

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 858**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2015 PCT/US2015/017834**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15130975**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2015 E 15710650 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024 EP 3110848**

54 Título: **Métodos para tratar infecciones cutáneas mediante la administración de un antagonista de IL-4R**

30 Prioridad:

28.02.2014 US 201461946237 P
13.03.2014 US 201461952245 P
30.04.2014 US 201461986371 P
24.09.2014 EP 14306476
06.01.2015 US 201562100128 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2024

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591, US y
SANOFI BIOTECHNOLOGY (50.0%)

72 Inventor/es:

GRAHAM, NEIL;
ARDELEANU, MARIUS;
RADIN, ALLEN;
HAMILTON, JENNIFER, D. y
TEPER, ARIEL

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 2 973 858 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 tratar infecciones cutáneas mediante la administración de un antagonista de IL-4R

5 Campo de la invención

Tratamiento y/o prevención de infecciones cutáneas asociadas con afecciones relacionadas con IL-4R. Más concretamente, administración de antagonistas del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para reducir la infección cutánea en un paciente que lo necesite.

10

Antecedentes

Las infecciones cutáneas suelen producirse en zonas de daño en la piel producido por, por ejemplo, dermatitis atópica, quemaduras, grietas en la piel, cortes, ampollas, picaduras de insectos, heridas quirúrgicas, inyección de fármacos por vía intravenosa o zonas de inserción de una vía intravenosa, o el uso a largo plazo de corticoides tópicos. Las infecciones cutáneas pueden estar localizadas o ser difusas con inflamación intensa de las capas epidérmica, dérmica y subcutánea de la piel. Pueden estar causadas por diversos microbios, entre los que se incluyen, entre otros, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., virus del herpes simple, el virus del molusco contagioso y hongos, como *Microsporium* spp y *Trichophyton* spp.

15

20

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica/recidivante caracterizada por prurito intenso (p. ej., picor intenso) y por lesiones eccematosas escamosas y secas. La DA normalmente se asocia con otros trastornos atópicos, tales como la rinitis alérgica y el asma. Los pacientes con dermatitis atópica son susceptibles a infecciones cutáneas graves causadas por bacterias y virus, entre los que se incluyen, entre otros, *S. aureus* y el virus del herpes simple. *S. aureus* provoca infecciones cutáneas graves localizadas y difusas (p. ej., impétigo). La colonización por *S. aureus* y las infecciones de las lesiones tienen un impacto significativo en la actividad y la gravedad de la DA.

25

Los tratamientos habituales incluyen lociones e hidratantes tópicos, antibióticos, agentes antivíricos y antifúngicos. La mayoría de opciones de tratamiento, sin embargo, tan solo ofrecen un alivio temporal e incompleto de los síntomas. Además, en muchos pacientes con DA de moderada a intensa, el uso prolongado de corticoesteroides tópicos o de inhibidores de calcineurina puede provocar un aumento del riesgo de infecciones cutáneas microbianas. Por tanto, existe la necesidad en la técnica de nuevos tratamientos dirigidos para el tratamiento y/o la prevención de infecciones cutáneas. Se mencionan también los siguientes documentos:

30

35

- Petry *et al.* (2012) Anais Brasileiros De Dermatologia, 87(5): 729 - 734, que se refiere a la colonización bacteriana de la piel y a las infecciones en pacientes con dermatitis atópica; y
- Lin *et al* (2007) Clinical Reviews In Allergy & Immunology, 33(3): 167-177, que se refiere al papel de los patógenos bacterianos en la dermatitis atópica.

40

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar una infección cutánea que comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesite, en donde:

45

- el sujeto tiene dermatitis atópica;
- el antagonista de IL-4R es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-4R α , en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una CDR de cadena pesada (HCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, una HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, una HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, una CDR de cadena ligera (LCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una LCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y una LCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; y
- la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea a una dosis de 75 a 600 mg.

50

55

Los métodos pueden reducir la susceptibilidad a una infección cutánea o reducir el riesgo de inflamación causada por una infección microbiana en un sujeto. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención es para su uso en métodos que mejoran la función de la barrera cutánea y reducen la colonización microbiana de la piel en un sujeto.

60

En determinadas realizaciones, la infección cutánea puede ser una infección bacteriana o una infección vírica. En determinadas realizaciones, la infección cutánea puede estar causada por un microbio seleccionado del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides* spp., virus del herpes simple, virus del molusco contagioso, virus coxsackie, virus vaccinia, *Candida albicans*, *Microsporium* spp., *Trichophyton* spp., *Penicillium* spp., *Cladosporium* spp., *Alternaria* spp. y *Aspergillus* spp. En determinadas

65

realizaciones, la infección cutánea se selecciona del grupo que consiste en impétigo, celulitis, eccema herpético, foliculitis, tiña versicolor, infección por *Staphylococcus aureus* e infección por *Streptococcus*.

5 En determinadas realizaciones, la infección cutánea está causada por *S. aureus*. En algunas realizaciones, la colonización de la piel por *S. aureus* se reduce tras la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de IL-4R.

10 De acuerdo con determinadas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención es para su uso en métodos para tratar o prevenir una infección cutánea o para reducir la colonización microbiana de la piel en un sujeto, en donde los métodos comprenden administrar secuencialmente al sujeto de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg de una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R como una 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 75 mg a aproximadamente 300 mg del antagonista de IL-4R. En determinadas realizaciones, el anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo se administra a una dosis inicial de 600 mg seguida de una o más dosis secundarias, en donde cada dosis secundaria comprende 300 mg. De acuerdo con este aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede administrarse 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, cada dosis secundaria se administra 1 semana después de la dosis inmediatamente anterior. En una realización, el anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo se administra a una dosis inicial de 300 mg seguida de 3 - 15 dosis secundarias, en donde cada dosis secundaria comprende 300 mg y se administra semanalmente.

25 La infección cutánea está asociada a la dermatitis atópica. En una realización, el sujeto padece dermatitis atópica de moderada a grave.

También se divulgan métodos para mejorar la función de barrera de la piel, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R a un sujeto que lo necesite. En ciertos casos, se mejora la función de barrera de la piel en un paciente con dermatitis atópica. En ciertos casos, la mejora de la función de barrera de la piel tras la administración del anticuerpo anti-IL-4R se selecciona del grupo que consiste en: (i) aumento de al menos un 10 % con respecto al valor inicial en la puntuación de hidratación del estrato córneo (SCH); (ii) disminución de al menos un 20 % de la puntuación de pérdida de agua transepidérmica (TEWL) con respecto al valor de referencia; y (iii) una disminución del pH de la superficie cutánea hasta alcanzar un pH ácido.

35 Los antagonistas de IL-4R divulgados incluyen, p. ej., inhibidores químicos de molécula pequeña de IL-4R o sus ligandos (IL-4 y/o IL-13), o agentes biológicos que se dirigen a IL-4R o sus ligandos. El antagonista de IL-4R empleado en la invención es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-4R α , en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una CDR de cadena pesada (HCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, una HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, una HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, una CDR de cadena ligera (LCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una LCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y una LCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8. De acuerdo con determinadas realizaciones, el anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo se une a la cadena de IL-4R α y bloquea la señalización por IL-4, IL-13 o tanto IL-4 como IL-13. En una realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-4R comprende un par de secuencias de región variable de cadena pesada (HCVR)/región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 1/2. Una proteína de unión a antígeno de este tipo que puede usarse en el contexto de los métodos de la presente invención es el dupilumab.

50 La composición es para su uso en el método donde se administra por vía subcutánea al paciente.

En determinadas realizaciones, la composición es para su uso en el método donde se administra al paciente antes, después o simultáneamente con un segundo agente terapéutico. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un agente antibacteriano, un agente antivírico, un agente antifúngico, otro inhibidor de IL-4R, un inhibidor de IgE, un corticoesteroide (p. ej., un corticoesteroide tópico), un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) e IFNy.

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

60 Breve descripción de las figuras

La **figura 1** muestra el cambio porcentual desde el inicio en la BSA en pacientes a los que se administró 75 mg, 150 mg o 300 mg de anticuerpo anti-IL-4R frente a placebo para el estudio del ejemplo 1.

65 La **figura 2** muestra el cambio porcentual desde el inicio en la IGA en pacientes a los que se administró 75 mg, 150 mg o 300 mg de anticuerpo anti-IL-4R frente a placebo para el estudio del ejemplo 1.

