG1/IgG2, Fab de acción doble (DAF)-IgG y formatos biespecíficos de Mab² (véase, p. ej., Klein *et al.*, 2012, mAbs 4:6, 1-11, y las referencias citadas en el mismo, para una revisión de los formatos anteriores). Además, pueden construirse anticuerpos biespecíficos utilizando conjugación de péptido/ácido nucleico, p. ej., en donde se utilizan aminoácidos no naturales con reactividad química ortogonal para generar conjugados de anticuerpo y oligonucleótido específicos de sitio que después se autoensamblan en complejos multiméricos con composición, valencia y geometría definidas. (Véase, p. ej., Kazane *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* [Epub: 4 de diciembre de 2012]).

Los anticuerpos usados en la presente invención pueden ser anticuerpos humanos. Se entiende que la expresión "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, incluye anticuerpos que tienen regiones variables y constantes procedentes de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. No obstante, los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo, en las CDR y, en particular, CDR3. Sin embargo, no se entiende que la expresión "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, incluya anticuerpos en los que secuencias de CDR procedentes de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, se han injertado en secuencias marco humanas.

Los anticuerpos usados en la presente invención pueden ser anticuerpos humanos recombinantes. Se entiende que la expresión "anticuerpo humano recombinante", como se usa en el presente documento, incluye todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan mediante medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante introducido por transfección en una célula hospedadora (que se describe en más detalle posteriormente), anticuerpos aislados de un biblioteca combinatoria, recombinante, de anticuerpos humanos (que se describe en más detalle posteriormente), anticuerpos aislados de un animal (p. ej., un ratón) que es transgénico para los genes de inmunoglobulina humana (véase, p. ej., Taylor *et al.* (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados mediante cualquier otro medio que implique el corte y empalme de secuencias génicas de inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes procedentes de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En determinadas realizaciones, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se utiliza un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*) y, por tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque proceden de secuencias V_H y V_L de la línea germinal humana, y están relacionadas con ella, no pueden existir de forma natural dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

Según determinadas realizaciones, los anticuerpos utilizados en la presente invención se unen específicamente a IL-4R α . La expresión "se une de manera específica", o similares, significa que un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. Se conocen bien en la materia métodos para determinar si un anticuerpo se une de manera específica a un antígeno e incluyen, por ejemplo, diálisis en equilibrio, resonancia de plasmones superficiales y similares. Por ejemplo, un anticuerpo que "se une específicamente" a IL-4R α , como se utiliza en el contexto de la presente invención, incluye anticuerpos que se unen a IL-4R α o parte del mismo con una K_D inferior a aproximadamente 1000 nM, inferior a aproximadamente 500 nM, inferior a aproximadamente 300 nM, inferior a aproximadamente 200 nM, inferior a aproximadamente 100 nM, inferior a aproximadamente 90 nM, inferior a aproximadamente 80 nM, inferior a aproximadamente 70 nM, inferior a aproximadamente 60 nM, inferior a aproximadamente 50 nM, inferior a aproximadamente 40 nM, inferior a aproximadamente 30 nM, inferior a aproximadamente 20 nM, inferior a aproximadamente 10 nM, inferior a aproximadamente 5 nM, inferior a aproximadamente 1 nM, inferior a aproximadamente 0,5 nM, inferior a aproximadamente 0,25 nM, inferior a aproximadamente 0,1 nM o inferior a aproximadamente 0,05 nM, medida en un ensayo con resonancia de plasmones superficiales. Un anticuerpo aislado que se une de manera específica a IL-4R α humana puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de IL-4R α de otras especies (no humanas).

También se desvela el antagonista de IL-4R que es un anticuerpo anti-IL-4R α , o fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR), una región variable de cadena ligera (LCVR) y/o regiones determinantes de la complementariedad (CDR) que comprenden cualquiera de las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos anti-IL-4R como se establece en la patente de los EE. UU. n.º 7 608 693. En

determinadas realizaciones ilustrativas, el anticuerpo anti-IL-4R α o fragmento de unión al antígeno del mismo que se puede utilizar en el contexto de la presente invención comprende las regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR) de una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y las regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR) de una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2. El anticuerpo anti-IL-4R α o el fragmento de unión al antígeno del mismo para usar en la presente invención comprende tres HCDR (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres LCDR (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4; la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5; la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6; la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-4R o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una HCVR que comprende la SEQ ID NO: 1 y una LCVR que comprende la SEQ ID NO: 2. Según determinadas realizaciones ilustrativas, los métodos de la presente invención comprenden el uso del anticuerpo anti-IL-4R que comprende las secuencias de aminoácidos de HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 de las SEQ ID NO: 3-4-5-6-7-8 (denominado y conocido en la técnica como "dupilumab"), o un bioequivalente del mismo. En determinadas realizaciones, la presente invención comprende el uso de un anticuerpo anti-IL-4R, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-4R comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10. Un anticuerpo ilustrativo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10 es el anticuerpo anti-IL-4R completamente humano conocido como dupilumab. Según determinadas realizaciones ilustrativas, la presente invención comprende el uso de dupilumab, o un bioequivalente del mismo. El término "bioequivalente", como se usa en el presente documento, se refiere a anticuerpos anti-IL-4R o a proteínas de unión a IL-4R o a fragmentos de los mismos que son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya velocidad y/o grado de absorción no muestran una diferencia significativa con los de dupilumab cuando se administran a la misma dosis molar en condiciones experimentales similares, bien en una sola dosis o en múltiples dosis. En el contexto de la invención, el término se refiere a proteínas de unión al antígeno que se unen a IL-4R, que no tienen diferencias clínicamente significativas con dupilumab en cuanto a su seguridad, pureza y/o potencia.

También se desvelan métodos que comprenden el uso de un anticuerpo anti-IL-4R anti-ratón o un fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende una secuencia de HCVR de la SEQ ID NO: 11 y una secuencia de LCVR de la SEQ ID NO: 12. En un caso ilustrativo, los métodos comprenden el uso de un anticuerpo anti-IL-4R anti-ratón para aumentar la eficacia y/o seguridad de una vacuna antitosferínica en un modelo de ratón con exposición por aerosol a *Bordetella pertussis*.

También se desvelan métodos que comprenden el uso de un anticuerpo anti-IL-4R anti-mono o un fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende una secuencia de HCVR de la SEQ ID NO: 14 y una secuencia de LCVR de la SEQ ID NO: 15. En un caso ilustrativo, los métodos comprenden el uso de un anticuerpo anti-IL-4R anti-mono para aumentar la eficacia y/o seguridad de una vacuna antitosferínica en un modelo de cría de babuino clínicamente relevante.

Otros anticuerpos anti-IL-4R α que se desvelan incluyen, p. ej., el anticuerpo denominado y conocido en la técnica como AMG317 (Corren *et al.*, 2010, *Am J Respir Crit Care Med.*, 181(8):788-796) o cualquiera de los anticuerpos anti-IL-4R α como se exponen en la patente de los EE. UU. n.º 7 186 809, la patente de los EE. UU. n.º 7 605 237, la patente de los EE. UU. n.º 7 608 693 o la patente de los EE. UU. n.º 8 092 804.

Los anticuerpos anti-IL-4R α pueden tener características de unión dependientes del pH. Por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-4R α puede presentar una unión reducida a IL-4R α a pH ácido en comparación con el pH neutro. Como alternativa, un anticuerpo anti-IL-4R α de la invención puede presentar una unión mejorada a su antígeno a pH ácido en comparación con el pH neutro. La expresión "pH ácido" incluye valores de pH inferiores a aproximadamente 6,2, p. ej., aproximadamente 6,0, 5,95, 5,9, 5,85, 5,8, 5,75, 5,7, 5,65, 5,6, 5,55, 5,5, 5,45, 5,4, 5,35, 5,3, 5,25, 5,2, 5,15, 5,1, 5,05, 5,0 o inferior. Como se usa en el presente documento, la expresión "pH neutro" significa un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,4. La expresión "pH neutro" incluye valores de pH de aproximadamente 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35 y 7,4.

En determinados casos, "unión reducida a IL-4R α a pH ácido en comparación con pH neutro" se expresa en términos de una proporción del valor de K_D del anticuerpo que se une a IL-4R α a pH ácido con respecto al valor de K_D del anticuerpo que se une a IL-4R α a pH neutro (o viceversa). Por ejemplo, puede considerarse que un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo presenta "unión reducida a IL-4R α a pH ácido en comparación con el pH neutro" para los fines de la presente invención si el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo presenta una proporción de K_D ácida/neutra de aproximadamente 3,0 o superior. En determinadas realizaciones ilustrativas, la proporción de K_D ácida/neutra para un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la presente invención puede ser de aproximadamente 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 40,0, 50,0, 60,0, 70,0, 100,0 o superior.

Se pueden obtener anticuerpos con características de unión dependientes del pH, p. ej., mediante la selección en una población de anticuerpos de unión reducida (o mejorada) a un antígeno particular a pH ácido en comparación con pH neutro. Adicionalmente, las modificaciones del dominio de unión a antígeno a nivel de aminoácidos pueden producir anticuerpos con características dependientes del pH. Por ejemplo, mediante la sustitución de uno o más aminoácidos de un dominio de unión a antígeno (p. ej., dentro de una CDR) con un resto de histidina, puede obtenerse un anticuerpo con unión a antígeno reducida a pH ácido en relación con el pH neutro. Como se usa en el presente documento, la expresión "pH ácido" significa un pH de 6,0 o inferior.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención incluye que el antagonista de IL-4R administrado esté contenido dentro de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados que proporcionan una transferencia, administración, tolerancia y similares adecuadas. En el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos se pueden encontrar multitud de formulaciones apropiadas: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y agua en aceite, emulsiones de Carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen Carbowax. Véase también Powell *et al.* "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) *J Pharm Sci Technol* 52:238-311.

La dosis de anticuerpo administrada a un paciente según los métodos de la presente invención puede variar dependiendo de la edad y la talla del paciente, los síntomas, las afecciones, la vía de administración y similares. La dosis normalmente se calcula según el peso o la superficie corporales. Dependiendo de la gravedad de la afección, pueden ajustarse la frecuencia y la duración del tratamiento. Las dosificaciones eficaces y posologías para administrar composiciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos anti-IL-4R pueden determinarse empíricamente; por ejemplo, puede controlarse el progreso del paciente mediante evaluación periódica, y ajustarse la dosis en consecuencia. Asimismo, pueden realizarse aumentos entre especies de dosificaciones usando métodos bien conocidos en la materia (p. ej., Mordenti *et al.*, 1991, *Pharmaceut. Res.* 8:1351). En otra parte del presente documento se desvelan dosis ilustrativas específicas de anticuerpos anti-IL4R y pautas posológicas que los incluyen que se pueden utilizar en el contexto de la presente invención.

Se conocen diversos sistemas de administración y se pueden utilizar para administrar la composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R, p. ej., encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptor (véase, p. ej., Wu *et al.*, 1987, *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432). Los métodos de administración incluyen, pero sin limitación, las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición puede administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en embolada, mediante absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (p. ej., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y puede administrarse junto con otros agentes biológicamente activos.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con una aguja y una jeringa convencionales. Además, con respecto a la administración subcutánea, un dispositivo inyector de pluma tiene fácilmente aplicaciones en la administración de una composición farmacéutica de la presente invención. Dicho dispositivo de administración de pluma puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo de administración de pluma reutilizable utiliza generalmente un cartucho reemplazable que contiene una composición farmacéutica. Una vez que se ha administrado toda la composición farmacéutica del cartucho y que el cartucho está vacío, el cartucho vacío puede desecharse fácilmente y sustituirse por un nuevo cartucho que contenga la composición farmacéutica. El dispositivo inyector de pluma puede entonces reutilizarse. En un dispositivo de administración de pluma desechable, no hay cartucho reemplazable. Más bien, el dispositivo inyector de pluma desechable viene precargado con la composición farmacéutica contenida en un depósito dentro del dispositivo. Una vez que el depósito se vacía de la composición farmacéutica, se desecha todo el dispositivo.

Numerosos dispositivos inyectores de pluma y autoinyectores reutilizables tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, Reino Unido), pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianápolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Fráncfort, Alemania), por nombrar solo algunos. Los ejemplos de dispositivos inyectores de pluma desechables que tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la pluma SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), la FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y la KWIKPEN™ (Eli Lilly), el autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), la PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), la EPIPEN (Dey, L.P.) y la pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park IL), por nombrar solo algunos.

En determinadas situaciones, la composición farmacéutica se puede administrar en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede utilizarse una bomba (véase Langer, citado anteriormente; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201). En otra realización, pueden utilizarse materiales poliméricos; véase, *Medical Applications of Controlled Release*, Langer y Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Ratón, Florida. En otra realización más, se puede colocar un sistema de liberación controlada próximo a la diana de la composición, siendo necesaria, por tanto, solo una fracción de la dosis sistémica (véase, p. ej., Goodson, 1984, en *Medical Applications of Controlled Release*, citado anteriormente, vol. 2, págs. 115-138). Se analizan otros sistemas de liberación controlada en la revisión de Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas farmacéuticas para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse por métodos conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, p. ej., disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descrita anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio oleoso utilizado convencionalmente para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones, existen, por ejemplo, solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros coadyuvantes, etc., que puede utilizarse junto con un agente solubilizante adecuado, tal como un alcohol (p. ej., etanol), un polialcohol (p. ej., propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [p. ej., polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleoso, se emplean, p. ej., aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que pueden usarse junto con un agente solubilizante, tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección preparada de este modo puede cargarse en una ampolla adecuada.

De manera ventajosa, las composiciones farmacéuticas para su uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas farmacéuticas en una dosis unitaria adecuada para ajustarse a una dosis de los principios activos. Dichas formas farmacéuticas en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc.

Se desvelan composiciones farmacéuticas ilustrativas que comprenden un anticuerpo anti-IL-4R que se puede usar en el contexto de la presente invención, p. ej., en la patente de los EE. UU. 8 945 559.

30 **Composiciones de vacuna**

La presente invención proporciona una composición de vacuna que comprende:

un componente de vacuna que comprende tosferina acelular; y

un adyuvante que aumenta los anticuerpos de isotipo IgG específicos del antígeno de tipo T auxiliar 1 (Th1) de un sujeto contra la vacuna, en donde el adyuvante comprende un antagonista de IL-4R, en donde el antagonista de IL-4R es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R α y comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8; en donde el antagonista de IL-4R está presente en una cantidad de 10 a 600 mg.

Como se usa en el presente documento, el término "adyuvante" se refiere a cualquier sustancia que actúe para acelerar, prolongar o mejorar las respuestas inmunitarias específicas de antígenos cuando se usa en combinación con antígenos de vacunas específicos. En el contexto de una composición de vacuna de la invención, el adyuvante (p. ej., un antagonista de IL-4R) tiene la propiedad de aumentar la eficacia de una vacuna en un sujeto, en comparación con un sujeto al que se le administra la vacuna sin el antagonista de IL-4R. En determinadas realizaciones, el uso del antagonista de IL-4R aumenta la seguridad de la vacuna administrada, por ejemplo, al disminuir el riesgo de una reacción alérgica a un componente de la vacuna. En determinadas realizaciones, el uso del antagonista de IL-4R como adyuvante permite disminuir el número de dosis administradas de la vacuna. Por ejemplo, una administración de una dosis de la composición de vacuna con el adyuvante (es decir, un antagonista de IL-4R) según la invención es tan eficaz como la administración de dos dosis de vacuna sin el adyuvante según la invención. De manera similar, una administración de una o dos dosis de vacuna según la invención con el adyuvante según la invención es tan eficaz como la administración de tres dosis de vacuna sin el adyuvante según la invención. En determinadas realizaciones, la composición de vacuna comprende un segundo adyuvante (p. ej., alumbre).