La **figura 3** muestra el cambio porcentual desde el inicio en la EASI en pacientes a los que se administró 75 mg,

- 150 mg o 300 mg de anticuerpo anti-IL-4R frente a placebo para el estudio del ejemplo 1.
- La **figura 4** muestra el cambio porcentual desde el inicio en la NRS de prurito en pacientes a los que se administró 75 mg, 150 mg o 300 mg de anticuerpo anti-IL-4R frente a placebo para el estudio del ejemplo 1.
- 5 La **figura 5** muestra el curso temporal de la respuesta EASI en pacientes con DA de moderada a grave a 300 mg de anticuerpo anti-IL-4R para el estudio del ejemplo 1.
- La **figura 6** muestra el porcentaje de pacientes con respuesta en la puntuación EASI a los que se administró 75 mg, 150 mg o 300 mg de anticuerpo anti-IL-4R frente a placebo para el estudio del ejemplo 1.
- La **figura 7** muestra las respuestas EASI en la semana 4 (día 29) al anticuerpo anti-IL-4R administrado a dosis de 75 mg, 150 mg o 300 mg frente a placebo para el estudio del ejemplo 1.
- 10 La **figura 8** muestra la proporción de pacientes que logran un IGA ≤ 1 para el estudio del ejemplo 1.
- La **figura 9** muestra el cambio porcentual de la puntuación media de EASI desde el inicio hasta la última observación realizada (UOR) para el estudio del ejemplo 2.
- La **figura 10** muestra la tasa de pacientes con respuesta de la puntuación de IGA 9 puntuación de 0 o 1) hasta la UOR para el estudio del ejemplo 2.
- 15 La **figura 11** muestra la tasa de pacientes con respuesta de la puntuación de IGA (reducción de la puntuación de 2 o más) hasta la UOR para el estudio del ejemplo 2.
- La **figura 12** muestra la tasa de pacientes con respuesta de la puntuación EASI (reducción de la puntuación del 50 % con respecto al valor inicial) hasta la UOR para el estudio del ejemplo 2.
- La **figura 13** muestra la tasa de pacientes con respuesta de la puntuación EASI (reducción de la puntuación del 75 % con respecto a la evaluación inicial) hasta la UOR para el estudio del ejemplo 2.
- 20 La **figura 14** muestra el cambio medio en la puntuación EASI con respecto a la evaluación inicial hasta la UOR para el estudio del ejemplo 2.
- La **figura 15** muestra el cambio porcentual medio en los subcomponentes de EASI con respecto a la evaluación inicial en la semana 12 para el estudio del ejemplo 2.
- 25 La **figura 16** muestra el cambio medio en la puntuación IGA con respecto a la evaluación inicial hasta la UOR para el estudio del ejemplo 2.
- La **figura 17** muestra el cambio porcentual medio en la puntuación IGA con respecto a la evaluación inicial hasta la UOR para el estudio del ejemplo 2.
- La **figura 18** muestra el cambio medio en la BSA con respecto a la evaluación inicial hasta la UOR para el estudio del ejemplo 2.
- 30 La **figura 19** muestra el cambio medio en la puntuación SCORAD con respecto a la evaluación inicial hasta la UOR para el estudio del ejemplo 2.
- La **figura 20** muestra el cambio medio en la puntuación NRS con respecto a la evaluación inicial hasta la UOR para el estudio del ejemplo 2.
- 35 La **figura 21** muestra el cambio porcentual medio en la puntuación NRS con respecto a la evaluación inicial durante 12 semanas para el estudio del ejemplo 2.
- La **figura 22** muestra el cambio medio de la puntuación de Prurito 5-D con respecto a la evaluación inicial hasta la UOR para el estudio del ejemplo 10.
- La **figura 23** muestra el cambio porcentual medio de la puntuación de Prurito 5-D con respecto a la evaluación inicial durante 12 semanas para el estudio del ejemplo 2.
- 40 La **figura 24** muestra el cambio porcentual medio en los subcomponentes de la puntuación de Prurito 5-D con respecto a la evaluación inicial hasta el día 85 para el estudio del ejemplo 2.
- La **figura 25** muestra el porcentaje de pacientes que logran un IGA 0-1 a las 12 semanas para el estudio del ejemplo 2.
- 45 La **figura 26** muestra el porcentaje de pacientes que alcanzaron el porcentaje medio de BSA a las 12 semanas para el estudio del ejemplo 2.
- La **figura 27** muestra el cambio medio con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12 en el QoLIAD para el estudio del ejemplo 2.
- 50 La **figura 28** muestra la correlación entre el cambio en QoLIAD y el cambio en los resultados clínicos EASI (A) y Prurito 5-D (B) en la semana 12 para el estudio del ejemplo 2.
- La **figura 29** muestra la mediana del cambio con respecto a la evaluación inicial en SCH en piel lesional para el estudio del ejemplo 3.
- La **figura 30** muestra la mediana del cambio con respecto a la evaluación inicial en SCH en piel no lesionada para el estudio del ejemplo 3.
- 55 La **figura 31** muestra la mediana del cambio con respecto a la evaluación inicial en el TEWL en la piel lesionada para el estudio del ejemplo 3.
- La **figura 32** muestra la mediana del cambio con respecto a la evaluación inicial en TEWL en piel no lesionada para el estudio del ejemplo 3.
- La **figura 33** muestra el porcentaje de muestras positivas para *S. aureus* en piel lesionada para el estudio del ejemplo 4.
- 60 La **Figura 34** muestra el porcentaje de muestras positivas para *S. aureus* en piel no lesionada para el estudio del ejemplo 4.
- La **figura 35** muestra el cambio en el porcentaje de muestras positivas para *S. aureus* con respecto a la evaluación inicial en piel lesionada para el estudio del ejemplo 4.
- 65 La **figura 36** muestra el cambio en el porcentaje de muestras positivas para *S. aureus* con respecto a la evaluación inicial en la piel no lesionada para el estudio del ejemplo 4.

Descripción detallada

5 Antes de describir la presente invención, debe entenderse que esta invención no se limita a los métodos ni a las 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.

10 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente 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,
 15 y todos los valores intermedios (p. ej., 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.). Como se usa en el presente documento, los términos "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.

Métodos de tratamiento, Prevención o mejora de las infecciones cutáneas

20 Cualquier referencia en el presente documento a los métodos de tratamiento se considera una referencia a los compuestos y composiciones de la presente invención para su uso en un método de tratamiento puesto en práctica en el cuerpo humano o animal.

25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar una infección cutánea que comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesite, en donde:

- el sujeto tiene dermatitis atópica;
- 30 - el antagonista de IL-4R es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-4R α , en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una CDR de cadena pesada (HCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, una HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, una HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, una CDR de cadena ligera (LCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una LCDR2
 35 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y una LCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; y
- la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea a una dosis de 75 a 600 mg. Como se usa en el presente documento, la expresión "un sujeto que lo necesite" significa un ser humano o un animal que muestra uno o más síntomas de una infección cutánea y/o al que se ha diagnosticado una infección cutánea. El sujeto tiene
 40 dermatitis atópica.

En el contexto de la invención, el término "sujeto" incluye un sujeto con una infección cutánea, en donde la infección cutánea se selecciona del grupo que consiste en impétigo, celulitis, eccema herpético, foliculitis, tiña versicolor, infección por *Staphylococcus aureus* e infección por *Streptococcus*.

45 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica puede utilizarse en el método reduciendo la inflamación y/o el prurito debido a una infección microbiana de la piel.

El término "sujeto" se refiere a sujetos con dermatitis atópica.

50 La composición farmacéutica de la presente invención puede reducir la colonización microbiana de la piel. Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" incluye a un sujeto infectado por un microbio que incluye, entre otros, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides* spp., virus del herpes simple, virus coxsackie, virus del molusco contagioso, virus vaccinia, *Candida albicans*, *Microsporium* spp.,
 55 *Trichophyton* spp., *Penicillium* spp., *Cladosporium* spp., *Alternaria* spp. y *Aspergillus* spp. En determinadas realizaciones, se observa una menor colonización por *S. aureus* en la piel de los pacientes con dermatitis atópica. En algunas realizaciones, la colonización microbiana se reduce en al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 % o al menos un 75 %, en comparación
 60 con el momento basal, tras la administración del antagonista de IL-4R.

La colonización microbiana puede medirse con pruebas y procedimientos conocidos en la técnica, p. ej., mediante PCR, cultivo microbiano, microscopía y tinción o inmunofluorescencia. En determinadas realizaciones, la colonización microbiana puede medirse por la presencia de biomarcadores de proteínas microbianas conocidos en la técnica, p. ej.,
 65 toxinas microbianas, como la toxina-1 del síndrome de choque tóxico estafilocócico. Se conocen en la técnica métodos para detectar y/o cuantificar dichos biomarcadores.

En determinadas realizaciones, el término "sujeto" incluye a un sujeto coinfectado con uno o más microbios, p. ej., un sujeto coinfectado por el virus del herpes simple y *S. aureus*.

- 5 La presente invención puede reducir la susceptibilidad a una infección cutánea en un sujeto. Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a sujetos con mayor susceptibilidad a una infección cutánea o con mayor riesgo de desarrollar una infección cutánea, los sujetos a los que se aplica la invención son los que padecen dermatitis atópica. En este aspecto, el término "sujeto" incluye a los sujetos con dermatitis atópica grave, mayor sensibilización al alérgeno, y sujetos con asma o alergia alimentaria. El término "sujeto" también incluye a los sujetos con niveles elevados de IgE sérica total y específica de alérgenos, o de quimiocinas séricas (p. ej., CCL17 o CCL27).
10 Se considera que el sujeto tiene dermatitis atópica.

Métodos para mejorar la función de barrera de la piel

- 15 La presente invención puede mejorar la función de barrera de la piel. La "función de barrera de la piel" se refiere a la función protectora de la piel debida a la barrera de permeabilidad estructural del estrato córneo y a la secreción de péptidos antimicrobianos. La barrera de permeabilidad, así como la defensa antimicrobiana, se colapsan o fallan cuando se altera la integridad de la piel debido a una infección cutánea o a una enfermedad como la dermatitis atópica. Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" puede incluir sujetos con una función de barrera de la piel reducida o sujetos que, antes del tratamiento, muestran (o han mostrado) uno o más parámetros de la función de barrera de la piel. Por ejemplo, el término "sujeto", como se usa en el presente documento, incluye sujetos con producción disminuida de péptidos antimicrobianos cutáneos.

- 25 Algunos ejemplos de parámetros la función de barrera de la piel incluyen: (a) hidratación del estrato córneo (SCH), (b) pérdida de agua transepidérmica (TEWL), (c) pH de la superficie cutánea, y (d) perfilometría de la rugosidad cutánea (Eberlein-König *et al.* 2000, *Acta Derm. Venereol.* 80: 188-191). La SCH y la TEWL pueden medirse mediante métodos de corneometría y evaporimetría conocidos en la técnica (p. ej., Vergananini *et al.* 2010, *J. Dermatol. Treatment*, 21: 126-129).