En determinadas realizaciones, el antagonista de IL-4R es un anticuerpo anti-IL-4R, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende las regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR) de una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y las regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR) de una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2. El anticuerpo anti-IL-4R o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende tres HCDR (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres LCDR (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4; la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:

5; la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6; la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

5 El inmunógeno o antígeno adecuado para su uso en las composiciones de vacuna de la presente invención es la tosferina acelular. También se desvelan inmunógenos que son un microorganismo inactivado o muerto. Una vacuna antitosferínica puede ser una vacuna acelular de *Bordetella pertussis*. También se desvelan composiciones de vacuna que comprenden un componente de un organismo microbiano seleccionado del grupo que consiste en *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Plasmodium* spp., *Bacillus anthracis*, *Vibrio cholera*, *Salmonella typhi*, *Borrelia* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Clostridium* spp., *Mycobacterium leprae*, *Yersinia pestis*, virus de la gripe, virus de la varicela zóster, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus respiratorio sincitial (VRS), virus de la polio, virus de la viruela, virus de la rabia, rotavirus, virus del papiloma humano, virus del Ébola, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, lisavirus, virus del sarampión, virus de las paperas y virus de la rubéola. En determinadas realizaciones, la composición de vacuna comprende un componente de vacuna seleccionado del grupo que consiste en toxoide tetánico, toxoide diftérico, toxina tosferínica inactivada, hemaglutinina filamentosa, pertactina, fimbrias tipo 2, fimbrias tipo 3 y virus respiratorio sincitial inactivado con formalina.

20 Las composiciones de vacuna de la presente invención comprenden al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo que puede administrarse a un paciente, junto con un antígeno, y no destruye la actividad farmacológica del mismo ni es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables de uso son convencionales. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, de E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 15.^a edición (1975), describe composiciones y formulaciones adecuadas para la administración farmacéutica de una vacuna. En general, la naturaleza del vehículo o excipiente dependerá del modo particular de administración que se emplee. Por ejemplo, las formulaciones parenterales comprenden habitualmente líquidos inyectables que incluyen líquidos farmacéutica y fisiológicamente aceptables tales como agua, solución salina fisiológica, soluciones salinas equilibradas, dextrosa acuosa, glicerol o similares, como vehículo. Para composiciones sólidas (por ejemplo, formas de pastilla liofilizada, polvo, píldora, comprimido o cápsula), los vehículos o excipientes sólidos no tóxicos convencionales pueden incluir, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón o estearato de magnesio. Además de vehículos o excipientes biológicamente neutros, las composiciones inmunogénicas que deben administrarse pueden contener pequeñas cantidades de sustancias adyuvantes no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio o monolaurato de sorbitán.

35 Como apreciarán los expertos en la materia, las vacunas se formulan de forma adecuada para que sean compatibles con la vía de administración prevista. Los ejemplos de las vías de administración adecuadas incluyen administración parenteral, p. ej., intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, oral (p. ej., yugal, inhalación, aerosol nasal y pulmonar), intradérmica, transdérmica (tópica), transmucosa e intraocular.

40 Pautas posológicas

El antagonista de IL-4R es para usar en métodos que comprenden administrar al sujeto una vacuna en combinación con el antagonista de IL-4R. Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación con" significa que la vacuna se administra antes, después o de manera simultánea con el antagonista de IL-4R. La expresión "en combinación con" también incluye la administración secuencial o simultánea del antagonista de IL-4R y una vacuna.

50 Por ejemplo, cuando se administra "antes" del antagonista de IL-4R, la vacuna puede administrarse más de 72 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 60 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos o aproximadamente 10 minutos antes de la administración del antagonista de IL-4R. Cuando se administra "después" del antagonista de IL-4R, la vacuna se puede administrar aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 60 horas, aproximadamente 72 horas o más de 72 horas después de la administración del antagonista de IL-4R. La administración "simultánea" con el antagonista de IL-4R significa que el la vacuna se administra al sujeto en una forma de dosificación separada en menos de 5 minutos (antes, después o al mismo tiempo) de la administración del antagonista de IL-4R, o se administra al sujeto como una formulación de dosificación única combinada que comprende tanto la vacuna como el antagonista de IL-4R.

65 La presente invención incluye el antagonista de IL-4R para usar en métodos que comprenden administrar a un sujeto un antagonista de IL-4R con una frecuencia de dosificación de aproximadamente cuatro veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco semanas, una vez cada seis semanas, una vez cada ocho semanas, una vez cada doce

semanas o con menos frecuencia siempre que se logre una respuesta terapéutica. En determinadas realizaciones que implican la administración de un anticuerpo anti-IL-4R, puede emplearse administración una vez a la semana en una cantidad de aproximadamente 25 mg, 50 mg, 150 mg o 300 mg.

5 De acuerdo con determinadas realizaciones de la presente invención, el antagonista de IL-4R se utiliza en métodos que comprenden administrar múltiples dosis del antagonista de IL-4R durante un periodo de tiempo definido. Los métodos según este aspecto comprenden administrar de manera secuencial a un sujeto múltiples dosis de un antagonista de IL-4R. Como se usa en el presente documento, "administrar de manera secuencial" significa que cada
10 dosis del antagonista de IL-4R se administra al sujeto en un punto temporal diferente, p. ej., en días diferentes separados por un intervalo predeterminado (p. ej., horas, días, semanas o meses). La presente invención incluye el antagonista de IL-4R para usar en métodos que comprenden administrar de manera secuencial al paciente una única dosis inicial del antagonista de IL-4R, seguida de una o más dosis secundarias del antagonista de IL-4R y, opcionalmente, seguida de una o más dosis terciarias del antagonista de IL-4R.

15 Las expresiones "dosis inicial", "dosis secundarias" y "dosis terciarias" se refieren a la secuencia temporal de administración del antagonista de IL-4R. Por lo tanto, la "dosis inicial" es la dosis que se administra al inicio de la pauta terapéutica (también denominada "dosis basal"); las "dosis secundarias" son las dosis que se administran después de la dosis inicial; y las "dosis terciarias" son las dosis que se administran después de las dosis secundarias. Las dosis inicial, secundarias y terciarias pueden contener todas la misma cantidad de antagonista de IL-4R, pero generalmente
20 pueden diferir entre sí en términos de frecuencia de administración. En determinadas realizaciones, sin embargo, la cantidad de antagonista de IL-4R contenida en las dosis inicial, secundarias y/o terciarias varía entre ellas (p. ej., se ajusta hacia arriba o hacia abajo según corresponda) durante el transcurso del tratamiento. En determinadas realizaciones, la dosis inicial comprende una primera cantidad del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo y cada una de la o las dosis secundarias comprende una segunda cantidad del anticuerpo o fragmento de
25 unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la primera cantidad de anticuerpo o fragmento del mismo es 1,5x, 2x, 2,5x, 3x, 3,5x, 4x o 5x la segunda cantidad del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. En determinadas realizaciones, una o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) dosis se administran al comienzo de la pauta terapéutica como "dosis de carga" seguidas de dosis posteriores que se administran con menos frecuencia (p. ej., "dosis de mantenimiento"). Por ejemplo, se puede administrar un antagonista de IL-4R a un paciente que lo necesite en una
30 dosis de carga de aproximadamente 300 mg o aproximadamente 600 mg seguida de una o más dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg. En una realización, cada una de la dosis inicial y las una o más dosis secundarias incluyen de 10 mg a 600 mg del antagonista de IL-4R, p. ej., de 100 mg a 400 mg del antagonista de IL-4R, p. ej., 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del antagonista de IL-4R.

35 En una realización ilustrativa de la presente invención, cada dosis secundaria y/o terciaria se administra de 1 a 14 (p. ej., 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½ o más) semanas después de la dosis inmediatamente anterior. La expresión "la dosis inmediatamente anterior", como se usa en el presente documento, significa, en una secuencia de administraciones múltiples, la dosis del antagonista de IL-
40 4R que se administra a un paciente antes de la administración de la siguiente dosis en la secuencia sin dosis intermedias.

Los métodos pueden comprender administrar a un paciente cualquier número de dosis secundarias y/o terciarias de un antagonista de IL-4R. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, al paciente se le administra únicamente una
45 sola dosis secundaria. En otras realizaciones, al paciente se le administran dos o más (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis secundarias. Asimismo, en determinados casos, solo se administra una dosis terciaria única al paciente. En otros casos, al paciente se le administran dos o más (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis terciarias.

En realizaciones que implican múltiples dosis secundarias, cada dosis secundaria puede administrarse a la misma
50 frecuencia que las otras dosis secundarias. Por ejemplo, cada dosis secundaria puede administrarse al paciente de 1 a 6 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. De manera similar, en realizaciones que implican múltiples dosis terciarias, cada dosis terciaria puede administrarse a la misma frecuencia que las otras dosis terciarias. Por ejemplo, cada dosis terciaria puede administrarse al paciente de 2 a 4 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. Como alternativa, la frecuencia a la que se administran las dosis secundarias y/o terciarias a un paciente
55 puede variar durante el transcurso del tratamiento.

Posología

La cantidad de antagonista de IL-4R administrada en combinación con una vacuna a un sujeto es, en general, una
60 cantidad inmunológicamente eficaz. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad inmunológicamente eficaz" significa una cantidad de antagonista de IL-4R que conduce a un aumento de la eficacia de una vacuna, o a una respuesta inmunitaria potenciada o aumentada a una vacuna. En el contexto de la invención, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de antagonista de IL-4R que da lugar a uno o más de: (a) eliminación más rápida del patógeno microbiano del hospedador infectado; (b) reducción del nivel de IgE
65 inducido por una vacuna; (c) un aumento de la IgG específica de antígeno de tipo Th1; (d) reducción de los niveles de IgG específica de antígeno de tipo Th2; (e) reducción del número de dosis de vacuna; y/o (f) mejor protección y retraso

de la infección tras la exposición a patógenos. En determinadas realizaciones, la expresión "cantidad inmunológicamente eficaz" incluye una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista de IL-4R, lo que significa una cantidad necesaria para una respuesta inmunitaria eficaz para prevenir, tratar o aliviar un síntoma o indicación de una enfermedad infecciosa. En determinadas realizaciones, la expresión "cantidad inmunológicamente eficaz" significa una cantidad de antagonista de IL-4R que da lugar a una mejora detectable en uno o más síntomas o indicios en un paciente con dermatitis atópica, asma, poliposis nasal, rinosinusitis crónica, esofagitis eosinofílica o alergia.

Para un anticuerpo anti-IL-4R, una cantidad inmunológicamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 600 mg, p. ej., aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 410 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 430 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 460 mg, aproximadamente 470 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 490 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 510 mg, aproximadamente 520 mg, aproximadamente 530 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 560 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 580 mg, aproximadamente 590 mg o aproximadamente 600 mg del anticuerpo anti-IL-4R. En determinadas realizaciones, se administran a un sujeto 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg o 300 mg de un anticuerpo anti-IL-4R.

La cantidad de antagonista de IL-4R contenida en las dosis individuales puede expresarse en términos de miligramos de anticuerpo por kilogramo del peso corporal del sujeto (es decir, mg/kg). Por ejemplo, el antagonista de IL-4R puede administrarse a un sujeto a una dosis de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del sujeto.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de proporcionar a las personas normalmente versadas en la materia una divulgación y descripción completa de cómo preparar y utilizar los métodos y las composiciones de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la exactitud con respecto a los números utilizados (p. ej., cantidades, temperatura, etc.) pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio, la temperatura está en grados centígrados y la presión es atmosférica o cercana a la atmosférica.

Ejemplo 1: La administración de un anticuerpo anti-IL-4R reduce significativamente la IgE sérica total inducida por la vacuna antitosferínica

En este ejemplo, el efecto de un anticuerpo anti-IL-4R sobre los niveles séricos totales de IgE inducidos por una vacuna antitosferínica de células completas (wP) o acelular (aP) se evaluó utilizando el modelo de infección por exposición mediante aerosol a *Bordetella pertussis*. Se sabe en la técnica que el tétanos así como las vacunas wP y aP inducen un aumento de IgE a escala logarítmica en algunos pacientes. La tabla 1 enumera los componentes de las vacunas aP y wP utilizadas en los ejemplos del presente documento.

Tabla 1: Componentes de las vacunas antitosferínicas acelular (aP; TDaP) y de células enteras (wP; DTP)

Componente de la vacuna	TDaP	DTP
	Adacel (sanofi pasteur)	Triple antígeno (Serum Institute of India)
Toxoide tetánico	5 Lf	≥5 Lf
Toxoide diftérico	2 Lf	≤25 Lf
Célula entera <i>Bordetella pertussis</i>	-	≥4 UI
Toxina tosferínica inactivada	2,5 µg	-

(continuación)

Componente de la vacuna	TDaP	DTP
	Adacel (sanofi pasteur)	Triple antígeno (Serum Institute of India)
Hemaglutinina filamentosa	5 µg	-
Pertactina	3 µg	-
Fimbrias de tipos 2 y 3	5 µg	-
Aluminio (de fosfato de aluminio)	1,5 mg	≥1,5 mg

Ul: unidades Internacionales; Lf: límite de unidades de floculación

Se inmunizaron ratones C57BL/6 con TDaP [Adacel® (Sanofi Pasteur)] o vacuna DTP (Serum Institute of India, Pune, India) los días -42 y -14 antes de una exposición con aerosol a una cepa virulenta de *B. pertussis* (día 0). Los tratamientos con un anticuerpo anti-IL-4R de ratón ("anti-IL-4Rα") o un anticuerpo de control de isotipo comenzaron una semana antes de la inmunización inicial y continuaron semanalmente hasta el día 7. La pauta terapéutica se describe en la figura 1. El anticuerpo anti-IL-4Rα usado en este ejemplo fue un anticuerpo anti-IL-4R de ratón que comprendía una HCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos que comprendía la SEQ ID NO: 12.

Se recogió suero de ratones inmunizados y sin tratamiento previo (12 ratones por grupo) el día 0. Los niveles de IgE total se analizaron mediante ELISA. Los niveles séricos totales de IgE se determinaron mediante ELISA utilizando anticuerpo anti-IgE de ratón conjugado con biotina y estreptavidina conjugada con peroxidasa. Los niveles de anticuerpos se expresan como IgE total (µg/ml) según se determina a partir de una curva patrón.

El tratamiento de ratones con anti-IL-4Rα disminuyó significativamente los niveles séricos totales de IgE en ratones que se inmunizaron con vacunas de TDaP (aP) y DTP (wP) en comparación con los ratones tratados con anticuerpos de control de isotipo (figura 2). La reducción de la IgE sérica indica una reducción de la respuesta de Th2 y/o prevención o reducción de las reacciones alérgicas inducidas por la vacuna.

Ejemplo 2: Efecto del tratamiento con anticuerpos anti-IL-4R sobre anticuerpos IgG séricos específicos de antígeno en ratones vacunados con vacuna antitosferínica

En este ejemplo, se evaluó el efecto del anticuerpo anti-IL-4R sobre los anticuerpos séricos específicos de antígeno inducidos por una vacuna antitosferínica de células enteras (wP; respuesta inmunitaria Th1) o acelular (aP; respuesta inmunitaria Th2) utilizando el modelo de infección por exposición mediante aerosoles a *Bordetella pertussis*. Se inmunizaron ratones C57BL/6 con vacuna antitosferínica acelular (aP) [Adacel® TDaP (Sanofi Pasteur)] o de células enteras (wP) (DTP, Serum Institute of India, Pune, India) los días -42 y -14 antes de una exposición con aerosol a una cepa virulenta de *B. pertussis* (día 0). Los tratamientos con un anticuerpo anti-IL-4R de ratón ("anti-IL-4Rα") o un anticuerpo de control de isotipo comenzaron una semana antes de la inmunización inicial y continuaron semanalmente hasta el día 7. La pauta terapéutica se describe en la figura 1. El anticuerpo anti-IL-4Rα usado en este ejemplo fue un anticuerpo anti-IL-4R de ratón que comprendía una HCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos que comprendía la SEQ ID NO: 12. Se recogió suero de ratones inmunizados y sin tratamiento previo (4 ratones por grupo por experimento) el día de la exposición. Los anticuerpos séricos específicos de antígeno se analizaron mediante ELISA utilizando *B. pertussis* termoinactivada unida a placa o FHA (5 mg/ml). Los anticuerpos unidos se detectaron utilizando anticuerpos anti-ratón conjugados con biotina IgG, IgG1, IgG2a o IgG2c y estreptavidina conjugada con peroxidasa. Los niveles de anticuerpos se expresan como el título de criterio de valoración medio determinado mediante extrapolación de la parte lineal de la curva de titulación a 2 DE por encima del valor de fondo obtenido con suero de ratón no inmune.

Se analizó IgG sérica específica para *B. pertussis* termoinactivada en ratones tratados con wP, mientras que la IgG sérica específica para hemaglutinina filamentosa (FHA) se analizó en ratones tratados con aP. La inmunización con aP o wP indujo IgG específica de *B. pertussis*; los títulos de IgG totales no cambiaron mediante el tratamiento con anti-IL-4Rα en ratones inmunizados con aP, pero se observó un ligero (aunque significativo) aumento de la IgG total específica de antígeno en los ratones inmunizados con wP (figura 3). La inmunización con aP indujo predominantemente anticuerpos IgG1 anti-FHA (indicativos de respuesta específica Th2), que se redujeron significativamente con el tratamiento anti-IL-4Rα (figura 4). Los títulos de IgG2a e IgG2c específicos de FHA (indicativos de respuesta Th1) mejoraron significativamente con el tratamiento con anti-IL-4Rα; los títulos fueron significativamente mayores en ratones inmunizados con aP tratados con anti-IL-4Rα en comparación con ratones inmunizados con aP tratados con anticuerpos de control de isotipo (figuras 5 y 6). No hubo diferencias significativas en los títulos de anticuerpos IgG1 específicos de *B. pertussis* (HK-BP) entre grupos experimentales inmunizados con wP, pero hubo un aumento ligeramente significativo en los títulos de IgG2a e IgG2c específicos de HK-BP en el grupo tratado con anti-IL4Rα en comparación con el anticuerpo de control de isotipo. Este aumento en los títulos de IgG2a e IgG2c no es significativo para experimentos individuales (cada uno de los cuales consiste en 4 ratones por grupo),

pero es significativo cuando se combinan los resultados de múltiples experimentos.

Por lo tanto, el tratamiento anti-IL-4R α redujo la respuesta Th2 inducida por la inmunización con la vacuna aP y mejoró la respuesta Th1; esto se reflejó en un cambio de anticuerpos IgG1 séricos a anticuerpos IgG2a/c y una disminución en las concentraciones de IgE.

Ejemplo 3: Efecto del anticuerpo anti-IL-4R sobre la producción de citocinas específicas de antígeno

En este ejemplo, se estudió el efecto del anticuerpo anti-IL-4R sobre la producción de citocinas específicas de antígeno después de la reestimulación de esplenocitos *ex vivo* utilizando el modelo de infección por exposición con aerosoles a *Bordetella pertussis*. Se inmunizaron ratones C57BL/6 con vacuna antitosferínica acelular (aP) [Adacel[®] TDaP (Sanofi Pasteur)] o de células enteras (wP) (DTP, Serum Institute of India, Pune, India) los días -42 y -14 antes de una exposición con aerosol a una cepa virulenta de *B. pertussis* (día 0). Los tratamientos con un anticuerpo anti-IL-4R de ratón ("anti-IL-4R α ") o un anticuerpo de control de isotipo comenzaron una semana antes de la inmunización inicial y continuaron semanalmente hasta el día 7. La pauta terapéutica se describe en la figura 1. El anticuerpo anti-IL-4R α usado en este ejemplo fue un anticuerpo anti-IL-4R de ratón que comprendía una HCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos que comprendía la SEQ ID NO: 12. Se recogió suero de ratones inmunizados y sin tratamiento previo (4 ratones por grupo por experimento) el día de la exposición (día 0). La producción de citocinas específicas de antígeno por parte de las células del bazo se analizó mediante ELISA. Se prepararon esplenocitos a partir de bazos de ratones mediante rotura mecánica del tejido del bazo. Los esplenocitos se cultivaron con los números o concentraciones indicados de *B. pertussis* terminoinactivada o FHA purificada. Los sobrenadantes se eliminaron después de 72 h y las concentraciones de IL-13, IL-17 e IFN γ se determinaron mediante ELISA.

Las células del bazo de ratones inmunizados con aP tratados con anti-IL-4R α produjeron interferón gamma (IFN γ) significativamente mayor, dependiente de la dosis, en respuesta a la estimulación con FHA que los ratones tratados con control de isotipo (figura 7). Se detectaron concentraciones de IFN γ en las células del bazo de todos los ratones tratados con anti-IL-4R α , pero en concentraciones bajas en uno de cada cuatro ratones en los ratones inmunizados con aP tratados con control de isotipo. Hubo una tendencia hacia una reducción de IL-13 en células del bazo de ratones inmunizados con aP tratados con anti-IL-4R α (datos no mostrados). No se detectó IL-17 específica de FHA. La producción de IFN γ e IL-17 específica de *B. pertussis* por esplenocitos de ratones inmunizados con wP después de la reestimulación fue similar en todos los grupos inmunizados (datos no mostrados).

Ejemplo 4: El tratamiento con anticuerpo anti-IL-4R mejora la eficacia de la vacuna antitosferínica

En este ejemplo, la eficacia protectora del anticuerpo anti-IL-4R como adyuvante para una vacuna antitosferínica de células enteras (wP) o acelular (aP) se evaluó utilizando el modelo de infección por exposición con aerosoles a *Bordetella pertussis*. Se inmunizaron ratones C57BL/6 con vacuna antitosferínica acelular (aP) [Adacel[®] TDaP (Sanofi Pasteur)] o de células enteras (wP) (DTP, Serum Institute of India, Pune, India) los días -42 y -14 antes de una exposición con aerosol a una cepa virulenta de *B. pertussis* (día 0). Los tratamientos con un anticuerpo anti-IL-4R de ratón ("anti-IL-4R α ") o un anticuerpo de control de isotipo comenzaron una semana antes de la inmunización inicial y continuaron semanalmente hasta el día 7. La pauta terapéutica se describe en la figura 1. El anticuerpo anti-IL-4R α usado en este ejemplo fue un anticuerpo anti-IL-4R de ratón que comprendía una HCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos que comprendía la SEQ ID NO: 12.

Los niveles de unidades formadoras de colonias (UFC) por pulmón se evaluaron a los 0, 3, 7, 10 y 14 días después de la exposición a *B. pertussis*. En resumen, la evolución de la infección se siguió mediante la realización de recuentos de UFC en los pulmones de grupos de 4 ratones a intervalos después de la exposición. Los pulmones se extrajeron asépticamente y se homogeneizaron en 1 ml de solución salina estéril en hielo. Se colocó homogeneizado sin diluir y diluido en serie de pulmones individuales por triplicado en placas de agar Bordet-Gengou y se calculó el número de UFC después de 5 días de incubación. El límite de detección fue de aproximadamente 0,3 log₁₀ UFC por pulmón para grupos de 4 ratones en cada momento.

La inmunización con la vacuna wP confirió el nivel más alto de protección contra la exposición en aerosol a *B. pertussis* viva (figura 8). El tratamiento anti-IL-4R α en los ratones inmunizados con wP eliminó la infección de manera similar a los ratones inmunizados con wP tratados con control de isotipo. El tratamiento anti-IL-4R α mejoró significativamente la eficacia de la vacuna aP; los ratones inmunizados con la vacuna aP y tratados con anti-IL-4 α tuvieron una carga bacteriana pulmonar significativamente menor el día 3 en comparación con los ratones tratados con control de isotipo. El tratamiento anti-IL-4R α aumentó la eficacia de la vacuna aP en un tercio según las áreas bajo las curvas de aclaramiento. Los resultados de este ejemplo sugieren que el bloqueo de IL-4R en general es una estrategia terapéutica útil para potenciar el efecto protector de las vacunas que inducen la respuesta Th2.

Ejemplo 5: La administración de un anticuerpo anti-IL-4R mejora la eficacia de una dosis única de vacuna

En este ejemplo, se utilizó un modelo de infección por exposición con aerosol a *Bordetella pertussis* para evaluar el

efecto del anticuerpo anti-IL-4R sobre la eficacia de una dosis única de vacuna.

Se inmunizaron ratones C57BL/6 una vez con la vacuna aP (Adacel® TDaP; Sanofi Pasteur) o la vacuna wP (DTP, Serum Institute of India, Pune, India), tres semanas antes de una exposición en aerosol a una cepa virulenta de *B. pertussis*. Los tratamientos con un anticuerpo anti-IL-4R de ratón ("anti-IL-4Rα") o un anticuerpo de control de isotipo se iniciaron una semana antes de la inmunización y continuaron semanalmente durante la duración del estudio. La pauta terapéutica se describe en la figura 9. El anticuerpo anti-IL-4Rα usado en este ejemplo fue un anticuerpo que comprendía una HCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos que comprendía la SEQ ID NO: 12.

A continuación, los ratones se expusieron a *B. pertussis*; las UFC de pulmón se evaluaron a los 0, 3, 7, 14 y 21 días después de la infección. En resumen, la evolución de la infección se siguió mediante la realización de recuentos de UFC en los pulmones de grupos de 4 ratones a intervalos después de la exposición. Los pulmones se extrajeron asepticamente y se homogeneizaron en 1 ml de solución salina estéril en hielo. Se colocó homogeneizado sin diluir y diluido en serie de pulmones individuales por triplicado en placas de agar Bordet-Gengou y se calculó el número de UFC después de 5 días de incubación. El límite de detección fue de aproximadamente 0,3 log₁₀ UFC por pulmón para grupos de 4 ratones en cada momento.

La inmunización con la vacuna wP confirió el nivel más alto de protección contra la exposición en aerosol a *B. pertussis* viva (figura 10) y la eficacia de la vacuna wP no cambió con el tratamiento anti-IL-4Rα. El tratamiento anti-IL-4Rα mejoró significativamente la eficacia de la vacuna aP, incluso cuando la vacuna se redujo a una sola dosis. Los ratones inmunizados con aP y tratados con anti-IL-4α eliminaron la infección bacteriana el día 14, mientras que los ratones inmunizados con aP y tratados con el control de isotipo todavía tenían 4 log₁₀ bacterias el día 14 y no habían eliminado completamente la infección el día 21. El tratamiento anti-IL-4Rα aumentó la eficacia de la vacuna aP en un tercio según las áreas bajo las curvas de aclaramiento.

El anti-IL-4Rα mejoró significativamente la eficacia de la vacuna aP, con la infección por *B. pertussis* totalmente eliminada el día 14. El protocolo de inmunización de una dosis ilustra claramente la mayor eficacia de la vacuna aP en combinación con el tratamiento anti-IL4Rα.

Ejemplo 6: Efecto de bajas dosis de anticuerpo anti-IL-4R sobre la respuesta Th1 a la vacuna antitosferínica acelular

En este ejemplo, el efecto de un anticuerpo anti-IL-4R sobre los anticuerpos séricos totales y específicos de antígeno inducidos por la vacuna aP se evalúa en un modelo de ratón (como se describe en los ejemplos 1 a 5 en el presente documento). Los ratones C57BL/6 se inmunizan con la vacuna antitosferínica acelular (aP) [Adacel® TDaP (Sanofi Pasteur)]. Los ratones se tratan con un anticuerpo anti-IL-4R de ratón ("anti-IL-4Rα") o un anticuerpo de control de isotipo antes de la inmunización inicial (ver posteriormente). El anticuerpo anti-IL-4Rα usado en este ejemplo es un anticuerpo anti-IL-4R de ratón que comprende una HCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 12.

En un primer experimento, se administran de 1 a 5 dosis del anticuerpo anti-IL-4R a animales en diferentes grupos a 25 mg/kg de peso corporal del ratón antes de la vacunación con aP. A un grupo de animales se le administra adicionalmente el anticuerpo anti-IL-4R simultáneamente con la vacuna aP. A un grupo de animales se le administra adicionalmente una dosis de refuerzo de la vacuna aP 4 semanas después de la dosis de sensibilización.

En otro experimento, se administran de 1 a 5 dosis del anticuerpo anti-IL-4R a animales en diferentes grupos a 10 mg/kg de peso corporal del ratón antes de la vacunación con aP. A un grupo de animales se le administra adicionalmente el anticuerpo anti-IL-4R simultáneamente con la vacuna aP. A un grupo de animales se le administra adicionalmente una dosis de refuerzo de la vacuna aP 4 semanas después de la dosis de sensibilización.

En otro experimento, se administran de 1 a 5 dosis del anticuerpo anti-IL-4R a animales en diferentes grupos a 1 mg/kg de peso corporal del ratón antes de la vacunación con aP. A un grupo de animales se le administra adicionalmente el anticuerpo anti-IL-4R simultáneamente con la vacuna aP. A un grupo de animales se le administra adicionalmente una dosis de refuerzo de la vacuna aP 4 semanas después de la dosis de sensibilización.

Se recoge suero de ratones inmunizados y sin tratamiento previo 7 días y 21 días después de la administración de la vacuna. Los anticuerpos séricos específicos de antígeno se analizan mediante ELISA utilizando *B. pertussis* termoinactivada unida a placa o FHA (5 mg/ml). Los anticuerpos unidos se detectan utilizando anticuerpos anti-ratón conjugados con biotina IgG, IgG1, IgG2a o IgG2c y estreptavidina conjugada con peroxidasa. Los niveles de anticuerpos se expresan como el título de criterio de valoración medio determinado mediante extrapolación de la parte lineal de la curva de titulación a 2 DE por encima del valor de fondo obtenido con suero de ratón no inmune.