- 30 Para determinar si el parámetro de la función de barrera de la piel 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, puede medirse un parámetro el día 1, el día 2, el día 3, el día 4, el día 5, el día 6, el día 7, el día 8, el día 9, el día 10, el día 11, el día 12, el día 14, el día 15, el día 22, el día 25, el día 29, el día 36, el día 43, el día 50, el día 57, el día 64, el día 71, el día 85; o al final de la semana 1, semana 2, semana 3, semana 4, semana 5,
35 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 instante concreto después de iniciar el tratamiento y el valor del parámetro en la evaluación inicial se usa para determinar si ha habido una "mejoría" (p. ej., una reducción) en el parámetro.

- 40 Hidratación del estrato córneo (SCH): Las mediciones de la SCH se realizan con un corneómetro que registra la capacitancia eléctrica de la superficie cutánea como medida de la hidratación de la piel. Cuanto mayor sea la capacitancia, más hidratada estará la piel. De acuerdo con determinadas realizaciones de la presente invención, la administración de un anticuerpo antagonista de IL-4R o de un fragmento de unión a antígeno del mismo a un paciente produce un aumento de la puntuación de la SCH. En determinadas realizaciones, el aumento en la SCH es de al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 % o al menos un 70 %, en comparación con el momento basal.

- 50 Pérdida de agua transepidérmica (TEWL): la TEWL se registra mediante evaporimetría. Cuanto mayor sea la medición, mayor es la pérdida de agua de la piel. De acuerdo con determinadas realizaciones de la presente invención, la administración de un anticuerpo antagonista de IL-4R o de un fragmento de unión a antígeno del mismo a un paciente produce una reducción de la puntuación de la TEWL. En determinadas realizaciones, la reducción es de al menos un 5 %, al menos un 15 %, al menos un 25 %, al menos un 35 %, al menos un 45 %, al menos un 55 %, al menos un 65 % o al menos un 75 %, en comparación con el momento basal.

- 55 pH de la superficie cutánea: El pH de la superficie cutánea se mide con un pH-metro. El pH de la superficie cutánea aumenta debido a varios tipos de inflamación de la piel, incluso debido a una infección. De acuerdo con determinadas realizaciones de la presente invención, la administración de un anticuerpo antagonista de IL-4R o de un fragmento de unión a antígeno del mismo a un paciente produce una disminución del pH de la superficie cutánea a pH ácido. En determinadas realizaciones, la administración del antagonista de IL-4R a un paciente produce una disminución del pH a pH 6,0, pH 5,9, pH 5,8, pH 5,7, pH 5,6, pH 5,5, pH 5,4, pH 5,3, pH 5,2, pH 5,1, pH 5,0, pH 4,9, pH 4,8, pH 4,7, pH 4,6 o pH 4,5.

- 65 Rugosidad de la piel: la rugosidad de la piel se mide con un perfilómetro. Los perfiles de la rugosidad de la piel se obtienen como señales eléctricas. La rugosidad de la piel aumenta en condiciones de infección cutánea y dermatitis atópica. De acuerdo con determinadas realizaciones de la presente invención, la administración de un anticuerpo

antagonista de IL-4R o de un fragmento de unión a antígeno del mismo a un paciente produce una reducción de la rugosidad de la piel.

En determinadas realizaciones, el término "sujeto" incluye a los sujetos con una proteína o gen o sonda génica ("biomarcador") asociado a la función de barrera de la piel que puede expresarse diferencialmente debido a una función de barrera de la piel reducida. Por ejemplo, los genes que se regulan al alza en un sujeto con infección cutánea pueden incluir genes de marcadores de proliferación epidérmica como K16, Ki67; y genes que se regulan a la baja pueden incluir genes de proteínas de diferenciación terminal como la filagrina, la loricrina o la involucrina. El término "sujeto" se refiere a un paciente con dermatitis atópica. En realizaciones particulares, el término puede incluir a sujetos con DA grave, provocada por alérgenos (o extrínseca).

También se divulgan métodos para tratar una infección de la piel o para mejorar la función de barrera de la piel que comprenden: (a) seleccionar a un sujeto que presenta un nivel de al menos un parámetro o un biomarcador antes de o en el momento de tratamiento que signifique el cuadro clínico. y (b) administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprenda una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de IL-4R. El nivel del biomarcador se determina o cuantifica adquiriendo una muestra del paciente para un ensayo de biomarcador conocido en la técnica. En ciertos otros casos, se selecciona un paciente adquiriendo información relativa a un nivel elevado de un biomarcador del paciente.

Antagonistas del receptor de interleucina-4

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 ", "bloqueador de IL-4R", "bloqueador de IL-4R α ", etc.) es cualquier agente que se une o interactúa con IL-4R α o un ligando de IL-4R, e inhibe o atenúa la función de señalización biológica normal de un receptor de IL-4 de tipo 1 y/o de tipo 2. El IL-4R α humano tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9. 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 tanto, los antagonistas de IL-4R que pueden utilizarse pueden funcionar 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 pueden por tanto prevenir la interacción de IL-4 y/o IL-13 con un receptor de tipo 1 o de tipo 2.

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 "pepticuerpos"), "receptor-cuerpos" (p. ej., moléculas de ingeniería que comprenden el dominio de unión a ligando de un componente de IL-4R), y anticuerpos o fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno que se unen específicamente a IL-4R α humano. 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 empleado en la invención es un anticuerpo anti-IL-4R α o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-4R α , en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una CDR de cadena pesada (HCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, una HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, una HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, una CDR de cadena ligera (LCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una LCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y una LCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de 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 los mismos (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_L1). 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 conservadas (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 a 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, p. ej., fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (que incluyen, 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 Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas de Fv monocatenario (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades mínimas de reconocimiento que consisten en los restos de aminoácido que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (p. ej., una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada, tal como un péptido de CDR3), o un péptido de FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas diseñadas, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de un solo dominio, anticuerpos con dominio eliminado, anticuerpos quiméricos, anticuerpos injertados con CDR, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (p. ej., nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), agentes inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIP, por sus siglas del inglés) y dominios IgNAR variables de tiburón, también se incluyen dentro de la expresión "fragmento de unión a antígeno", como se usa en el presente documento.

Un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo comprenderá al menos un dominio variable. 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 a antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V_H o V_L monomérico.

En determinadas realizaciones, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido de manera covalente a al menos un dominio constante. Configuraciones no limitantes, ilustrativas, de dominios variables y constantes que pueden encontrarse dentro de un fragmento de unión a 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 enlazadora completa o parcial. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (p. ej., 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que producen una unión flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula polipeptídica. Además, un fragmento de unión a 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 a 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 usando técnicas habituales disponibles en la técnica. Por ejemplo, la presente invención incluye el uso de anticuerpos biespecíficos en donde una rama de una inmunoglobulina es específica para IL-4Rα o un fragmento del mismo y la otra rama de la inmunoglobulina es específica para una segunda diana terapéutica o está conjugada con un resto terapéutico. Los formatos biespecíficos ilustrativos que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, p. ej., formatos biespecíficos basados en scFv o 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, duocuerpo, 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 usan aminoácidos no naturales con reactividad química ortogonal para generar conjugados de anticuerpo-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. La expresión "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes procedentes de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Sin embargo, los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea

germinal humana (p. ej., mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o dirigida al sitio *in vitro*, o mediante mutación somática *in vivo*), por ejemplo, en las CDR y concretamente, en la CDR3. Sin embargo, la expresión "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que se han injertado secuencias de CDR procedentes de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, en las secuencias marco conservadas humanas.

Los anticuerpos usados en la invención pueden ser anticuerpos humanos recombinantes. La expresión "anticuerpo humano recombinante", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora (que se describe con más detalle más adelante), anticuerpos aislados a partir de una biblioteca combinatoria recombinante de anticuerpos humanos (descrita más adelante), anticuerpos aislados de un animal (p. ej., un ratón) que es transgénico para 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 humanas, 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 y están relacionadas con las secuencias de V_H y V_L de línea germinal humana, pueden no existir de manera natural en el repertorio de la línea germinal de anticuerpos humana *in vivo*.

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 a 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 plasmón superficial y similares. Por ejemplo, un anticuerpo que "se une específicamente" a IL-4R α , como se usa 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 4 nM, inferior a aproximadamente 3 nM, inferior a aproximadamente 2 nM, inferior a aproximadamente 1 nM o inferior a aproximadamente 0,5 nM, medida en un ensayo con resonancia de plasmón superficial. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a IL-4R α humano puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de IL-4R α de otras especies (no humanas).

En determinadas realizaciones ilustrativas, el anticuerpo anti-IL-4R α o el fragmento de unión a antígeno del mismo que puede usarse en el contexto de la presente invención comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. El anticuerpo anti-IL-4R α o el fragmento de unión a antígeno del mismo empleado 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 SEQ ID NO: 3; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5; la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7; y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una HCVR que comprende la SEQ ID NO: 1 y una LCVR que comprende la SEQ ID NO: 2. De acuerdo con determinadas realizaciones ilustrativas, la presente invención comprende el uso del anticuerpo anti-IL-4R α 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 SEQ ID NO: 10. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-4R comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11. Un anticuerpo ilustrativo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 es el anticuerpo anti-IL-4R completamente humano conocido como dupilumab. De acuerdo con 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 a antígeno que se unen a IL-4R, que no tienen diferencias clínicamente significativas con dupilumab en cuanto a su seguridad, pureza y/o

potencia.

Otros anticuerpos anti-IL-4R α divulgados incluyen, p. ej., el anticuerpo denominado y conocido en la materia 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 Estados Unidos n.º 7.186.809, la patente de Estados Unidos n.º 7.605.237, la patente de Estados Unidos n.º 7.608.693 o la patente de Estados Unidos n.º 8.092.804.

Los anticuerpos anti-IL-4R α usados en el contexto de la presente invención pueden tener características de unión dependientes del pH. Por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-4R α para su uso en la presente invención 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 menor. 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 ciertos 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, un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo puede considerarse que 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., rastreando una población de anticuerpos para la unión reducida (o potenciada) a un antígeno particular a pH ácido en comparación con pH neutro. De manera adicional, 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 proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar una infección cutánea que comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesite, en donde:

- el sujeto tiene dermatitis atópica;
- el antagonista de IL-4R es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-4R α , en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una CDR de cadena pesada (HCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, una HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, una HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, una CDR de cadena ligera (LCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una LCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y una LCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; y
- la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea a una dosis de 75 a 600 mg.

Las composiciones farmacéuticas para uso según la invención se formulan con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados que proporcionan una transferencia, administración, tolerancia y similares adecuadas. Se puede encontrar una multitud de formulaciones adecuadas en el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos: 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 del anticuerpo administrado a un paciente de acuerdo con la presente invención puede variar en función de la edad y el tamaño del paciente, los síntomas, las afecciones, la vía de administración y similares. La dosis normalmente se calcula de acuerdo con 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. Además, pueden realizarse aumentos de escala de las dosificaciones entre especies utilizando métodos bien conocidos en la técnica (p. ej., Mordenti *et al.*, 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351). Las dosis ilustrativas específicas de anticuerpos anti-IL4R, y las pautas posológicas que incluyen los mismos, que pueden usarse en el contexto de la presente invención se divulgan en otra parte del presente documento. En la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención se utiliza en un método en el que la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea a una dosis de 75 a 600 mg.

Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la invención, 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, por vía 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 para su uso de acuerdo con la presente invención puede administrarse por vía subcutánea 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 inyector de pluma puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo inyector 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 inyector de pluma desechable, no hay cartucho sustituible. Más bien, el dispositivo inyector de pluma desechable viene precargado con la composición farmacéutica mantenida 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 acuerdo con la presente invención. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, RU), pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly y 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, Frankfurt, Alemania), por nombrar solo algunos. Algunos 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), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y KWIKPEN™ (Eli Lilly), SURECLICK™ Autoinjector (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), EPIPEN (Dey, L.P.) y HUMIRA™ Pen (Abbott Labs, Abbott Park IL), por nombrar solo algunos.

En determinadas situaciones, la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención puede suministrarse 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 subcutáneas. 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, la solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que puede utilizarse junto con un agente de solubilización apropiado, 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 puede usarse en combinación con un agente solubilizante, tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada 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 pautas posológicas 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 publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 2012/0097565.

5 **Posología**

La cantidad de anticuerpo antagonista de IL-4R o del fragmento de unión a antígeno del mismo, administrada a un sujeto de acuerdo con la presente invención es, en general, una cantidad terapéuticamente eficaz. Concretamente, la composición farmacéutica de la presente invención es para su uso en un método en el que la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea dando una dosis de 75 a 600 mg. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de antagonista de IL-4R que da como resultado uno o más de: (a) reducción de la colonización microbiana, incluida la reducción de la colonización por *S. aureus* en la piel; (b) mejora de la función de barrera de la piel; (c) menor riesgo de inflamación cutánea debida a infecciones microbianas; y/o (d) reducción de la susceptibilidad a una infección microbiana cutánea. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" también incluye una cantidad de antagonista de IL-4R que inhibe, previene, disminuye o retrasa la progresión de una infección cutánea en un sujeto. En determinadas realizaciones, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de antagonista de IL-4R que da como resultado una mejora detectable en uno o más síntomas o indicios, lo que incluye una reducción del número de rebrotes o exacerbaciones en un sujeto con dermatitis atópica.

En el caso de un anticuerpo anti-IL-4R, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de 75 a 600 mg, por ejemplo, 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 75 mg, 150 mg o 300 mg de un anticuerpo anti-IL-4R.

La cantidad del anticuerpo antagonista de IL-4R o del fragmento de unión a antígeno del mismo contenida en las dosis individuales puede expresarse en términos de miligramos de anticuerpo por kilogramo de peso corporal del paciente (es decir, mg/kg). Por ejemplo, el anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo puede administrarse a un paciente a una dosis de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente.

45 **Combiterapias**

La composición farmacéutica puede usarse en métodos que comprenden administrar al sujeto uno o más agentes terapéuticos adicionales en combinación con el anticuerpo antagonista de IL-4R o fragmento de unión a antígeno del mismo. Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación con" significa que los agentes terapéuticos adicionales se administran antes, después o simultáneamente con la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo. La expresión "en combinación con" también incluye la administración secuencial o concomitante del anticuerpo antagonista de IL-4R o fragmento de unión a antígeno del mismo y un segundo agente terapéutico.

Por ejemplo, cuando se administra "antes" de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo, el agente terapéutico adicional puede administrarse 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 composición farmacéutica que comprende el anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo. Cuando se administra "después" de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo, el agente terapéutico adicional puede administrarse 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 composición farmacéutica que comprende el anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo. La administración "concurrente" o con la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo significa que el agente terapéutico adicional se administra al sujeto en una forma de dosificación separada en menos de 5 minutos (antes de, después, o al mismo tiempo) de la administración de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo antagonista de IL-4R o fragmento de unión a antígeno del mismo, o administrada al sujeto como una única formulación de dosificación combinada que comprende tanto el agente terapéutico adicional como el anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo.
- 10 El agente terapéutico adicional puede ser, p. ej., un agente antibacteriano (incluidos antibióticos tópicos y sistémicos, antibióticos de amplio y estrecho espectro), un agente antivírico (p. ej., aciclovir o foscarnet), un agente antifúngico (p. ej., fluconazol y nitrato de econazol), otro antagonista de IL-4R, un antagonista de IgE, interferón gamma (IFN γ), antibióticos, loción antiséptica tópica o cualquier otro tratamiento emoliente, o combinaciones de los mismos.
- 15 La composición farmacéutica puede ser para su uso en métodos que comprenden la administración del anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo en combinación con un segundo agente terapéutico para una actividad aditiva o sinérgica para reducir el riesgo de infecciones cutáneas, en el paciente con DA.

Regímenes de administración

20 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas como se han descrito anteriormente para su uso en métodos que comprenden administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo antagonista de IL-4R o un fragmento de unión a antígeno del mismo con una frecuencia de dosis 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 ciertas realizaciones que implican la administración de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R, puede emplearse administración una vez a la semana en una cantidad de aproximadamente 75 mg, 150 mg o 300 mg.

30 De acuerdo con determinadas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica puede utilizarse en métodos en los que pueden administrarse a un sujeto múltiples dosis de un anticuerpo antagonista de IL-4R o de un fragmento de unión a antígeno del mismo a lo largo de un periodo de tiempo definido. Los métodos comprenden administrar secuencialmente a un sujeto múltiples dosis de un anticuerpo antagonista de IL-4R o un fragmento de unión a antígeno del mismo. Como se usa en el presente documento, "administrar secuencialmente" significa que cada dosis de anticuerpo antagonista de IL-4R o del fragmento de unión a antígeno del mismo se administra al sujeto en un instante diferente, p. ej., en días diferentes separados por un intervalo predeterminado (p. ej., horas, días, semanas o meses). La presente invención incluye composiciones farmacéuticas para su uso en métodos que comprenden administrar secuencialmente al paciente una única dosis inicial de un anticuerpo antagonista de IL-4R o un fragmento de unión a antígeno del mismo, seguido de una o más dosis secundarias del anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo, y opcionalmente seguido de una o más dosis terciarias del anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo.

45 Las expresiones "dosis inicial", "dosis secundarias", y "dosis terciarias", se refieren a la secuencia temporal de administración del anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo. Por tanto, la "dosis inicial" es la dosis que se administra al inicio del régimen de tratamiento (también denominada "dosis de referencia"); 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 anticuerpo antagonista de IL-4R o fragmento de unión a antígeno del mismo, pero generalmente pueden diferir entre sí en términos de frecuencia de administración. En determinadas realizaciones, sin embargo, la cantidad de anticuerpo antagonista de IL-4R o fragmento de unión a antígeno del mismo contenida en las dosis inicial, secundarias y/o terciarias varía entre sí (por ejemplo, ajustada al alza o a la baja según proceda) durante el curso del tratamiento. En determinadas realizaciones, la dosis inicial comprende una primera cantidad del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y cada una de la una o más dosis secundarias comprende una segunda cantidad del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la primera cantidad de anticuerpo o fragmento del mismo es 1,5 \times , 2 \times , 2,5 \times , 3 \times , 3,5 \times , 4 \times o 5 \times la segunda cantidad del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En determinadas realizaciones, se administran una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) dosis al comienzo del régimen de tratamiento como "dosis de carga" seguidas de dosis posteriores que se administran con menos frecuencia (por ejemplo, "dosis de mantenimiento"). Por ejemplo, un anticuerpo antagonista de IL-4R o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede administrarse a un paciente con infección cutánea a una dosis de carga de aproximadamente 300 mg o aproximadamente 600 mg, seguida de una o más dosis de mantenimiento de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg. En una realización, cada una de la dosis inicial y las una o más dosis secundarias incluyen de 50 mg a 600 mg del antagonista de IL-4R, p. ej., de 100 mg a 400 mg del antagonista de IL-4R, p. ej., 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del antagonista de IL-4R.

65 En una realización ilustrativa de la presente invención, la composición farmacéutica se utiliza en un método en el que

5 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-4R que se administra a un paciente antes de la administración de la siguiente dosis en la secuencia sin dosis intermedias.