Se espera que los ratones a los que se les administren dosis bajas de anticuerpo anti-IL-4R antes y/o simultáneamente con la administración de la vacuna aP muestren un cambio de anticuerpos séricos IgG1 a anticuerpos séricos IgG2a/c y una disminución de la concentración de IgE. Adicionalmente, se espera que incluso una dosis única de anticuerpo

anti-IL-4R administrada antes de la vacunación con la vacuna aP conduzca a una reducción de los niveles séricos de IgG1 y a un aumento de los niveles séricos de IgG2a/c y a una disminución de los niveles de IgE (es decir, cambiar de respuesta Th2 a Th1). Por lo tanto, el tratamiento anti-IL-4Rα en dosis bajas antes y/o durante la administración de la vacuna reduce la respuesta Th2 inducida por la inmunización con la vacuna aP y potencia la respuesta Th1.

Ejemplo 7: Bloqueo de IL-4R como adyuvante de la vacuna aP en un modelo de cría de babuino

Se evaluó la eficacia de un anticuerpo anti-IL-4R como adyuvante de la vacuna antitosferínica acelular (aP) en un modelo de cría de babuino clínicamente relevante (Warfel *et al.* 2014, *PNAS* 111: 787). El anticuerpo anti-IL-4Rα usado en este ejemplo fue un anticuerpo anti-IL-4R de mono que comprendía una HCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos que comprendía la SEQ ID NO: 15 (denominada en lo sucesivo en el presente documento "mAb1").

En la tabla 2 se presenta el diseño del estudio.

Tabla 2: Diseño del estudio de vacunación y tratamiento

Grupo	Vacuna	Calendario de vacunación (meses)	Tratamiento	Calendario de tratamiento (meses)	Número de animales
1	Sin vacunar	Ninguna	Placebo	1, 2, 3, 4, 5, 6	2
2	Sin vacunar	Ninguna	mAb1	1, 2, 3, 4, 5, 6	2
3	aP	2, 4, 6	Placebo	1, 2, 3, 4, 5, 6	4
4	aP	2, 4, 6	mAb1	1, 2, 3, 4, 5, 6	4
5	aP	2, 4, 6	mAb1	2, 4, 6	4
6	wP	2, 4, 6	Placebo	1, 2, 3, 4, 5, 6	4

Los babuinos se inmunizan con dosis humanas de aP o wP, por vía intramuscular a los 2, 4 y 6 meses de edad. Para estudios que utilizan aP, los animales se vacunan con Daptacel (Sanofi Pasteur) o Infanrix (GlaxoSmithKline). Para estudios que utilizan wP, los animales se vacunan con triple antígeno (Serum Institute of India). Los animales sin vacunar son de la misma edad. Todos los animales reciben placebo o mAb1 por vía subcutánea a los 1, 2, 3, 4, 5 y 6 meses de edad en una dosis fija, excepto el grupo 5 (tabla 2) que recibe mAb1 a los 2, 4 y 6 meses de edad a dosis fija. Se extrae sangre total para suero y PBMC a los 1, 2, 3, 4, 5 y 6 meses de edad. Se evalúan los niveles de mAb1 y los niveles de totales de IgG, IgG1, IgG4 e IgE específicas de la tosferina en el suero. Los animales se exponen a *B. pertussis* entre los 6 y 8 meses de edad.

Se espera que los animales tratados con anticuerpo anti-IL-4R antes de la vacunación con aP muestren un aumento de los niveles de IgG1 específica de tosferina (específica de Th1) y una disminución de los niveles de IgG4 específica de tosferina (específica de Th2). Lo que es más importante, los animales tratados con anticuerpo anti-IL-4R antes de la vacunación con la vacuna aP están protegidos contra la enfermedad tras la exposición a la *B. pertussis*, como lo demuestra una eliminación más rápida de la infección bacteriana de los pulmones.

Ejemplo 8: Ensayo clínico de vacuna antitosferínica acelular en combinación con anticuerpo anti-IL-4R en adolescentes de 10 a 15 años

La eficacia de un anticuerpo anti-IL-4R como adyuvante se mide en un ensayo clínico en adolescentes de 10 a 15 años. Uno de los objetivos del ensayo es estudiar la eficacia de la vacuna antitosferínica acelular (TDaP, Adacel®, Sanofi Pasteur) en combinación con dupilumab. El dupilumab es un anticuerpo anti-IL-4R completamente humano que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10; un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR que comprenden las SEQ ID NO: 1/2; y secuencias CDR de cadena pesada y ligera que comprenden las SEQ ID NO: 3 a 8.

Los tratamientos del estudio incluyen una dosis de carga de 400 mg de dupilumab el día 1, seguida de una dosis semanal de 200 mg; o una dosis doble de placebo el día 1, seguida de una dosis semanal de placebo. Los sujetos del estudio reciben una inyección de 200 mg de dupilumab, o placebo, por vía subcutánea los días 8, 15, 22, 29, 36 y 43. El día 29, todos los sujetos reciben una dosis única de vacuna TDaP (Adacel®, sanofi). Los sujetos se supervisan para detectar una reacción alérgica a la vacuna. Los títulos de Ig sérica específica de la vacuna se comprueban 1, 4, 8, 16 y 24 semanas después de la inyección de la vacuna.

Las variables de eficacia medidas en este estudio incluyen: (a) títulos de IgE; (b) títulos de IgG total específica de FHA; y (c) títulos de IgG1 e IgG4 específicas de FHA.

El criterio de valoración principal del estudio es la proporción de sujetos tratados con dupilumab con una respuesta

positiva a la vacuna el día 43. La respuesta positiva se define como uno o más de: (i) títulos de IgE más bajos en sujetos de estudio tratados con dupilumab; (ii) mayores títulos de IgG4 específica de vacuna (p. ej., anti-FHA) en sujetos de estudio tratados con dupilumab; y (iii) menor número de acontecimientos adversos (reacciones alérgicas) en sujetos tratados con dupilumab en comparación con placebo.

Al final del estudio, los sujetos tratados con dupilumab tienen uno o más de los siguientes: (a) título de IgE más bajo en comparación con el placebo; (b) título de IgG total anti-FHA más alto en comparación con el placebo; (c) títulos de IgG4 más bajos y de IgG1 más altos en comparación con el placebo. Más del 50 % de los sujetos del estudio muestran una respuesta positiva a la vacuna.

Ejemplo 9: Ensayo clínico de dosis de refuerzo de vacuna antitosferínica acelular en combinación con anticuerpo anti-IL-4R en niños menores de 10 años

La eficacia de un anticuerpo anti-IL-4R como adyuvante se mide en un ensayo clínico en niños menores de 10 años. Uno de los objetivos del ensayo es estudiar la eficacia de la vacuna antitosferínica acelular (DTaP, Sanofi Pasteur) en combinación con dupilumab. El dupilumab es un anticuerpo anti-IL-4R completamente humano que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10; un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR que comprenden las SEQ ID NO: 1/2; y secuencias CDR de cadena pesada y ligera que comprenden las SEQ ID NO: 3 a 8.

Los tratamientos del estudio incluyen una dosis de carga de 50 mg de dupilumab el día 1, seguida de una dosis de 25 mg; o una dosis doble de placebo el día 1, seguida de una dosis de placebo. Los sujetos del estudio reciben una inyección subcutánea de 25 mg de dupilumab (o placebo) quincenalmente los días 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99 y 113; seguida de inyecciones de dosis secundarias los días 141, 155, 162, 169, 176 y 183. Todos los sujetos reciben una dosis de vacuna (DTaP) el día 43, seguida de dosis de refuerzo los días 113 y 176.

Los sujetos se supervisan para detectar una reacción alérgica a la vacuna. Los títulos de Ig sérica específica de la vacuna se comprueban 1, 4 y 8 semanas después de cada dosis de vacuna.

Las variables de eficacia medidas en este estudio incluyen: (a) títulos de IgE; (b) títulos de IgG total específica de FHA; y (c) títulos de IgG1 e IgG4 específicas de FHA.

El criterio de valoración principal del estudio es la proporción de sujetos tratados con dupilumab con una respuesta positiva a la vacuna en el día. La respuesta positiva se define como uno o más de: (i) títulos de IgE más bajos en sujetos de estudio tratados con dupilumab; (ii) mayores títulos de IgG1 específica de vacuna (p. ej., anti-FHA) en sujetos de estudio tratados con dupilumab; y (iii) menor número de acontecimientos adversos (reacciones alérgicas) en sujetos tratados con dupilumab en comparación con placebo.

Al final del estudio, los sujetos tratados con dupilumab tienen uno o más de los siguientes: (a) título de IgE más bajo en comparación con el placebo; (b) título de IgG total anti-FHA más alto en comparación con el placebo; (c) títulos de IgG4 más bajos y de IgG1 más altos en comparación con el placebo. Más del 50 % de los sujetos del estudio muestran una respuesta positiva a la vacuna. Más del 50% de los sujetos tratados con dupilumab muestran títulos de IgG1 más altos.

Ejemplo 10: Ensayo clínico para investigar las respuestas a la vacuna en adultos con dermatitis atópica tratados con dupilumab

Este fue un estudio 32 semanas, de grupos paralelos, comparativo con placebo, con doble ocultación, aleatorizado, que evaluó las respuestas de inmunización a la vacunación con Adacel® con toxoide tetánico adsorbido (tétanos, difteria y tosferina acelular [TDaP]) y Menomune (polisacárido meningocócico) en adultos con DA de moderada a grave a los que se trató con dupilumab administrado por vía subcutánea. Los pacientes elegibles (194 pacientes) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir dupilumab o placebo durante 16 semanas. La aleatorización se estratificó según la gravedad inicial de la enfermedad (EGI de moderada frente a grave). El periodo de tratamiento fue de 16 semanas, con un periodo de seguimiento posterior de 16 semanas.

Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio fue evaluar las respuestas a la vacuna dependientes de linfocitos T de pacientes con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave que no estaban controlados adecuadamente con medicación tópica, a los que se trató con dupilumab 300 mg subcutáneo (s.c.) semanalmente.

Los objetivos secundarios del estudio fueron evaluar: (i) respuestas a la vacuna independientes de linfocitos T de pacientes con DA de moderada a grave a los que se trató con dupilumab 300 mg s.c. semanalmente; (ii) seguridad de las vacunas administradas simultáneamente y dupilumab s.c. en pacientes con DA de moderada a grave; y (iii) eficacia de dupilumab en pacientes con DA de moderada a grave.

El criterio de valoración principal del estudio fue la proporción de pacientes con una respuesta positiva al toxoide tetánico (la vacuna Adacel [TDaP]) en la semana 16 del estudio (es decir, 4 semanas después de la vacunación). Una respuesta positiva se definió como un aumento ≥ 4 veces con respecto al valor inicial en los títulos de IgG antitetánica 4 semanas después de la administración de Adacel para pacientes con títulos iniciales $\geq 0,1$ UI/ml o un título de $\geq 0,2$ UI/ml para pacientes con títulos iniciales de $< 0,1$ UI/ml.

Los criterios de valoración secundarios fueron: (i) proporción de pacientes con una respuesta positiva en la semana 16 del estudio con respuesta positiva definida como un aumento ≥ 2 veces desde el valor inicial previo a la vacunación en el título de IgG antitetánica para pacientes con títulos de anticuerpos antitetánicos previos a la vacunación $\geq 0,1$ UI/ml o un título de $\geq 0,2$ UI/ml para pacientes con títulos previos a la vacunación de $< 0,1$ UI/ml; (ii) Respuesta a Menomune: un título de SBA ≥ 8 para el serogrupo C (Immunological Basis for Immunization Series Module 15: Meningococcal Disease, Organización Mundial de la Salud 2010); (iii) proporción de pacientes que logran una Evaluación global del investigador ([EGI] (0-1) en la semana 16; (iv) proporción de pacientes que logran una reducción de al menos el 50 % en las puntuaciones del índice de gravedad y área del eccema (EASI) en la semana 16; (v) proporción de pacientes que logran una reducción de al menos el 75 % en las puntuaciones del índice de gravedad y área del eccema (EASI) en la semana 16; (vi) cambio desde el valor inicial en la escala numérica (NRS) de intensidad máxima de prurito en la semana 16; (vii) cambio desde el valor inicial en BSA en la semana 16; (viii) cambio desde el valor inicial en el eritema de la puntuación global de signos individuales (GISS) en la semana 1; (ix) cambio desde el valor inicial en la infiltración/papulación de GISS en la semana 16; (x) cambio desde el valor inicial en las excoriaciones de GISS en la semana 16; (xi) cambio desde el valor inicial en la liquenificación de GISS en la semana 16; (xii) cambio desde el valor inicial hasta la semana 16 en la medición del eccema orientada al paciente (POEM); (xiii) incidencia de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AADT) graves hasta la semana 20; (xiv) incidencia de interrupción del fármaco del estudio debido a un AADT hasta la semana 20; y (xv) incidencia de infecciones cutáneas hasta la semana 20.

Diseño del estudio

El estudio consta de un periodo de selección, un periodo de tratamiento y un periodo de seguimiento. Los pacientes recibieron una inyección semanal de dupilumab desde el día 1 hasta la semana 15. Después de proporcionar la formación adecuada sobre la inyección, los pacientes/cuidadores inyectaron ellos mismos el dupilumab durante las semanas en las que no estaba programada ninguna consulta clínica (semanas 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14 y 15). El sitio se comunicó telefónicamente con el paciente para realizar consultas en las semanas 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14 y 15. En la semana 12, los pacientes recibieron la vacuna Adacel (TDaP) y la vacuna Menomune. La respuesta a las vacunas (títulos de IgG antitetánica y títulos de anticuerpos bactericidas séricos (SBA) contra serogrupos meningocócicos) se evaluó 4 semanas después.

Los pacientes que usaron o no emolientes, corticoesteroides tópicos de potencia leve a elevada y/o inhibidores tópicos de la calcineurina eran potencialmente elegibles para su inscripción. Los pacientes recibieron tratamiento con terapias tópicas para la DA y/o con corticoesteroides sistémicos en dosis bajas (≤ 10 mg de prednisona o su equivalente) en cualquier momento durante el estudio y pudieron continuar con el fármaco del estudio. Se utilizó un ciclo único de corticoesteroides sistémicos en dosis altas (cualquier dosis de esteroide > 10 mg de prednisona o su equivalente) como medicación de rescate durante un máximo de 14 días después del inicio y se completó desde el día 1 hasta la semana 10 durante el estudio, pero el fármaco del estudio se suspendió temporalmente durante este tiempo. Los pacientes tratados con corticoesteroides sistémicos en dosis altas para la DA podrían reanudar la toma del fármaco del estudio 5 semividas después de suspender el corticoesteroide sistémico, siempre y cuando el paciente no tuviera acontecimientos adversos (AA) clínicamente significativos en curso asociados con el inmunosupresor específico, y después de la consulta y acuerdo con el monitor médico. Después de la semana 10 y hasta la semana 16, se prohibió el uso de corticoesteroides sistémicos en dosis altas.

Para la cohorte de dupilumab, los pacientes recibieron una dosis de carga de 600 mg s.c. el día 1, seguida de 300 mg cada semana desde la semana 1 hasta la semana 15.

Para la cohorte de placebo, los pacientes recibieron una dosis de carga s.c. el día 1 seguida de una dosis s.c. semanal de placebo desde la semana 1 hasta la semana 15.

Vacuna Adacel (TDaP): Se vacunó a los pacientes con la vacuna Adacel (TDaP) i.m. en la semana 12.

Vacuna Menomune: Se vacunó a los pacientes con la vacuna Menomune s.c. en la semana 12.