10 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, la composición farmacéutica de la invención es para su uso en un método en el que sólo se administra una única dosis secundaria al paciente. En otras realizaciones, la composición farmacéutica es para su uso en un método donde se administran al paciente dos o más (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis secundarias. Asimismo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se utiliza en un método en el que sólo se administra una única dosis terciaria al paciente. En otras realizaciones, la composición farmacéutica es para su uso donde se administran dos o más (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis terciarias al paciente.

15 En las realizaciones donde la composición farmacéutica es para su uso en un método que implica múltiples dosis secundarias, cada dosis secundaria puede administrarse con la misma 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 con 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 con la que se administran las dosis secundarias y/o terciarias a un paciente puede variar durante el transcurso del régimen de tratamiento. La frecuencia de administración también puede ajustarla un médico en el transcurso del tratamiento, dependiendo de las necesidades del paciente individual, después de la exploración clínica.

20 La composición farmacéutica puede usarse en métodos que comprenden la administración secuencial del anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo y un segundo agente terapéutico, a un paciente para tratar una infección cutánea. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para su uso en métodos que comprenden la administración de una o más dosis del antagonista de IL-4R seguidas de una o más dosis de un segundo agente terapéutico. Por ejemplo, pueden administrarse una o más dosis de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg del antagonista de IL-4R, tras lo cual pueden administrarse una o más dosis de un segundo agente terapéutico (p. ej., un antibiótico o cualquier otro agente terapéutico, como se ha descrito en otras partes del presente documento) para tratar, aliviar, reducir o mejorar la inflamación debida a una infección microbiana cutánea. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para su uso en un método donde el anticuerpo antagonista de IL-4R o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra a una o más dosis que resultan en una mejora de la función de barrera de la piel seguida de la administración de un segundo agente terapéutico para reducir la flora microbiana patógena en la piel. Otras realizaciones de la composición farmacéutica de la invención se refieren a la administración concomitante del anticuerpo antagonista de IL-4R o fragmento de unión a antígeno del mismo y un segundo agente terapéutico. Por ejemplo, se administran una o más dosis del anticuerpo antagonista de IL-4R o fragmento de unión a antígeno del mismo y un segundo agente terapéutico se administra en una dosis separada a una frecuencia similar o diferente en relación con el anticuerpo antagonista de IL-4R o fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se administra antes, después o de manera concurrente con el anticuerpo antagonista de IL-4R o el fragmento de unión a antígeno del mismo.

45 Ejemplos

50 Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de proporcionar 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 deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, 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.

55 El antagonista de IL-4R ilustrativo utilizado en los siguientes ejemplos es el anticuerpo humano anti-IL-4R denominado en la técnica como dupilumab, en donde el anticuerpo comprende tres HCDR (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres LCDR (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5; la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7; y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 (también denominado en el presente documento como "AcM1").

65 Ejemplo 1: Tratamiento de pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave con anticuerpo anti-IL-4R: análisis de estudios de fase Ib agrupados

Se midieron y agruparon para su análisis los parámetros de eficacia de dos ensayos clínicos distintos en pacientes

con DA de moderada a grave. el "estudio A" fue un estudio de 12 semanas, con doble enmascaramiento, aleatorizado y comparativo con placebo de dosis secuenciales ascendentes para evaluar la seguridad y la tolerabilidad del anticuerpo anti-IL-4R (AcM1) administrado en pacientes con dermatitis atópica. El periodo de tratamiento fue de 4 semanas y se realizó un seguimiento de los pacientes durante 8 semanas al final del periodo de tratamiento. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 4:1 para recibir AcM1 o placebo en cada una de las tres cohortes de dosis ascendentes (75 mg, 150 mg o 300 mg). El estudio consistió en un periodo de selección (del día -14 al día -3), un periodo de tratamiento (del día 1 al día 29) y un periodo de seguimiento (del día 29 al día 85). Durante el periodo de tratamiento, se atendió a los pacientes en el centro una vez a la semana para realizar evaluaciones de seguridad, analíticas y de efectos clínicos en los días 1, 4, 8, 15, 22, 25 y 29 (semana 4). Los pacientes recibieron una dosis de AcM1 o placebo en los días 1, 8, 15 y 22. El final del periodo de tratamiento del estudio fue el día 29 (semana 4). Los pacientes permanecieron en observación en el centro del estudio durante 6 horas después de la inyección (del AcM1 o del placebo) el día 1 y durante 3 horas después de la inyección en los días 8, 15 y 22. Durante el periodo de seguimiento, se atendió a los pacientes en el centro para las evaluaciones de seguimiento en los días 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 85 (visita de fin del estudio).

El "estudio B" fue un estudio de 12 semanas, con doble enmascaramiento, aleatorizado, comparativo con placebo de dosis ascendentes secuenciales repetidas en pacientes con DA de moderada a grave. Se administró a los sujetos con DA 150 mg o 300 mg del AcM1 o del placebo en los días 1, 8, 15 y 22 del estudio (cuatro dosis semanales). Todas las administraciones de ambos estudios fueron subcutáneas.

Los criterios de inclusión de pacientes en los estudios fueron los siguientes: (1) hombres o mujeres de ≥ 18 años; (2) padecer dermatitis atópica crónica desde hace 3 años; (3) tener una puntuación de EASI ≥ 12 ; (4) IGA ≥ 3 ; (5) ≥ 15 % de BSA afectada por la DA (en EE. UU.) o ≥ 10 % de BSA afectada por la DA (fuera de EE. UU.); y (6) antecedentes de respuesta inadecuada a una pauta estable de corticoesteroides tópicos (CT) o inhibidores de calcineurina.

Los criterios de exclusión de pacientes en el estudio fueron los siguientes: (1) WBC $< 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$; (2) plaquetas $< 125 \times 10^3/\mu\text{l}$; (3) neutrófilos $< 1,75 \times 10^3/\mu\text{l}$; (4) AST/ALT $> 1,5 \times \text{LSN}$; (5) resultado positivo en las pruebas de detección de la hepatitis B o C; y (6) tratamiento con CT o inhibidores de la calcineurina en la semana anterior al inicio del estudio.

El criterio de valoración principal de los estudios fue controlar la incidencia de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAET) con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12. Los criterios de valoración exploratorios de las variables de eficacia fueron: (i) % que alcanza un IGA de 0 o 1 hasta la semana 4; (ii) % de mejora de la BSA y el EASI con respecto al valor inicial; y (iii) cambio con respecto a la evaluación inicial en la escala NRS.

Las variables exploratorias de eficacia medidas en este estudio incluyeron: (1) Proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación de la evaluación global del investigador (IGA) de 0 o 1 hasta la semana 4 y en cada visita del estudio; (2) cambio y porcentaje de cambio en la afectación de la superficie corporal de la dermatitis atópica (BSA), índice de área y gravedad del eccema (EASI), SCORAD, y escala de prurito de 5 dimensiones (prurito 5-D) desde el inicio hasta cada visita; (3) cambio semanal con respecto a la evaluación inicial en la escala de valoración numérica (NRS) del prurito; (4) cambio con respecto a la evaluación inicial en los eosinófilos circulantes, TARC, eotaxina-3 e IgE total hasta la semana 4; (5) cambio con respecto a la evaluación inicial en los eosinófilos circulantes, TARC, eotaxina-3 e IgE total hasta la semana 12; y (6) cambio con respecto a la evaluación inicial en los eosinófilos, TARC, eotaxina-3, resultados de Phadiatop[™] e IgE total asociados con la respuesta hasta la semana 4.

El valor de referencia para la variable de eficacia se define como el último valor no faltante en o antes de la fecha de la aleatorización. Para el paciente que no tenga un valor en el momento de la aleatorización o antes de esta, se utilizará como valor de referencia el último valor no faltante en o antes de la fecha de la primera inyección de la dosis.

Evaluación global del investigador (IGA): la IGA es una escala de evaluación utilizada en estudios clínicos para determinar la gravedad de la DA y la respuesta clínica al tratamiento basándose en una escala de 6 puntos que va desde 0 (sin afectación) hasta 5 (muy grave). La puntuación IGA se evaluó en cada visita al centro.

Superficie corporal afectada por la dermatitis atópica (BSA): Se evaluó la BSA afectada por la DA en cada sección principal del cuerpo (cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores) y se comunicó como el total del porcentaje de cada sección corporal. Se evaluó la BSA de los pacientes en las siguientes visitas: selección, día 1/evaluación inicial (antes de la dosis), y días 15, 29, 36, 43, 57, 71 y 85 (final del estudio) o finalización anticipada.

Índice de área y gravedad del eccema (EASI): El EASI es una medida validada utilizada en la práctica clínica y en ensayos clínicos para evaluar la gravedad y el alcance de la DA (Hanifin et al., 2001, Exp. Dermatol. 10: 11-18). El cálculo de la puntuación del EASI se basa en la Evaluación Médica de los Signos Individuales [eritema (E), induración/papulación (I), excoriación (X) y liquenificación (L)], donde cada signo se puntúa como 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado o 3 = grave, y también se basa en la puntuación de área [basándose en el % (BSA) afectado], donde 0 = 0 % de BSA, 1 = 1-9 % de BSA, 2 = 10-29 % de BSA, 3 = 30-49 % de BSA, 4 = 50-69 % de BSA, 5 = 70-89 % de BSA, 6 = 90-100 % de BSA.

Para cada una de las principales secciones del cuerpo (cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades

inferiores), Puntuación del EASI = (E+I+X+L) × Puntuación de área. La puntuación del EASI total es el total ponderado de la sección EASI utilizando las ponderaciones 10 % = cabeza, 20 % = extremidades superiores, 30 % = tronco, 40 % = extremidades inferiores. La puntuación mínima posible del EASI es 0 y la máxima posible es 72. Una puntuación más alta indica una mayor gravedad de la dermatitis atópica. Alcanzar un EASI 50 (los investigadores en dermatología consideran que una mejora del 50 % o más en la puntuación del EASI es un nivel de mejora clínicamente significativo para utilizarlo como criterio de valoración).

Se evaluó la puntuación EASI de los pacientes en las siguientes visitas: selección, día 1/evaluación inicial (antes de la dosis), y días 15, 29, 36, 43, 57, 71 y 85 (final del estudio) o finalización anticipada.

SCORAD: El SCORAD es una herramienta validada utilizada en la investigación clínica y en la práctica clínica que se desarrolló para estandarizar la evaluación de la extensión y la gravedad de la DA (Dermatology 1993, 186: 23-31). La extensión de la DA se evalúa como un porcentaje de cada área corporal definida y se notifica como la suma de todas las áreas, con una puntuación máxima del 100 % (asignada como "A" en el cálculo global del SCORAD). La gravedad de 6 síntomas específicos (eritema, edema/papulación, excoriaciones, liquenificación, supuración/costras y sequedad) de la DA se evalúa utilizando la siguiente escala: ninguno (0), leve (1), moderado (2) o grave (3) (para un máximo de 18 puntos totales, asignado como "B" en el cálculo global del SCORAD). La evaluación subjetiva del prurito y el insomnio se registra para cada síntoma por el paciente o su familiar en una escala analógica visual (EAV), donde 0 es ningún picor (o insomnio) y 10 es el peor picor (o insomnio) imaginable, con una puntuación máxima posible de 20. Este parámetro se asigna como "C" en el cálculo global del SCORAD. La puntuación SCORAD se calcula como $A/5 + 7B/2 + C$. La puntuación SCORAD máxima es 103.

Los pacientes se sometieron a una evaluación SCORAD en las siguientes visitas: selección, día 1/evaluación inicial (antes de la dosis), y días 15, 29, 36, 43, 57, 71 y 85 (final del estudio) o finalización anticipada.

Escala de prurito 5-D: La escala de prurito 5-D es una herramienta con 5 preguntas utilizada en los ensayos clínicos para evaluar 5 dimensiones del picor de fondo: grado, duración, dirección, discapacidad y distribución (Elman *et al.*, 2010, Brit. J. Dermatol. 162: 587-593). Los pacientes califican sus síntomas durante el periodo de 2 semanas anterior como "presentes" o en una escala de 1 a 5, siendo 5 el más afectado para cada pregunta en grado, duración, dirección y discapacidad. Las puntuaciones de dominio de un solo elemento (duración, grado y dirección) son iguales al valor indicado debajo de la opción de respuesta (intervalo 1-5).

El ámbito de la discapacidad incluye cuatro elementos que evalúan el impacto del prurito en las actividades cotidianas: sueño, actividades de ocio/sociales, tareas domésticas/recados y trabajo/escuela. La puntuación del ámbito de la discapacidad se obtiene tomando la puntuación más alta en cualquiera de los cuatro elementos.

Para el dominio de distribución, se cuenta el número de partes del cuerpo afectadas (suma potencial 0-16) y la suma se clasifica en cinco grupos de puntuación: suma de 0-2 = puntuación de 1, suma de 3-5 = puntuación de 2, suma de 6-10 = puntuación de 3, suma de 11-13 = puntuación de 4, y suma de 14-16 = puntuación de 5.

Las puntuaciones de cada uno de los cinco ámbitos se obtienen por separado y luego se suman para obtener una puntuación 5-D total. Las puntuaciones 5-D pueden oscilar entre 5 (ausencia de prurito) y 25 (prurito más intenso).

Los pacientes fueron sometidos a una evaluación del prurito 5-D en las siguientes visitas: selección, día 1/evaluación inicial (antes de la dosis), y días 15, 29, 43, 57, 71 y 85 (final del estudio) o finalización anticipada.

Escala de valoración numérica del prurito (NRS): La escala de valoración numérica del prurito NRS es una herramienta de evaluación de una sola pregunta que se utilizó para evaluar el peor picor del paciente como resultado de la DA en las 12 horas anteriores. Los pacientes llaman al IVRS dos veces al día a partir de la tarde de la visita de selección y se les formula la siguiente pregunta: "en una escala de 0 a 10, en la que 0 es "ausencia de picor" y 10 es "el peor picor imaginable", ¿cómo puntuaría el peor grado de picor que ha experimentado durante las últimas 12 horas?" Se instruye a los pacientes sobre el uso del IVRS para registrar su puntuación de NRS de Prurito en la visita de selección y se les pregunta sobre el cumplimiento terapéutico en cada visita clínica posterior. Los pacientes completan la escala de valoración dos veces al día hasta la última visita del estudio.

El NRS de referencia se define como la media de los NRS notificados justo después de la visita de selección y justo antes de la visita de la evaluación inicial. Para el NRS posterior a la evaluación inicial, el NRS medio semanal se calcula como la media de los NRS diarios notificados en la semana (media prorrateada).

Las puntuaciones IGA, BSA, EASI y SCORAD se evaluaron en cada visita clínica. Los pacientes fueron sometidos a una evaluación del prurito 5-D en las siguientes visitas: selección, día 1/evaluación inicial (antes de la dosis), y días 15, 29, 43, 57, 71 y 85 (final del estudio) o finalización anticipada. Los pacientes utilizaron el IVRS para registrar su puntuación NRS de prurito dos veces al día hasta la última visita del estudio.

El valor de referencia para la variable de eficacia se define como el último valor no faltante en o antes de la fecha de la aleatorización. Para el paciente que no tenga un valor en el momento de la aleatorización o antes de esta, se utilizará

como valor de referencia el último valor no faltante en o antes de la fecha de la primera inyección de la dosis.

Las características demográficas iniciales de la población de pacientes se presentan en la tabla 1 a continuación.

5

Tabla 1: Características demográficas iniciales

	Placebo (N = 16)	75 mg (N = 8)	150 mg (N = 22)	300 mg (N = 21)	Todas las dosis (N = 51)
Edad media, años (DE)	37,4 (17,16)	35,8 (12,51)	42,5 (11,37)	45,4 (15,92)	42,6 (13,73)
Origen racial, n (%)					
Caucásica	13 (81,3 %)	4 (50,0 %)	19 (86,4 %)	16 (76,2 %)	39 (76,5 %)
No caucásica	3 (18,7 %)	4 (50,0 %)	3 (13,6 %)	5 (23,8 %)	12 (23,5 %)
Sexo, n (%)					
Masculino	11 (68,8 %)	6 (75,0 %)	12 (54,5 %)	10 (47,6 %)	28 (54,9 %)
Femenino	5 (31,3 %)	2 (25,0 %)	10 (45,5 %)	11 (52,4 %)	23 (45,1 %)
IMC medio, kg/m ³ (DE)	25,69 (5,993)	26,41 (4,489)	25,68 (3,991)	27,71 (8,667)	26,63 (6,361)

Las características iniciales medias de la enfermedad se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 2: Características iniciales medias de la enfermedad

	Placebo (N = 16)	75 mg (N = 8)	150 mg (N = 22)	300 mg (N = 21)	Todas las dosis (N = 51)
Duración de la DA crónica, años	31,8 (18,67)	24,5 (16,95)	32,1 (15,44)	30,7 (16,95)	30,4 (16,19)
Puntuación de EASI	22,8 (12,02)	36,9 (11,75)	30,0 (17,00)	27,4 (11,21)	30,0 (14,19)
Puntuación de IGA	3,6 (0,72)	4,1 (0,35)	3,9 (0,68)	3,5 (0,51)	3,8 (0,62)
%BSA de DA	40,3 (25,77)	64,4 (17,03)	49,8 (28,75)	48,2 (22,26)	51,4 (24,87)
Escala de prurito 5-D	16,9 (3,94)	21,5 (3,55)	19,0 (2,94)	18,7 (3,64)	19,3 (3,41)
Puntuación de NRS de prurito	5,8 (1,75)	7,0 (1,78)	6,0 (1,82)	5,7 (1,51)	6,0 (1,72)

10

Los resultados exploratorios de la eficacia obtenidos de los estudios combinados se resumen en las tablas 3-11 y en las figuras 1 - 8.

Tabla 3: Resumen de sujetos que logran una IGA ≤1 en el día 29 y en todas las visitas del estudio

Número y % de sujetos con IGA ≤1	Placebo (N = 16)	75 mg (N = 8)	150 mg (N = 22)	300 mg (N = 21)	Todas las dosis combinadas (N = 51)
Semana 4, Día 29	1 (6,3 %)	0	4 (18,2 %)	2 (9,5 %)	6 (11,8 %)
Día 4	0	0	0	0	0
Semana 1, Día 8	0	0	0	0	0
Semana 2, Día 15	0	0	0	1 (4,8 %)	1 (2,0 %)
Semana 3, Día 22	0	0	0	2 (9,5 %)	2 (3,9 %)
Semana 3, Día 25	1 (6,3 %)	0	1 (4,5 %)	4 (19,0 %)	5 (9,8 %)
Semana 5, Día 36	1	0	4 (18,2 %)	2 (9,5 %)	6 (11,8 %)
Semana 6, Día 43	2 (12,5 %)	0	5 (22,7 %)	3 (14,3 %)	8 (15,7 %)
Semana 7, Día 50	2 (12,5 %)	0	4 (18,2 %)	3 (14,3 %)	7 (13,7 %)
Semana 8, Día 57	2 (12,5 %)	0	3 (13,6 %)	5 (23,8 %)	8 (15,7 %)
Semana 9, Día 64	1 (6,3 %)	0	3 (13,6 %)	4 (19,0 %)	7 (13,7 %)
Semana 10, Día 71	1 (6,3 %)	0	1 (4,5 %)	5 (23,8 %)	6 (11,8 %)
Semana 12, Día 85	1 (6,3 %)	0	0	3 (14,3 %)	3 (5,9 %)