Se proporcionó Adacel (Tdap) fabricada por Sanofi Pasteur en jeringas precargadas. Cada dosis de 0,5 ml contenía 5 Lf (unidades de floculación) de toxoide tetánico (T), 2 Lf de toxoide diftérico (d) y antígenos de tosferina acelulares (2,5 μ g de toxina tosferínica desintoxicada, 5 μ g de hemaglutinina filamentosa [FHA], 3 μ g de pertactina [PRN], 5 μ g de fimbrias de tipos 2 y 3 [FIM]). Otros ingredientes por cada dosis de 0,5 ml incluyeron 1,5 mg de fosfato de aluminio (0,33 mg de aluminio) como adyuvante, ≤ 5 μ g de formaldehído residual, < 50 ng de glutaraldehído residual y 3,3 mg (0,6 % v/v) de 2 fenoxietanol (no como conservante). Los antígenos son los mismos que los de DAPTACELR, toxoides

diférico y tetánico y vacuna antitosferínica acelular adsorbida (DTaP); sin embargo, la vacuna Adacel (Tdap) está formulada con cantidades reducidas de toxina diférica y tosferínica desintoxicada. Se proporcionó Menomune, fabricado por Sanofi Pasteur, como un vial de dosis única para uso s.c. El diluyente (0,6 ml) para la presentación de dosis única contenía agua destilada apirógena, estéril y sin conservantes. El diluyente (6 ml) para la presentación multidosis contenía agua destilada estéril, apirógena y timerosal, un derivado del mercurio, que se añadió como conservante a la vacuna reconstituida.

Población del estudio

La población objetivo incluyó adultos con DA de moderada a grave cuya enfermedad no se controlaba adecuadamente con medicamentos tópicos, incluidos los que no eran candidatos adecuados para el tratamiento con terapia tópica eficaz.

Criterios de inclusión: Un paciente tenía que cumplir los siguientes criterios para ser elegible para su inclusión en el estudio: (1) hombres o mujeres adultos de 18 a 64 años con DA crónica (según los criterios de consenso de la Academia Estadounidense de Dermatología, [Eichenfeld 2004]) que había estado presente durante al menos 3 años antes de la visita de selección; (2) Pacientes con antecedentes recientes documentados (en los 6 meses anteriores a la visita de selección) de respuesta inadecuada a un ciclo suficiente de tratamiento ambulatorio con medicamentos tópicos para la DA, o para quienes las terapias tópicas para la DA no eran aconsejables por otros motivos (p. ej., debido a los efectos secundarios o a los riesgos de seguridad); (3) Puntuación del índice de intensidad y extensión del eccema (EASI) ≥ 16 en la visita de selección y en la visita inicial; (4) Puntuación de la Evaluación Global del Investigador (EGI) ≥ 3 (en la escala EGI de 0 a 4) en las visitas de selección e inicial; y (5) Superficie corporal (SC) de afectación de la DA ≥ 10 % en las visitas de selección e inicial.

Nota para el criterio n.º 2: La respuesta inadecuada se definió como la imposibilidad de lograr y mantener la remisión o un estado de baja actividad de la enfermedad (comparable con EGI 0 = normal a 2 = leve) a pesar del tratamiento con una pauta diaria de corticoesteroides tópicos de potencia media a elevada (\pm inhibidor tópico de calcineurina según corresponda), aplicada durante al menos 28 días o durante la duración máxima recomendada por la información de prescripción del producto (p. ej., 14 días para corticoesteroides tópicos superpotentes), lo que fuera más corto. Los pacientes con tratamiento sistémico documentado para la DA en los últimos 6 meses también se consideraron con respuesta inadecuada a los tratamientos tópicos y fueron elegibles para el tratamiento con dupilumab después del reposo adecuado. Fueron efectos secundarios o riesgos de seguridad importantes los que superaron los beneficios potenciales del tratamiento e incluyeron la intolerancia al tratamiento, reacciones hipersensibles, atrofia cutánea significativa y efectos sistémicos, según la evaluación del investigador o del médico tratante del paciente. La documentación aceptable incluía notas del expediente contemporáneas que registraran la prescripción de medicación tópica y el resultado del tratamiento, o documentación del investigador basada en la comunicación con el médico tratante del paciente. Si la documentación era inadecuada, los pacientes potenciales fueron reevaluados después de obtener dicha documentación (p. ej., pacientes para los que no ha funcionado un tratamiento de 28 días con corticoesteroides tópicos de potencia media a alta [\pm inhibidor tópico de la calcineurina]).

A los pacientes se les permitió ingresar al estudio con o sin emolientes, corticoesteroides tópicos +/- inhibidores tópicos de la calcineurina, pero debían cumplir los siguientes requisitos: (i) los pacientes tratados con un agente tópico contra la DA al inicio del estudio deben haber estado tomando un régimen estable durante al menos 14 días o al menos la duración máxima del tratamiento recomendada por la información de prescripción, lo que fuera menor; y (ii) los pacientes que no fueron tratados con un agente o agentes tópicos contra la DA al inicio del estudio pueden no haberlos usado dentro de los 7 días anteriores a la visita inicial.

Procedimientos y evaluaciones

La eficacia de dupilumab en esta población se evaluó mediante la medición de los títulos de IgG contra el tétanos y los títulos de SBA para los serogrupos meningocócicos, un cuestionario de calidad de vida (CDV) y resultados comunicados por los pacientes. La respuesta a las vacunas se evaluó mediante la medición de los títulos de IgG contra el tétanos y los títulos de SBA para los serogrupos meningocócicos.

Variables de análisis

Se resumieron las siguientes variables demográficas y de características basales:

Variables demográficas: edad en el momento de la selección (año), grupo de edad (<65, ≥ 65), sexo, etnia, raza, peso basal (kg), altura (m) e IMC (kg/m²)

Características basales: (i) duración de la DA, (ii) isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA e IgE totales), títulos de IgG antitetánica y títulos de SBA para los antígenos polisacáridos de grupos A, C, Y y W-135, (iii) Parámetros relacionados con la dermatitis atópica (DA), incluida la escala numérica del prurito (NRS), puntuación de la evaluación global del investigador (EGI), puntuación del índice de intensidad y extensión del eccema (EASI), puntuación global de signos individuales (GISS), afectación de la superficie corporal (SC) por parte de la dermatitis atópica, evaluación global del estado de la enfermedad por parte del paciente y medida de eccema orientada al

paciente (POEM). Los parámetros relacionados con la DA se han descrito en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. n.º US2014/0072583.

Plan estadístico

5 El conjunto de análisis completo (FAS) incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron cualquier fármaco del estudio; se basa en el tratamiento asignado (como fue aleatorizado). Los criterios de valoración de eficacia se analizaron utilizando el FAS. El conjunto de análisis de seguridad (SAF) incluye a todos los pacientes aleatorizados que recibieron cualquier fármaco del estudio; se basa en el trato recibido (como fue tratado). El cumplimiento/administración del tratamiento y todas las variables de seguridad clínica se analizaron mediante el SAF. Se exploró a los pacientes que respondieron a la vacuna contra el tétanos en la semana 16 del estudio comparando las proporciones de pacientes con respuesta positiva entre dupilumab y placebo utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificada por estratos de aleatorización (gravedad de la enfermedad). Se presentó un IC del 90 % con un valor de p exploratorio. Para criterios de valoración continuos, se utilizó un modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM). Este modelo incluye los factores (efectos fijos) para el tratamiento, estratos de aleatorización (gravedad de la enfermedad), visitas de estudio, interacción de tratamiento por visita y valor basal relevante. Las inferencias estadísticas se obtuvieron del MMRM. La media de mínimos cuadrados y el IC del 90 % se obtuvieron del modelo MMRM y no se proporcionó ningún valor de p.

20 Resultados

Las características demográficas y basales se presentan en las tablas 3 a 6.

Tabla 3: Características demográficas de la población del estudio

	Placebo (N = 97)	Dupilumab 300 mg (N = 97)	Total (N = 194)
Edad (años) (DE)	40 (14,0)	39 (13,6)	40 (13,8)
Origen étnico n (%)			
No hispano o latino	84 (86,6 %)	81 (83,5 %)	165 (85,1 %)
Hispano o latino	13 (13,4 %)	15 (15,5 %)	28 (14,4 %)
No indicado	0	1 (1,0 %)	1 (0,5 %)
Raza n (%)			
Blanco	67 (69,1 %)	60 (61,9 %)	127 (65,5 %)
Negro	17 (17,5 %)	23 (23,7 %)	40 (20,6 %)
Asiático	11 (11,3 %)	12 (12,4 %)	23 (11,9 %)
Nativo americano	0	1 (1,0 %)	1 (1,5 %)
Otros	2 (2,1 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)
Sexo n (%)			
Hombre	46 (47,4 %)	49 (50,5 %)	95 (49,0 %)
Mujer	51 (52,6 %)	48 (49,5 %)	99 (51,0 %)
Altura (cm) (DE)	167,7 (11,31)	169,0 (10,08)	168,3 (10,71)
Peso (kg) (DE)	81,4 (19,00)	81,1 (19,08)	81,3 (18,99)
IMC (kg/m ²) (DE)	29,0 (7,72)	27,9 (5,64)	28,5 (6,78)

Tabla 4: Títulos basales de anticuerpos

	Placebo (N = 97)	Dupilumab 300 mg (N = 97)	Total (N = 194)
IgG total (g/l) (DE)	12,4 (3,4)	12,2 (3,5)	12,3 (3,4)
IgM total (g/l) (DE)	1,0 (0,6)	1,0 (0,5)	1,0 (0,6)
IgA total (g/l) (DE)	2,8 (1,2)	2,5 (1,0)	2,7 (1,1)

(continuación)

	Placebo (N = 97)	Dupilumab 300 mg (N = 97)	Total (N = 194)
IgE total (g/l) (DE)	1275,7 (1298,2)	1051,4 (1250,5)	1157,1 (1273,5)
Título de IgG antitetánica UI/ml	1,7 (1,9)	1,5 (1,3)	1,6 (1,6)
Título de Ab bactericida sérico (SBA) Media (DE)	132,5 (639,26)	62,2 (252,70)	97,5 (486,98)

Tabla 5: Características basales para los parámetros asociados a la DA

	Placebo (N = 97)	Dupilumab 300 mg (N = 97)	Total (N = 194)
Superficie corporal (SC)	49,3 (24,6)	45,8 (23,0)	47,5 (23,8)
Índice de intensidad y extensión del eccema (EASI)	31,2 (13,8)	29,0 (13,1)	30,1 (13,4)
Puntuación de la evaluación global del investigador (EGI)	3,4 (0,5)	3,4 (0,5)	3,4 (0,5)
Pacientes con puntuación EGI 3	60 (61,9 %)	58 (59,8 %)	118 (60,8 %)
Pacientes con puntuación EGI 4	37 (38,1 %)	39 (40,2 %)	76 (39,2 %)
Escala numérica (NRS) del prurito máximo semanal	7,3 (2,2)	7,4 (2,2)	7,3 (2,2)
Puntuación global de señales individuales (GISS) Puntuación total	8,8 (1,8)	8,8 (1,8)	8,8 (1,8)
Puntuación de la medida de eccema orientada al paciente (POEM)	20,6 (5,6)	21,5 (6,0)	21,1 (5,8)
Evaluación global del paciente sobre el estado de la enfermedad			
Malo (1)	35 (36,1 %)	40 (41,2 %)	75 (38,7 %)
Normal (2)	44 (45,4 %)	35 (36,1 %)	79 (40,7 %)
Bueno (3)	15 (15,5 %)	18 (18,6 %)	33 (17,0 %)
Muy bueno (4)	3 (3,1 %)	2 (2,1 %)	5 (2,6 %)
Excelente (5)	0	2 (2,1 %)	2 (1,0 %)

Tabla 6: Sumario de los antecedentes médicos de DA

	Placebo cada semana (N = 97)	Dupilumab 300 mg cada semana (N = 97)	Total (N = 194)
Duración de la dermatitis atópica (años)			
n	97	97	194
Media (DE)	27 (17,2)	28 (15,0)	28 (16,1)
Mediana	26	26	26
Mín: Máx	4 : 60	3 : 60	3 : 60
Edad de diagnóstico de la dermatitis atópica crónica	97	97	194
Antes de los 5 años	47 (48,5 %)	58 (59,8 %)	105 (54,1 %)
Entre los 5 y 9 años	13 (13,4 %)	8 (8,2 %)	21 (10,8 %)
Entre los 10 y 19 años	15 (15,5 %)	12 (12,4 %)	27 (13,9 %)
Entre los 20 y 29 años	6 (6,2 %)	4 (4,1 %)	10 (5,2 %)
Entre los 30 y 39 años	4 (4,1 %)	3 (3,1 %)	7 (3,6 %)
40 años y más	12 (12,4 %)	12 (12,4 %)	24 (12,4 %)

(continuación)

	Placebo cada semana (N = 97)	Dupilumab 300 mg cada semana (N = 97)	Total (N = 194)
Número (%) de pacientes con antecedentes médicos personales de afecciones atópicas/alérgicas	97	97	194
Dermatitis atópica	97 (100 %)	97 (100 %)	194 (100 %)
Brote de DA/infección de la piel	93 (95,9 %)	81 (83,5 %)	174 (89,7 %)
Otras alergias	70 (72,2 %)	65 (67,0 %)	135 (69,6 %)
Rinitis alérgica	50 (51,5 %)	54 (55,7 %)	104 (53,6 %)
Asma	54 (55,7 %)	51 (52,6 %)	105 (54,1 %)
Alergia alimentaria	35 (36,1 %)	42 (43,3 %)	77 (39,7 %)
Conjuntivitis alérgica	20 (20,6 %)	22 (22,7 %)	42 (21,6 %)
Urticaria	29 (29,9 %)	21 (21,6 %)	50 (25,8 %)
Terapia inmunosupresora	22 (22,7 %)	13 (13,4 %)	35 (18,0 %)
Rinosinusitis crónica	13 (13,4 %)	10 (10,3 %)	23 (11,9 %)
Sensibilidad a la aspirina	1 (1,0 %)	4 (4,1 %)	5 (2,6 %)
Número (%) de pacientes con antecedentes médicos personales de afecciones atópicas/alérgicas			
Pólipos nasales	6 (6,2 %)	4 (4,1 %)	10 (5,2 %)
Cirugía para pólipos nasales	2 (2,1 %)	3 (3,1 %)	5 (2,6 %)
Esofagitis eosinofílica	1 (1,0 %)	0	1 (0,5 %)
Número (%) de pacientes con antecedentes médicos familiares de afecciones atópicas/alérgicas	68	68	136
Dermatitis atópica	41 (42,3 %)	51 (52,6 %)	92 (47,4 %)
Asma	32 (33,0 %)	31 (32,0 %)	63 (32,5 %)
Rinitis alérgica	26 (26,8 %)	27 (27,8 %)	53 (27,3 %)
Otras alergias	28 (28,9 %)	21 (21,6 %)	49 (25,3 %)
Alergia alimentaria	15 (15,5 %)	18 (18,6 %)	33 (17,0 %)
Urticaria	9 (9,3%)	11 (11,3 %)	20 (10,3 %)
Conjuntivitis alérgica	8 (8,2 %)	10 (10,3 %)	18 (9,3 %)
Rinosinusitis crónica	5 (5,2 %)	7 (7,2 %)	12 (6,2 %)
Pólipos nasales	1 (1,0 %)	3 (3,1 %)	4 (2,1 %)
Esofagitis eosinofílica	0	1 (1,0 %)	1 (0,5 %)

5 La proporción de pacientes con una respuesta positiva al toxoide tetánico en la semana 16 en el grupo de tratamiento con dupilumab (83,3 %) fue similar a la del grupo de tratamiento con placebo (83,7 %). Un IC del 90 % de la diferencia entre los grupos de tratamiento fue (-9,41 %, 8,69 %).