15

Tabla 4: Resumen del cambio porcentual y absoluto en la puntuación de BSA desde el inicio [todos los valores se representan como media (DE)]

	AcM1				Todas las dosis combinadas
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	
N.º de pacientes	16	8	22	21	51
Puntuación inicial de BSA	40,3 (25,77)	64,4 (17,03)	49,8 (28,75)	48,2 (22,26)	51,4 (24,87)

(continuación)

	AcM1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
Puntuación de BSA en el día 15	37,6 (26,61)	52,3 (12,54)	40,9 (25,66)	34,4 (22,66)	40,0 (23,23)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 15	-4,8 (14,80)	-16,8 (15,17)	-13,9 (21,77)	-30,5 (27,09)	-21,4 (24,27)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 15	-1,7 (5,37)	-12,1 (11,58)	-7,0 (15,07)	-13,9 (14,73)	-10,7 (14,51)
Puntuación de BSA en el día 29	31,1 (29,69)	46,3 (12,42)	31,1 (28,78)	31,5 (25,33)	33,8 (25,47)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 29	-15,3 (31,02)	-26,4 (16,41)	-38,8 (37,00)	-40,3 (33,78)	-37,4 (32,88)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 29	-2,1 (10,93)	-18,1 (13,14)	-18,2 (24,61)	-16,7 (16,05)	-17,5 (19,31)
Puntuación de BSA en el día 36	25,1 (26,81)	41,2 (15,59)	24,9 (24,15)	26,0 (22,67)	28,0 (22,70)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 36	-13,3 (39,22)	-33,7 (21,53)	-48,6 (32,13)	-44,2 (34,61)	-44,4 (31,41)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 36	-1,8 (10,33)	-22,4 (15,26)	-24,3 (25,07)	-18,0 (17,82)	-21,6 (20,85)
Puntuación de BSA en el día 43	29,9 (27,04)	48,4 (21,56)	24,8 (26,36)	26,2 (21,03)	29,1 (24,42)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 43	-11,0 (39,52)	-29,2 (24,87)	-43,3 (42,81)	-47,2 (30,07)	-42,7 (35,05)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 43	-2,0 (10,74)	-19,0 (15,63)	-22,2 (29,35)	-19,8 (14,41)	-20,7 (21,52)
Puntuación de BSA en el día 57	27,2 (31,12)	57,5 (23,40)	31,2 (28,60)	28,3 (20,11)	33,7 (26,24)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 57	-33,6 (32,95)	-18,7 (23,06)	-37,4 (42,74)	-41,9 (29,38)	-36,6 (35,90)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 57	-8,3 (16,62)	-12,4 (16,36)	-20,0 (28,38)	-17,6 (13,86)	-18,0 (21,99)
Puntuación de BSA en el día 71	27,4 (28,13)	58,4 (19,79)	30,7 (24,56)	23,2 (19,85)	31,1 (24,32)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 71	-29,0 (36,38)	-13,2 (11,92)	-35,7 (37,54)	-52,0 (35,43)	-39,9 (36,13)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 71	-7,5 (17,71)	-8,5 (8,10)	-18,4 (23,12)	-25,2 (18,53)	-20,1 (20,14)
Puntuación de BSA en el día 85	25,1 (27,73)	58,0 (19,52)	30,7 (28,38)	23,6 (17,95)	30,7 (25,04)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 85	-33,4 (32,68)	-16,9 (16,63)	-37,8 (43,59)	-49,0 (37,34)	-40,4 (39,14)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 85	-8,4 (14,45)	-11,9 (11,45)	-20,6 (29,67)	-22,7 (15,74)	-20,5 (22,31)

Tabla 5: Resumen del cambio porcentual y absoluto en la puntuación de EASI con respecto a la evaluación inicial [todos los valores se representan como media (DE)]

	AcM1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	16	8	22	21	51
Puntuación inicial de EASI	22,8 (12,02)	36,9 (11,75)	30,0 (17,00)	27,4 (11,21)	30,0 (14,19)
Puntuación de EASI en el día 15	25,4 (20,13)	26,2 (7,72)	19,8 (15,05)	15,4 (8,57)	19,0 (12,06)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 15	8,7 (66,05)	-26,9 (19,29)	-31,1 (27,24)	-45,1 (19,90)	-36,3 (24,02)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 15	2,8 (14,11)	-10,7 (9,83)	-9,7 (12,02)	-12,0 (6,93)	-10,8 (9,67)

(continuación)

	AcM1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
Puntuación de EASI en el día 29	17,2 (15,11)	17,7 (6,05)	13,1 (11,89)	11,3 (11,84)	13,1 (11,17)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 29	-25,4 (34,98)	-47,0 (21,93)	-55,0 (30,36)	-64,3 (25,83)	-57,7 (27,45)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 29	-3,6 (7,25)	-19,2 (15,11)	-16,6 (14,58)	-16,1 (7,69)	-16,8 (11,97)
Puntuación de EASI en el día 36	13,2 (11,97)	16,3 (7,74)	9,4 (10,27)	10,5 (8,69)	11,0 (9,42)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 36	-28,4 (41,10)	-51,5 (25,53)	-69,6 (22,46)	-61,9 (22,69)	-63,6 (23,41)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 36	-3,9 (7,94)	-21,5 (17,30)	-20,5 (14,98)	-16,1 (8,23)	-19,0 (13,13)
Puntuación de EASI en el día 43	12,9 (7,13)	19,8 (10,41)	9,6 (11,01)	9,3 (8,29)	11,1 (10,32)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 43	-33,8 (28,94)	-39,4 (31,87)	-64,2 (33,89)	-66,4 (22,39)	-61,2 (29,98)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 43	-6,2 (4,71)	-17,0 (19,33)	-19,7 (16,63)	-16,8 (7,84)	-18,0 (13,76)
Puntuación de EASI en el día 57	13,0 (11,95)	27,0 (16,46)	12,2 (12,88)	10,4 (9,40)	13,5 (13,11)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 57	-28,7 (62,63)	-24,5 (47,21)	-57,3 (33,38)	-61,1 (24,91)	-54,3 (33,99)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 57	-5,4 (11,79)	-11,9 (22,95)	-18,4 (17,88)	-15,8 (9,69)	-16,5 (15,81)
Puntuación de EASI en el día 71	11,8 (9,22)	28,3 (13,06)	13,0 (10,86)	8,5 (9,21)	13,1 (12,06)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 71	-45,8 (31,06)	-14,5 (41,14)	-54,9 (32,01)	-71,3 (24,14)	-56,8 (34,68)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 71	-9,6 (8,23)	-9,4 (22,16)	-16,9 (15,41)	-19,1 (9,88)	-16,9 (14,32)
Puntuación de EASI en el día 85	9,8 (4,87)	27,1 (11,99)	14,2 (14,30)	10,5 (9,26)	14,0 (12,77)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 85	-44,8 (30,60)	-28,3 (29,69)	-51,3 (37,58)	-63,0 (25,55)	-53,9 (32,86)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 85	-9,3 (8,01)	-13,4 (18,94)	-16,6 (17,67)	-15,4 (7,57)	-15,7 (13,81)

Tabla 6: Resumen del cambio porcentual y absoluto en la puntuación de la escala de prurito 5-D con respecto a la evaluación inicial [todos los valores se representan como media (DE)]

	AcM1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	16	8	22	21	51
Escala de prurito 5-D inicial	16,9 (3,94)	21,5 (3,55)	19,0 (2,94)	18,7 (3,64)	19,3 (3,41)
Escala de prurito 5-D el día 15	15,0 (4,66)	14,0 (3,55)	14,0 (4,46)	12,5 (4,08)	13,4 (4,15)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 15	-5,6 (29,83)	-34,3 (15,43)	-26,6 (19,26)	-32,4 (17,60)	-30,3 (17,95)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 15	-1,4 (5,55)	-7,5 (3,82)	-5,0 (3,97)	-6,1 (3,93)	-5,9 (3,94)
Escala de prurito 5-D el día 29	14,8 (3,77)	14,1 (3,31)	13,1 (5,03)	11,0 (4,86)	12,3 (4,79)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 29	-3,9 (20,07)	-33,0 (17,25)	-30,8 (23,71)	-40,8 (21,83)	-35,6 (22,02)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 29	-0,8 (3,41)	-7,4 (4,47)	-5,9 (4,84)	-7,7 (4,78)	-6,9 (4,73)

(continuación)

	AcM1				Todas las dosis combinadas
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	
Escala de prurito 5-D el día 43	13,8 (3,71)	16,5 (4,54)	12,1 (4,64)	10,7 (4,83)	12,3 (5,04)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 43	-10,4 (31,60)	-21,4 (25,01)	-35,0 (22,07)	-40,8 (23,87)	-35,0 (23,86)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 43	-2,3 (5,25)	-5,0 (5,66)	-6,6 (4,45)	-7,6 (5,04)	-6,8 (4,90)
Escala de prurito 5-D el día 57	12,3 (3,35)	19,9 (3,98)	13,9 (4,75)	11,6 (5,18)	14,0 (5,46)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 57	-19,0 (25,37)	-9,0 (20,15)	-27,2 (21,28)	-37,2 (21,68)	-28,1 (22,85)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 57	-3,4 (4,43)	-2,3 (4,46)	-5,1 (4,03)	-6,8 (4,61)	-5,3 (4,49)
Escala de prurito 5-D el día 71	13,5 (4,03)	19,4 (3,51)	15,3 (4,78)	12,9 (5,61)	14,7 (5,36)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 71	-11,6 (25,71)	-8,3 (14,91)	-18,9 (19,50)	-31,7 (24,53)	-23,3 (22,58)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 71	-2,0 (4,12)	-2,0 (3,39)	-3,4 (3,56)	-5,8 (4,70)	-4,3 (4,24)
Escala de prurito 5-D el día 85	14,1 (4,48)	18,6 (1,34)	15,2 (3,99)	14,6 (5,26)	15,3 (4,53)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 85	-5,4 (32,44)	-10,0 (22,58)	-18,5 (21,29)	-21,9 (23,41)	-19,0 (22,18)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 85	-1,2 (5,09)	-2,8 (4,92)	-3,7 (4,04)	-4,1 (4,52)	-3,7 (4,27)