10 Las medidas secundarias de respuesta incluyeron: la proporción de pacientes con una respuesta positiva a la vacunación contra el tétanos definida como un aumento ≥ 2 veces en los títulos de IgG antitetánica 4 semanas después de la vacunación (semana 16); y la proporción de pacientes con una respuesta positiva a Menomune definida como una respuesta de anticuerpos bactericidas séricos (SBA) al serogrupo C de ≥ 8 , 4 semanas después de la vacunación (semana 16).

Una proporción similar de pacientes en el grupo tratado con dupilumab (95,6 %) logró un aumento ≥ 2 veces en los

títulos de IgG antitetánica en comparación con los pacientes tratados con placebo (94,6 %). También se observó una respuesta uniforme a la vacuna menomune en ambos grupos de tratamiento; el 86,7 % de los pacientes tratados con dupilumab alcanzaron un SBA >8 en comparación con el 87,0 % de los pacientes tratados con placebo. Los IC del 90 % de las diferencias entre los grupos de tratamiento en las respuestas al toxoide tetánico (aumento ≥ 2 veces) y Menomune fueron (-4,29 %, 6,27 %) y (-8,54 %, 7,96 %), respectivamente. Sin embargo, los pacientes tratados con dupilumab mostraron una toxicidad reducida asociada con el toxoide tetánico (p. ej., reacciones cutáneas), en comparación con el placebo.

Los resultados de otros criterios de valoración secundarios de eficacia se presentan en la tabla 7.

Tabla 7: Criterios de valoración secundarios de eficacia (semana 16)

	Placebo cada semana (N = 97)	Dupilumab 300 mg cada semana (N = 97)
Número (%) de pacientes con EGI 0-1	10 (10,3 %)	43 (44,3 %)
Diferencia en % (IC del 90 %)	34,0 % (24,29 %, 43,75 %)	
Número (%) de pacientes con EASI 50	31 (32,0 %)	70 (72,2 %)
Diferencia en % (IC del 90 %)	40,2 % (29,40 %, 51,01 %)	
Número (%) de pacientes con EASI 75	19 (19,6 %)	52 (53,6 %)
Diferencia en % (IC del 90 %)	34,0 % (23,38 %, 44,66 %)	
Cambio en el NRS máximo semanal	-2,33 (0,267)	-4,46 (0,256)
Diferencia de medias MC (IC del 90 %)	-2,13 (-2,74, -1,51)	
% de cambio de NRS máxima semanal	-27,89 (4,256)	-60,79 (4,045)
Diferencia de medias MC (IC del 90 %)	-32,89 (-42,54, -23,25)	
Número (%) de pacientes con reducción de NRS ≥ 3	26 (26,8 %)	55 (56,7 %)
Diferencia en % (IC del 90 %)	29,9 % (18,80 %, 41,00 %)	
Número (%) de pacientes con reducción de NRS ≥ 4	19 (19,6 %)	49 (50,5 %)
Diferencia en % (IC del 90 %)	30,9 % (20,27 %, 41,59 %)	
Cambio en SC	-12,0 (2,15)	-30,0 (2,04)
Diferencia de medias MC (IC del 90 %)	-18,0 (-22,9, -13,2)	
Cambio en POEM	-4,8 (0,73)	-13,3 (0,70)
Diferencia de medias MC (IC del 90 %)	-8,5 (-10,2, -6,9)	
Cambio en GISS	-1,8 (0,29)	-4,2 (0,28)
Diferencia de medias MC (IC del 90 %)	-2,5 (-3,1, -1,8)	
Todos p<0,0001		

Los análisis adicionales incluyen títulos de IgE total y de IgG1 e IgG4 específicos de FHA en pacientes tratados con placebo y dupilumab. Se espera que los pacientes tratados con dupilumab tengan títulos de IgE más bajos, en comparación con el placebo.

Los pacientes que recibieron dupilumab tuvieron una IgE total significativamente más baja en comparación con el placebo (tabla 8).

Tabla 8: Niveles totales de IgE desde el inicio hasta el final del estudio

	Placebo cada semana (N = 79)	Dupilumab 300 mg cada semana (N = 76)	Valor de p ^a
UI/ml basal (RIC)	1886 (397:7200)	798 (214:2784)	

(continuación)

	Placebo cada semana (N = 79)	Dupilumab 300 mg cada semana (N = 76)	Valor de p ^a
Semana 12 UI/ml (RIC)	1943 (361:9000)	468,5 (129:1366)	
Semana 16 UI/ml (RIC)	1679 (333:8700)	363,5 (97,25:1172)	
Semana 32 UI/ml (RIC)	1754 (284:7900)	323,5 (85,75:969,3)	
Porcentaje de cambio desde el inicio hasta la semana 32 (RIC)	-7,229 % (-24,87:18,07)	-54,78 % (-72,69:-46,58)	<0,0001
^a El porcentaje de cambio de IgE entre los grupos tratados con placebo y dupilumab se comparó mediante la prueba de la t de Mann-Whitney			

Se analizaron los niveles de IgE en respuesta a los componentes de la vacuna TDaP [toxina tosferínica (PT), pertactina tosferínica (PRN) y toxoide tetánico (TT)]. Además de la IgE específica de la vacuna, se incluyeron dos alérgenos en el análisis (Fel d 1; un alérgeno de gato y Bet v 1; un alérgeno de abedul). Las respuestas de anticuerpos alérgicos al alérgeno y a los antígenos de TDaP se evaluaron midiendo los niveles de IgE de Fel d 1, Bet v 1, toxoide tetánico (TT), toxina tosferínica (PT) y pertactina tosferínica (PRN) a través de un ensayo de anticuerpos Luminex[®] modificado. Los sueros de la semana 12 (momento de la inmunización con TDaP), la semana 16 (fin del periodo de tratamiento) y la semana 32 (fin del estudio) se trataron con GullSORB[™] y se incubaron con microesferas recubiertas de Fel d 1, Bet v 1, TT, PT o PRN. Los niveles de IgE específica unida se detectaron mediante un anticuerpo anti-hIgE conjugado con R-ficoeritina (PE) y se comunicaron como intensidad fluorescente media (IFM) de IgE específica de TDaP TT, PT o PRN o alérgeno Fel d 1 o Bet v 1. Los valores tres DE por encima de la media de un suero de control negativo se consideraron IgE positivos para ese antígeno o alérgeno TDaP respectivo.

Las respuestas de IgE a Fel d 1 tendieron a ser más bajas y las respuestas de IgE a Bet v 1 fueron significativamente más bajas en los individuos tratados con dupilumab, especialmente en la semana 32 (fin del estudio). Cincuenta y cuatro y el 12,1 % de los individuos tratados con dupilumab frente al 65,2 % y el 30,4 % de los individuos tratados con placebo fueron positivos para IgE específica de Fel d 1 ($p = 0,067$) e IgE específica de Bet v 1 ($p < 0,001$), respectivamente, en la semana 32. Se desconocía el estado alérgico de los pacientes a estos alérgenos.

Los pacientes tratados con dupilumab y placebo tenían unas IFM de IgE específica de TDaP similares; sin embargo, los pacientes tratados con placebo mostraron una mayor frecuencia de inducción de una respuesta de IgE específica de TDaP. La tabla 9 muestra la seropositividad de IgE específica de TDaP entre los pacientes tratados con placebo y dupilumab en la semana 12 (momento de la inmunización con TDaP), semana 16 (fin del periodo de tratamiento) y semana 32 (fin del estudio).

Tabla 9: Seropositividad de IgE específica para TDaP en pacientes tratados con placebo y dupilumab desde el momento de la inmunización hasta el final del estudio

	Placebo (N = 69)	Dupilumab 300 mg cada semana (N = 74)	Valor de p ^a
Semana 12			
Número (%) de IgE positivos para 1 antígeno de TDaP	13 (18,84 %)	11 (14,86 %)	
Número (%) de IgE positivos para 2 antígenos de TDaP	9 (13,04 %)	7 (9,46 %)	
Número (%) de IgE positivos para 3 antígenos de TDaP	12 (17,39 %)	5 (6,76 %)	
Número total (%) de IgE positivos para TDaP	34 (49,27 %)	23 (31,08 %)	0,0398
Semana 16			
Número (%) de IgE positivos para 1 antígeno de TDaP	7 (10,14 %)	12 (16,22 %)	
Número (%) de IgE positivos para 2 antígenos de TDaP	17 (24,64 %)	6 (8,11 %)	
Número (%) de IgE positivos para 3 antígenos de TDaP	16 (23,19 %)	8 (10,81 %)	
Número total (%) de IgE positivos para TDaP	40 (57,97 %)	26 (35,15 %)	0,0074

(continuación)

	Placebo (N = 69)	Dupilumab 300 mg cada semana (N = 74)	Valor de p ^a
Semana 32			
Número (%) de IgE positivos para 1 antígeno de TDaP	14 (20,29 %)	9 (12,16 %)	
Número (%) de IgE positivos para 2 antígenos de TDaP	8 (11,59 %)	6 (8,11 %)	
Número (%) de IgE positivos para 3 antígenos de TDaP	23 (33,33 %)	13 (17,57 %)	
Número total (%) de IgE positivos para TDaP	45 (65,21 %)	28 (37,83 %)	0,0014
^a La positividad de IgE para TDaP entre los individuos tratados con placebo y dupilumab se comparó mediante la prueba exacta de Fisher			

Como se muestra en la tabla 9, la mayoría de los pacientes tratados con dupilumab (62,16 %) fueron seronegativos para la IgE específica de la vacuna en comparación con el placebo (34,78 %) al final del estudio (semana 32).

En general, los individuos tratados con dupilumab tuvieron una disminución significativa (-54,7 % desde el valor inicial) en la IgE total en comparación con los individuos tratados con placebo (-7,2 %) al final del estudio ($p = <0,0001$). Los pacientes tratados con dupilumab tenían menos probabilidades de desarrollar respuestas de IgE específicas de TDaP. Para la semana 32 (fin del estudio), el 37,8 % de los pacientes tratados con dupilumab frente al 65,22 % de los pacientes tratados con placebo desarrollaron anticuerpos IgE específicos de TDaP (la mayoría de los pacientes fueron positivos para IgE de TDaP para los tres antígenos de la vacuna medidos).

Los títulos de IgG1 e IgG4 específicas de FHA se determinaron en las semanas 4, 16 y 32 en pacientes tratados con placebo y dupilumab. Los pacientes que recibieron dupilumab mostraron un aumento significativo de la IgG1 específica de FHA a las 4 semanas y 16 semanas después de la vacunación, pero no se observaron respuestas específicas al tratamiento. Se supuso que, en función de sus edades, es posible que los pacientes hubieran recibido un ciclo completo de wP durante su infancia. De ser así, esto indicaría que había un sesgo hacia Th1 en los pacientes sensibilizados con wP que se mantuvo hasta la edad adulta.

Seguridad

Se estudiaron los AA que aparecen durante el tratamiento (AADT, AA que se produjeron o cuya gravedad empeoró en comparación con el valor inicial durante el periodo de tratamiento y seguimiento) y valores potencialmente clínicamente significativos que aparecen durante el tratamiento (PCSV) en variables de laboratorio, ECG y signos vitales. Hubo 3 AADT graves en 3 pacientes que tomaban dupilumab (3,1 %). Hubo una micosis fungoide en estadio IV, un carcinoma epidermoide y una reacción similar a la enfermedad del suero. No hubo acontecimientos adversos graves que aparecen durante el tratamiento en el grupo de placebo. La incidencia de acontecimientos adversos que aparecen durante el tratamiento fue menor en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo, (55,7 %, frente a 61,9 %, respectivamente). Una revisión de los acontecimientos adversos según la clasificación de órganos del sistema (SOC) del MedDRA no mostró ningún patrón que sugiera un efecto adverso del fármaco en un sistema de órganos específico. Los SOC notificados con más frecuencia fueron "Infecciones e infestaciones" (32,0 % para placebo, frente a 35,1 % para dupilumab), "Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración" (7,2 % para placebo frente a 16,5 % para dupilumab), "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo" (16,5 % para placebo frente a 7,2 % para dupilumab), 'Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos' (10,3 % para placebo frente a 7,2 % para dupilumab), 'Trastornos gastrointestinales' (5,2 % para placebo frente a 11,3 % para dupilumab). Los AADT más comunes incluyeron Infección del tracto respiratorio superior (14,4 % para placebo frente a 11,3 % para dupilumab), Dermatitis atópica (11,3 % para placebo frente a 1,0 % para dupilumab) y nasofaringitis (5,2 % para placebo frente a 4,1 % para dupilumab). El grupo tratado con dupilumab mostró una menor incidencia de reacciones en el lugar de la inyección, inflamación localizada o inflamación de los ganglios linfáticos asociada con las inyecciones de vacunas, en comparación con el placebo.

Conclusiones

El dupilumab no suprimió la respuesta de los pacientes a la vacuna dependiente de linfocitos T (dTAp) ni a la vacuna independiente de linfocitos T (Menomune). La respuesta de los pacientes tratados con dupilumab 300 mg cada semana a la vacuna dependiente de linfocitos T (dTAp) y a la vacuna independiente de linfocitos T (Menomune) fue comparable a la respuesta de los pacientes tratados con placebo. Todos los criterios de valoración secundarios de eficacia mostraron significación estadística a favor del grupo de dupilumab. El dupilumab 300 mg cada semana fue seguro y se toleró bien. El perfil de seguridad de dupilumab parecía coherente con el observado en estudios anteriores.

Ejemplo 11: Duración de la respuesta Th1 frente a Th2 a la vacuna antitosferínica en seres humanos

5 Este ejemplo examina la duración de la respuesta Th1/Th2 a las vacunas antitosferínicas en sujetos humanos sensibilizados con vacuna antitosferínica de células enteras (wP) o acelular (aP) en la infancia. Los individuos sensibilizados con la vacuna wP o aP se dividen en 6 grupos. Los individuos sensibilizados con wP o aP reciben refuerzo con wP, aP o ninguna vacuna (control). En los grupos se estudian los isotipos de anticuerpos (isotipos de IgG total y específica de antígeno e IgE). Un estudio anterior examinó las respuestas de los linfocitos T en estos individuos (Bancroft *et al.* 2016; 304-305: 35-43).

10 Se espera que los individuos sensibilizados con wP muestren isotipos de anticuerpos específicos de la respuesta Th1 (aumento de los niveles séricos de IgG1 específica de antígeno), ya sea potenciados por aP o wP. De manera similar, los individuos sensibilizados con aP muestran isotipos de anticuerpos específicos de la respuesta Th2 (aumento de los niveles séricos de IgG4 específica de antígeno) independientemente del refuerzo con aP/wP. Esto indica que la respuesta desencadenada en respuesta a la vacunación inicial por aP (respuesta específica de Th2) o wP (respuesta específica de Th1) persiste hasta la edad adulta.

15 Basándose en los resultados, se sugiere administrar un antagonista de IL-4R en el momento y/o antes de la dosis inicial. A los individuos a los que se les administra la vacuna aP se les administra un anticuerpo anti-IL-4R antes y/o simultáneamente con la vacuna aP para imprimir una respuesta Th1 en el momento de la vacunación inicial.

Ejemplo 12: Comparación del anticuerpo anti-IL-4R como adyuvante con otros adyuvantes

20 Este ejemplo examina la eficacia de un anticuerpo anti-IL-4R como adyuvante en comparación con otros adyuvantes. El anticuerpo anti-IL-4Ra usado en este ejemplo es un anticuerpo anti-IL-4R de ratón que comprende una HCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 12 ("anti-IL-4Rα").

25 Los ratones se inmunizan con ovoalbúmina como antígeno modelo en combinación con diferentes adyuvantes como alumbre, AS04, AS03, MF59 y anti-IL-4Rα. Se analizan los anticuerpos séricos totales y específicos de antígeno. Se espera que la administración de anti-IL-4Rα refuerce la inmunidad a la ovoalbúmina e induzca una respuesta Th1 en comparación con la propia ovoalbúmina.

30 En otro experimento, se administra anti-IL-4Rα en combinación con ovoalbúmina y alumbre. Es conocido en la técnica que el alumbre induce la respuesta Th2. Aquí se espera que la administración de anti-IL4Rα actúe como un modulador/bloqueador inmunológico específico del alumbre y conduzca a un cambio en la respuesta Th1.

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para usar en un método de vacunación contra la tosferina, comprendiendo el método administrar un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) en combinación con una vacuna antitosferínica a un sujeto que lo necesite, en donde:
- la vacuna comprende tosferina acelular; y
 - el antagonista de IL-4R es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R α y comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.
2. El antagonista de IL-4R para su uso según la reivindicación 1, en donde:
- (a) el antagonista de IL-4R se administra al sujeto como una dosis única antes o simultáneamente con la vacuna;
 - (b) el antagonista de IL-4R se administra al sujeto antes o simultáneamente con la vacuna; o
 - (c) se administra una dosis inicial del antagonista de IL-4R seguida de una o más dosis posteriores.
3. El antagonista de IL-4R para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde:
- (a) cada dosis del antagonista de IL-4R se administra por vía subcutánea a una dosis de aproximadamente 1 - 50 mg/kg de peso corporal del sujeto; o
 - (b) cada dosis del antagonista de IL-4R se administra por vía subcutánea a una dosis de 10 - 600 mg.
4. El antagonista de IL-4R para su uso según la reivindicación 3, en donde el antagonista de IL-4R se administra:
- (a) a una dosis de 50 mg, 100 mg, 200 mg o 300 mg; o
 - (b) dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas o una vez cada 4 semanas; o
 - (c) a una dosis inicial de 600 mg seguida de una o más dosis secundarias en donde cada dosis secundaria comprende 300 mg; o
 - (d) a una dosis inicial de 400 mg seguida de una o más dosis secundarias en donde cada dosis secundaria comprende 200 mg.
5. El antagonista de IL-4R para su uso según la reivindicación 1, en donde la vacuna se administra en una dosis inicial seguida de una o más dosis posteriores (de refuerzo).
6. El antagonista de IL-4R para su uso según la reivindicación 5, en donde cada dosis posterior (de refuerzo) se administra de 2 a 24 meses después de la dosis inmediatamente anterior.
7. Un antagonista de IL-4R para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde:
- (a) el sujeto es un niño o adolescente que tiene ≤ 18 años; o
 - (b) el sujeto es un adulto mayor de 50 años.
8. El antagonista de IL-4R para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el antagonista de IL-4R es:
- (a) un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2;
 - (b) un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10; o
 - (c) dupilumab.
9. Una composición de vacuna que comprende:
- un componente de vacuna que comprende tosferina acelular; y
 - un adyuvante que aumenta los anticuerpos de isotipo IgG específicos del antígeno de tipo T auxiliar 1 (Th1) de un sujeto contra la vacuna, en donde el adyuvante comprende un antagonista de IL-4R, en donde el antagonista de IL-4R es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R α y comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones

- determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8; en donde el antagonista de IL-4R está presente en una cantidad de 10 a 600 mg.
- 5
10. La composición de vacuna de la reivindicación 9, en donde la tosferina acelular comprende un componente de vacuna seleccionado del grupo que consiste en toxina tosferínica inactivada, hemaglutinina filamentosa, pertactina, fimbrias de tipo 2 y fimbrias de tipo 3.
- 10
11. La composición de vacuna de la reivindicación 9, en donde la vacuna comprende toxina tosferínica inactivada.
12. La composición de vacuna de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende además un segundo adyuvante.
- 15
13. La composición de vacuna de la reivindicación 12, en donde el segundo adyuvante es alumbre.
14. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en donde el antagonista de IL-4R es:
- 20
- (a) un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2;
- 25
- (b) un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10; o
- (c) dupilumab.

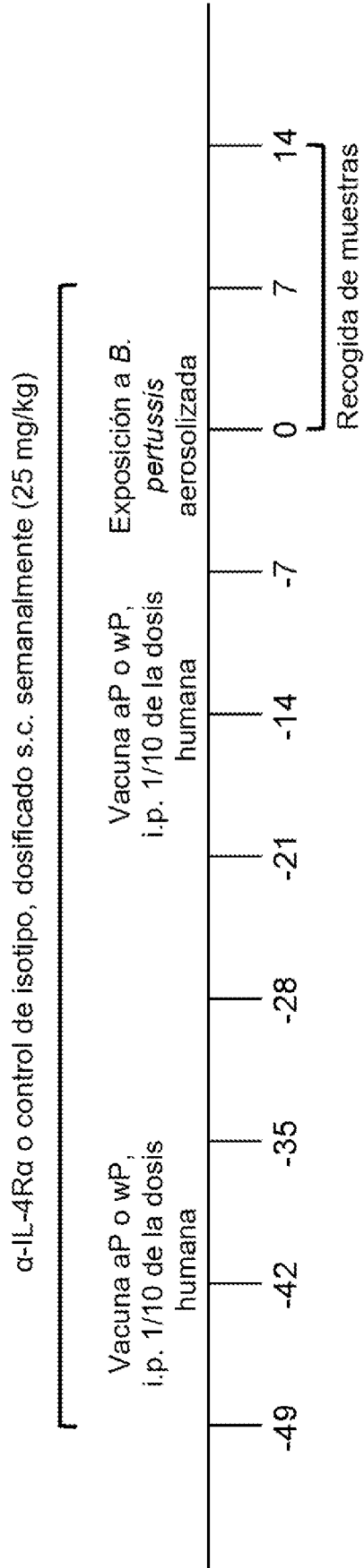


Figura 1

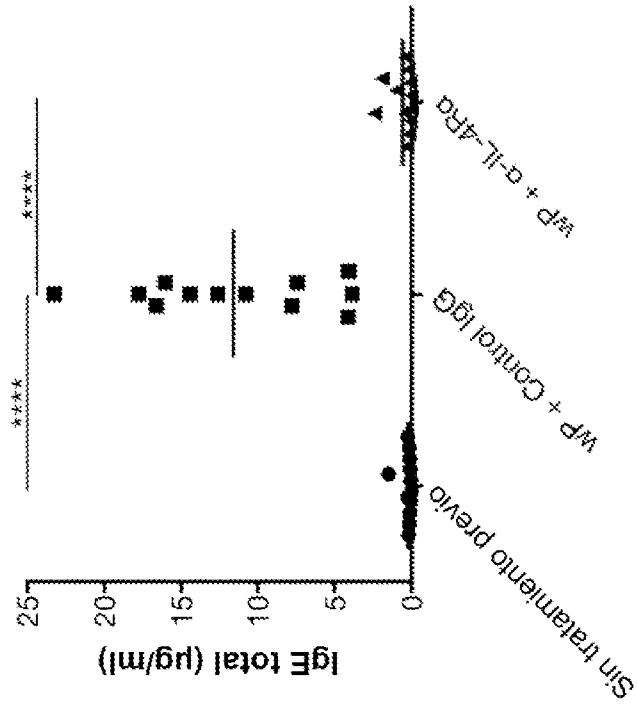


Figura 2B

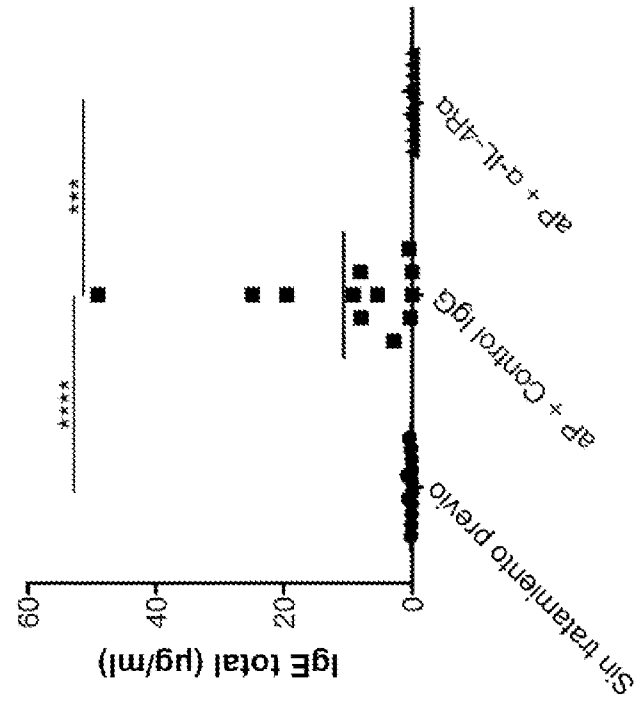


Figura 2A

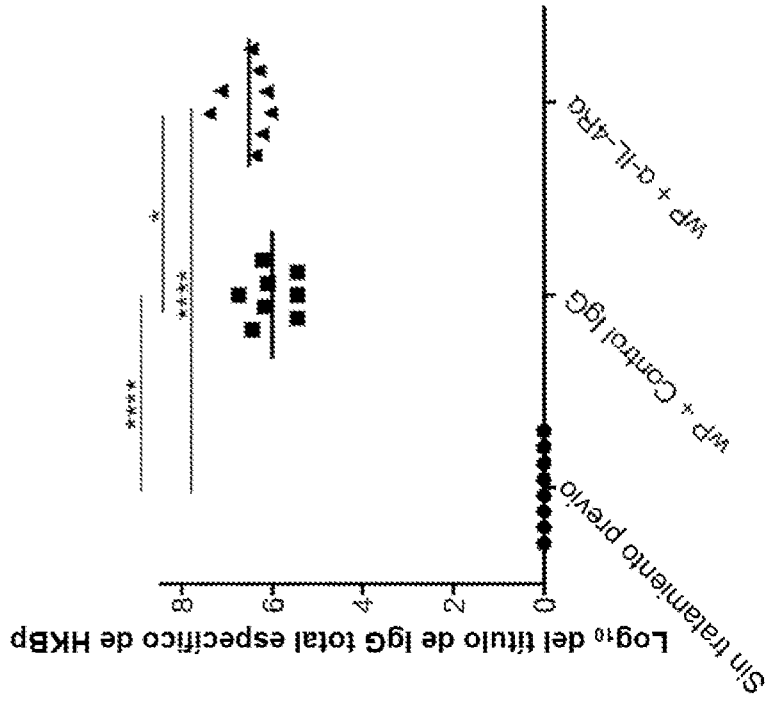


Figura 3B

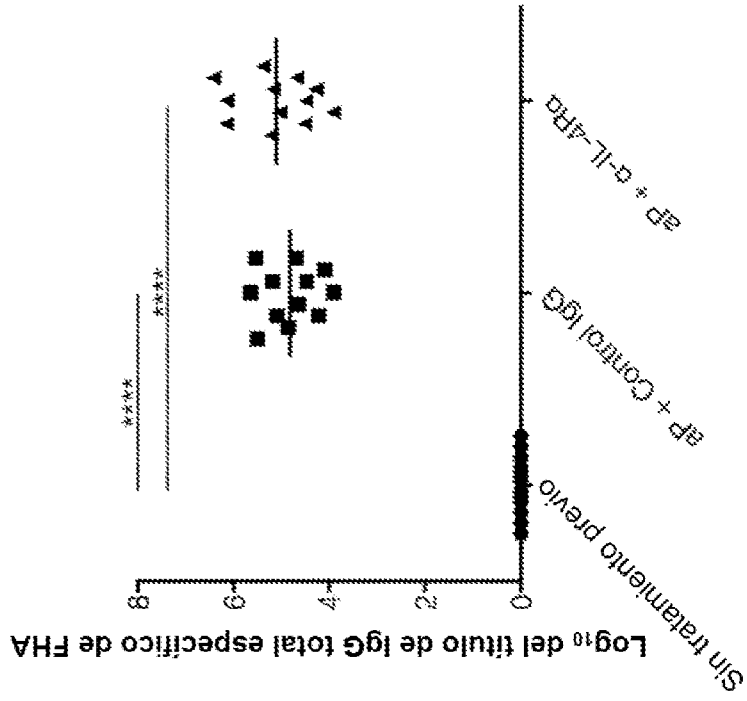


Figura 3A

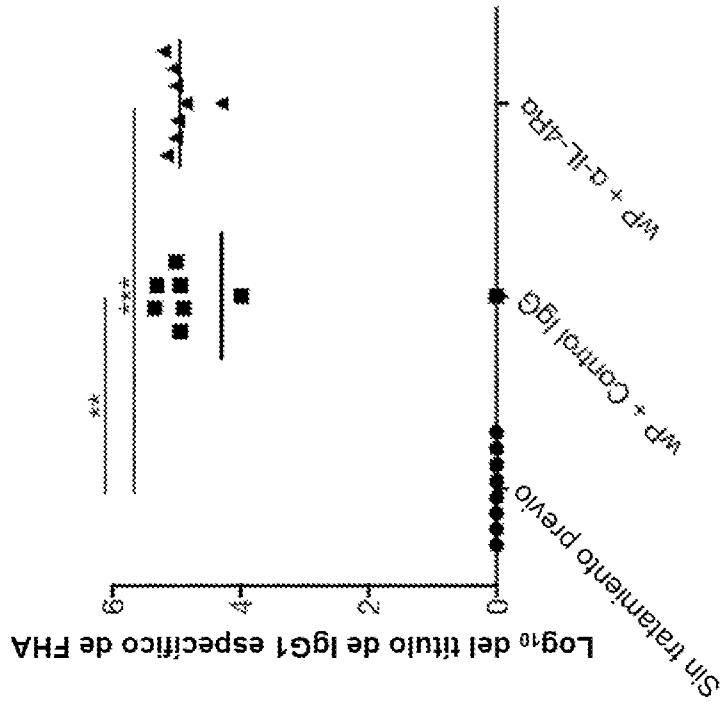


Figura 4B

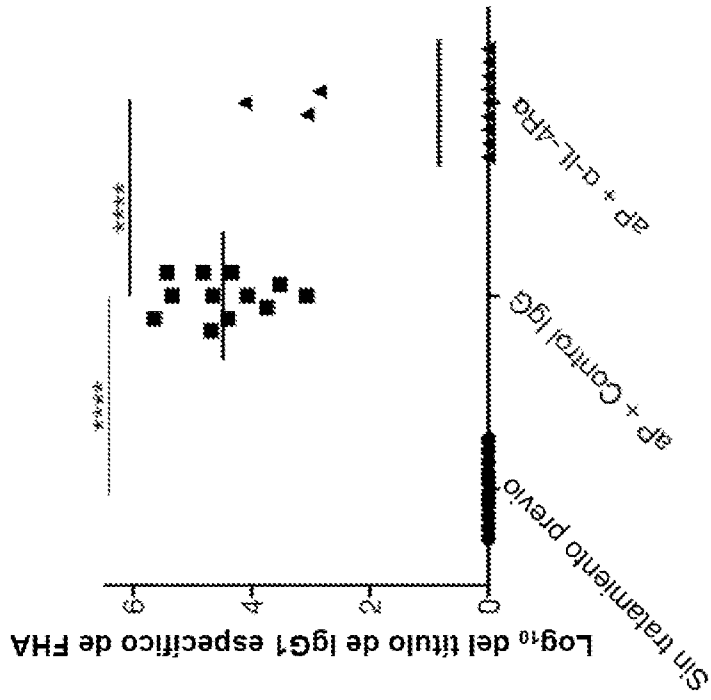


Figura 4A

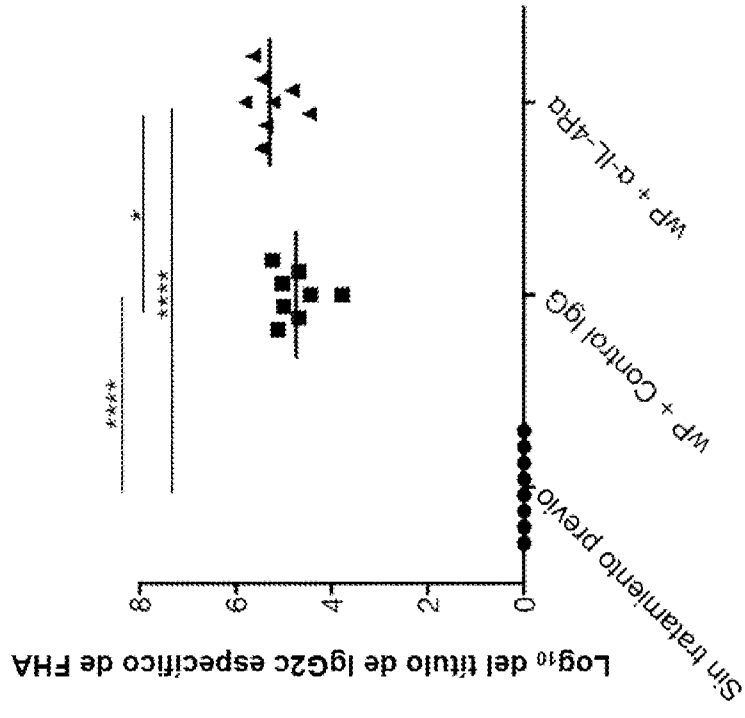


Figura 6A

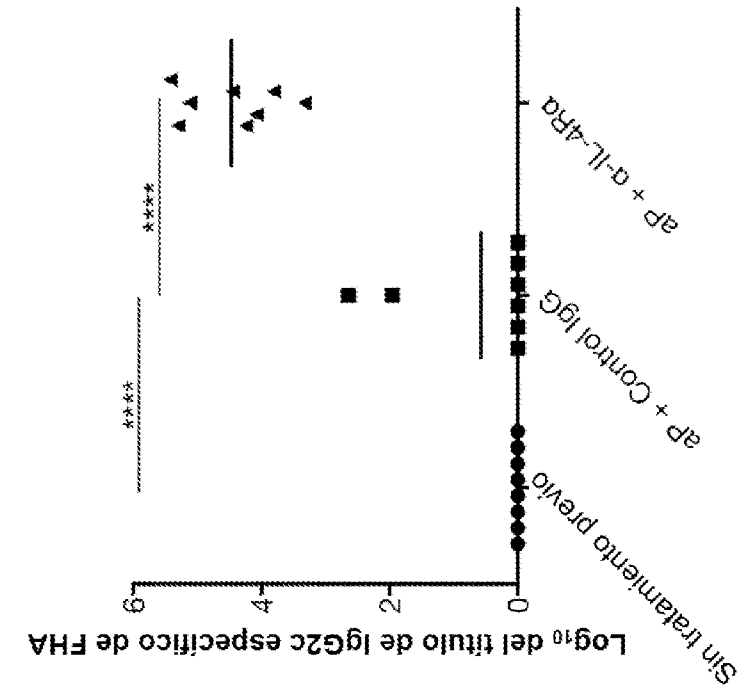


Figura 6B

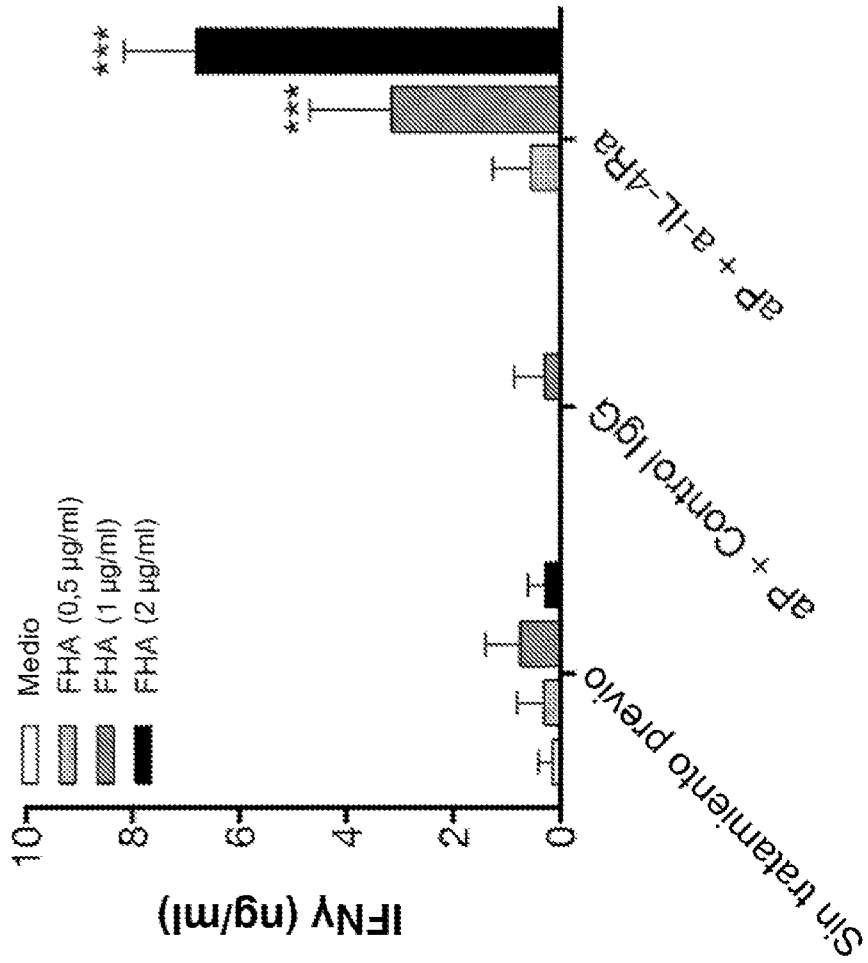


Figura 7

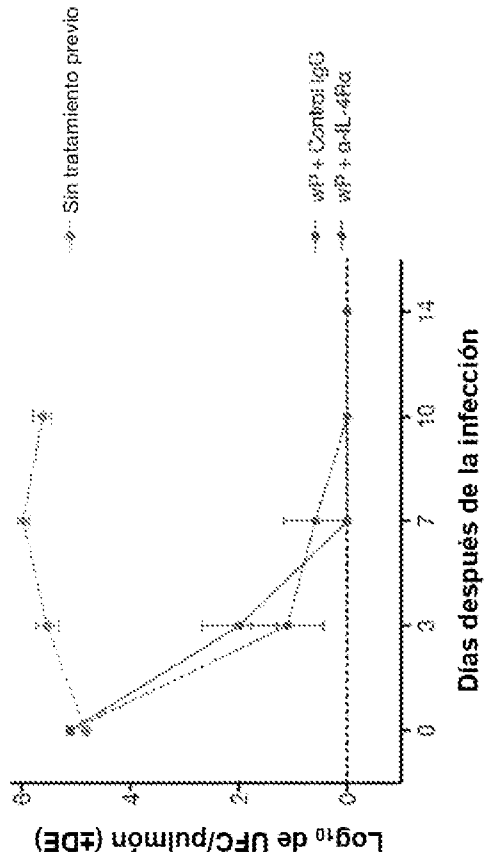


Figura 8B

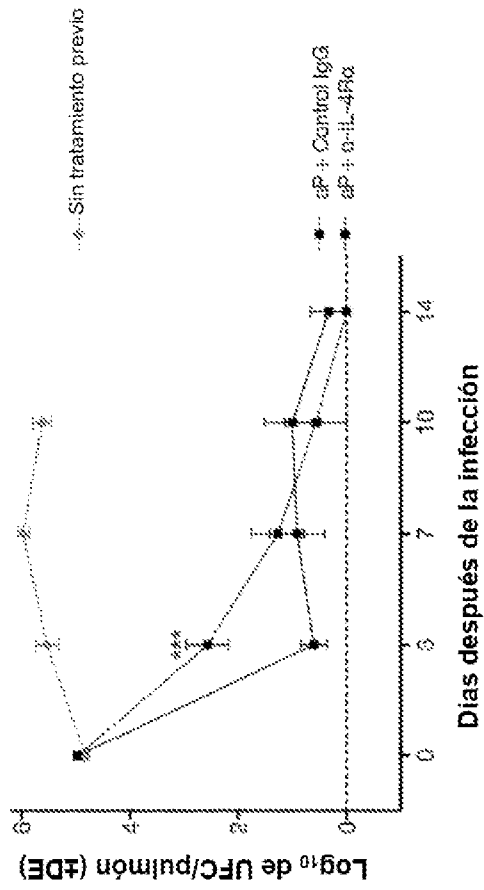


Figura 8A

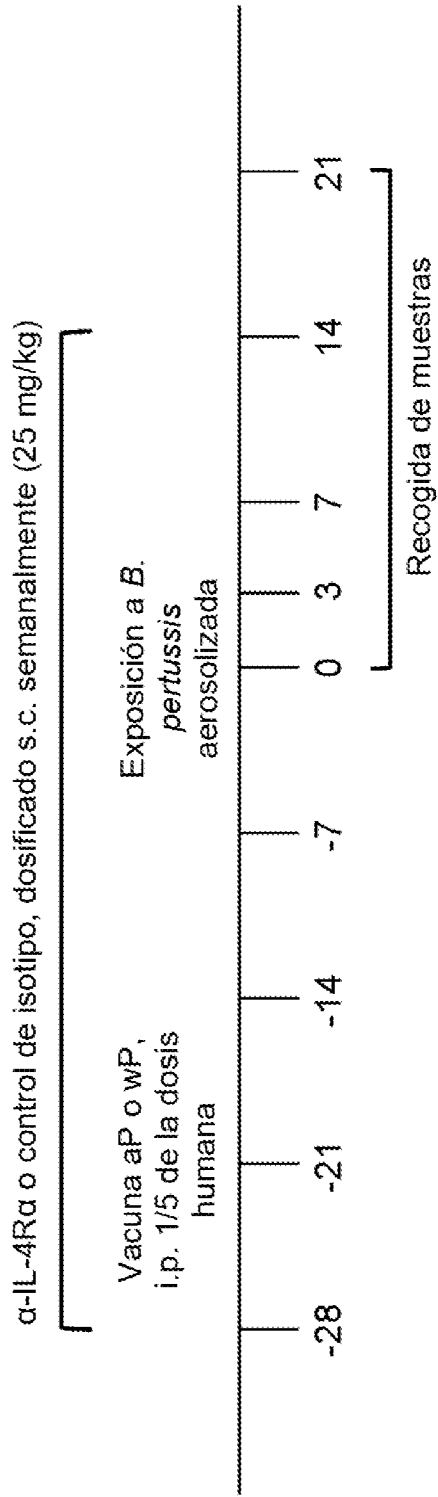


Figura 9

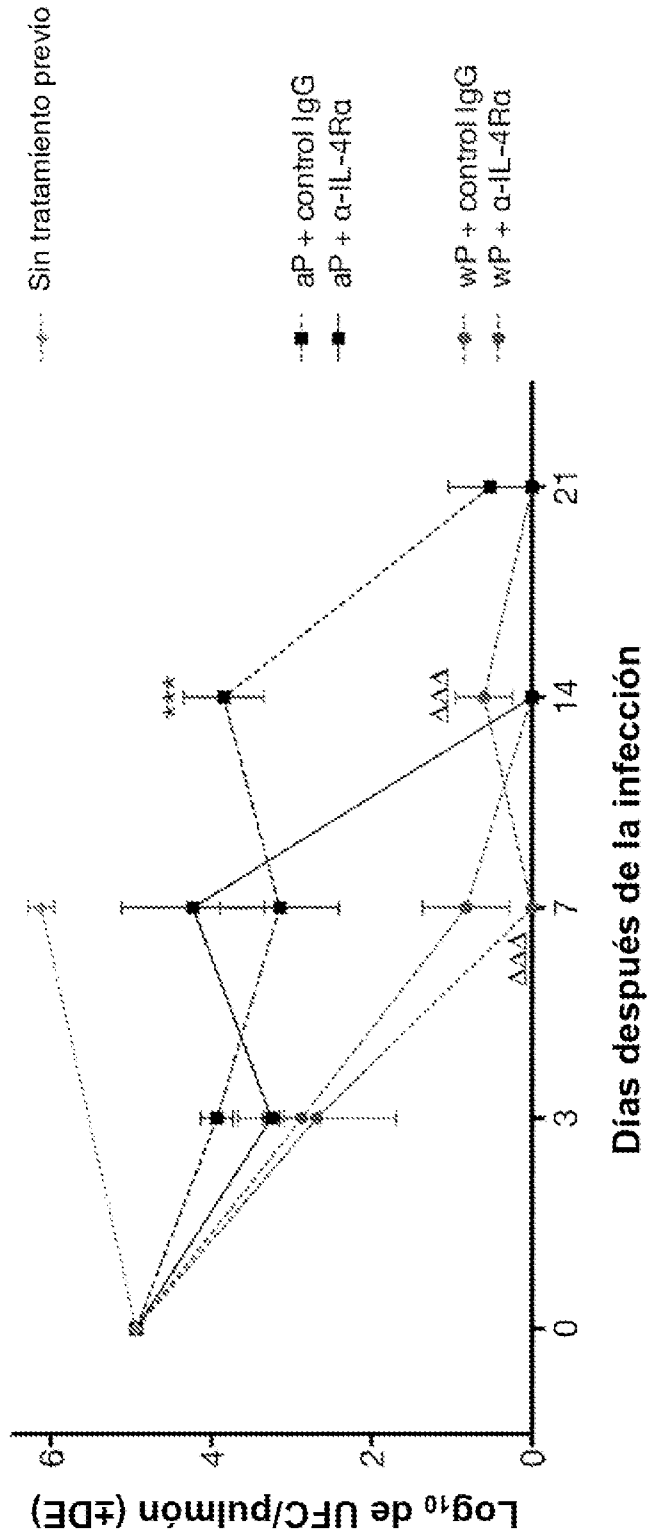


Figura 10