Tabla 7: Resumen del cambio porcentual y absoluto en la puntuación media semanal de la NRS con respecto a la evaluación inicial [todos los valores se representan como media (DE)]

	AcM1				Todas las dosis combinadas
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	
N.º de pacientes	10	8	22	21	51
Puntuación inicial de NRS	5,8 (1,75)	7,0 (1,78)	6,0 (1,82)	5,7 (1,51)	6,0 (1,72)
Puntuación de NRS en la semana 1	5,1 (1,73)	5,2 (2,50)	5,2 (1,91)	4,3 (1,52)	4,8 (1,88)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta la semana 1	-11,9 (23,13)	-27,3 (20,25)	-12,7 (18,26)	-21,6 (26,03)	-18,8 (22,42)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 1	-0,8 (1,40)	-1,7 (1,22)	-0,8 (1,30)	-1,4 (1,59)	-1,2 (1,44)
Puntuación de NRS en la semana 2	4,7 (2,00)	4,0 (2,36)	4,5 (2,38)	3,7 (1,59)	4,1 (2,07)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta la semana 2	-14,8 (36,13)	-44,6 (21,90)	-26,9 (29,96)	-33,3 (26,69)	-32,4 (27,63)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 2	-1,0 (2,16)	-3,0 (1,35)	-1,5 (1,76)	-2,0 (1,71)	-1,9 (1,73)
Puntuación de NRS en la semana 3	5,0 (2,29)	3,9 (2,12)	4,0 (2,12)	3,3 (1,30)	3,7 (1,81)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta la semana 3	-10,2 (33,75)	-45,6 (21,67)	-35,4 (23,84)	-39,4 (25,92)	-38,8 (24,17)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 3	-0,7 (2,01)	-3,1 (1,30)	-2,0 (1,49)	-2,4 (1,65)	-2,3 (1,55)
Puntuación de NRS en la semana 4	4,1 (2,03)	4,1 (1,95)	3,9 (2,38)	3,1 (1,84)	3,6 (2,10)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta la semana 4	-18,6 (40,12)	-42,3 (22,62)	-36,7 (29,33)	-45,4 (32,89)	-41,3 (29,63)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 4	-1,2 (2,29)	-2,9 (1,38)	-2,1 (1,85)	-2,6 (1,77)	-2,4 (1,74)
Puntuación de NRS en la semana 5	4,2 (2,29)	4,1 (2,03)	3,5 (2,36)	3,0 (1,80)	3,4 (2,09)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta la semana 5	-18,9 (43,93)	-41,9 (24,53)	-43,4 (30,89)	-44,2 (32,74)	-43,5 (30,09)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 5	-1,2 (2,43)	-2,9 (1,55)	-2,5 (1,97)	-2,5 (1,92)	-2,6 (1,85)
Puntuación de NRS en la semana 6	4,0 (2,40)	4,1 (2,22)	3,7 (2,38)	3,0 (1,84)	3,5 (2,14)

(continuación)

	AcM1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
% de cambio con respecto a la evaluación hasta la semana 6	-24,9 (42,63)	-42,7 (24,23)	-40,0 (30,52)	-46,9 (28,41)	-43,3 (28,31)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 6	-1,4 (2,36)	-2,8 (1,44)	-2,2 (1,86)	-2,6 (1,68)	-2,5 (1,71)
Puntuación de NRS en la semana 7	3,4 (2,59)	4,4 (2,39)	3,7 (2,56)	2,8 (1,78)	3,4 (2,26)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta la semana 7	-35,5 (42,70)	-41,3 (21,96)	-40,3 (33,56)	-49,9 (30,73)	-44,5 (30,73)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 7	-1,9 (2,33)	-2,8 (1,10)	-2,2 (1,90)	-2,8 (1,83)	-2,5 (1,77)
Puntuación de NRS en la semana 8	3,5 (2,61)	5,4 (2,40)	3,7 (2,24)	3,0 (1,98)	3,7 (2,24)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta la semana 8	-33,9 (38,63)	-27,8 (21,17)	-38,2 (33,09)	-45,6 (32,23)	-39,8 (31,29)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 8	-1,8 (2,19)	-1,9 (1,19)	-2,2 (1,80)	-2,6 (1,99)	-2,3 (1,80)
Puntuación de NRS en la semana 9	3,6 (2,26)	5,5 (2,44)	4,1 (2,10)	3,0 (2,27)	3,9 (2,32)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta la semana 9	-32,8 (35,28)	-26,1 (17,08)	-31,5 (32,14)	-46,2 (36,56)	-36,9 (32,95)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 9	-1,7 (2,01)	-1,7 (1,02)	-1,8 (1,59)	-2,5 (2,10)	-2,1 (1,77)
Puntuación de NRS en la semana 10	3,7 (2,51)	5,3 (2,33)	4,6 (2,18)	3,2 (1,99)	4,1 (2,21)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta la semana 10	-30,3 (41,78)	-21,7 (24,33)	-24,6 (28,77)	-43,4 (31,24)	-32,5 (30,36)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 10	-1,6 (2,31)	-1,4 (1,51)	-1,3 (1,37)	-2,4 (1,70)	-1,8 (1,59)
Puntuación de NRS en la semana 11	2,8 (2,03)	5,8 (2,11)	5,0 (2,19)	3,2 (1,81)	4,4 (2,23)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta la semana 11	-40,2 (40,04)	-13,1 (26,33)	-14,2 (36,88)	-41,2 (31,87)	-25,1 (35,60)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 11	-2,0 (2,26)	-0,9 (1,61)	-0,8 (1,72)	-2,2 (1,64)	-1,4 (1,76)
Puntuación de NRS en la semana 12	3,5 (1,48)	5,2 (2,37)	4,8 (2,47)	3,5 (2,37)	4,4 (2,44)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta la semana 12	-28,9 (29,54)	-25,4 (25,39)	-17,9 (33,42)	-35,5 (33,02)	-25,4 (32,53)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12	-1,5 (1,66)	-1,7 (1,50)	-1,0 (1,77)	-1,7 (1,73)	-1,3 (1,71)

Tabla 8: Resumen del cambio porcentual y absoluto en la puntuación de IGA con respecto a la evaluación inicial [todos los valores se representan como media (DE)]

	AcM1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	16	8	22	21	51
Puntuación inicial de IGA	3,6 (0,72)	4,1 (0,35)	3,9 (0,68)	3,5 (0,51)	3,8 (0,62)
Puntuación de IGA en el día 4	3,6 (0,73)	4,1 (0,35)	3,9 (0,71)	3,3 (0,48)	3,7 (0,65)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 4	-1,6 (6,25)	0,0 (0,00)	-1,1 (5,33)	-3,6 (8,96)	-2,0 (6,79)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 4	-0,1 (0,25)	0,0 (0,00)	0,0 (0,21)	-0,1 (0,36)	-0,1 (0,27)
Puntuación de IGA en el día 8	3,3 (0,90)	4,0 (0,00)	3,6 (0,85)	3,1 (0,54)	3,5 (0,73)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 8	-5,6 (21,28)	-2,5 (7,07)	-7,3 (12,55)	-10,3 (13,67)	-7,8 (12,46)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 8	-0,2 (0,68)	-0,1 (0,35)	-0,3 (0,46)	-0,4 (0,50)	-0,3 (0,46)
Puntuación de IGA en el día 15	3,4 (0,99)	3,6 (0,52)	3,0 (0,97)	2,9 (0,70)	3,1 (0,83)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 15	-2,8 (28,98)	-11,3 (16,20)	-23,7 (16,69)	-16,3 (18,16)	-18,5 (17,55)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 15	-0,1 (0,92)	-0,5 (0,76)	-0,9 (0,64)	-0,6 (0,60)	-0,7 (0,65)
Puntuación de IGA en el día 22	3,1 (0,67)	3,4 (0,52)	2,7 (0,73)	2,3 (0,80)	2,7 (0,80)

(continuación)

	AcM1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 22	-9,0 (19,61)	-17,5 (15,35)	-30,8 (12,76)	-32,5 (23,99)	-29,4 (19,17)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 22	-0,3 (0,65)	-0,8 (0,71)	-1,2 (0,52)	-1,1 (0,79)	-1,1 (0,68)
Puntuación de IGA en el día 25	3,0 (0,89)	3,1 (0,35)	2,5 (0,87)	2,2 (0,89)	2,5 (0,86)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 25	-12,1 (29,43)	-23,8 (10,94)	-34,5 (18,64)	-35,7 (25,16)	-33,2 (21,05)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 25	-0,5 (0,93)	-1,0 (0,53)	-1,4 (0,79)	-1,2 (0,83)	-1,2 (0,77)
Puntuación de IGA en el día 29	2,9 (1,08)	3,0 (0,53)	2,4 (0,99)	2,3 (0,85)	2,4 (0,89)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 29	-16,0 (24,48)	-26,3 (16,20)	-38,0 (24,02)	-34,9 (21,18)	-34,8 (21,68)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 29	-0,5 (0,80)	-1,1 (0,83)	-1,5 (1,00)	-1,2 (0,68)	-1,3 (0,85)
Puntuación de IGA en el día 36	2,9 (1,20)	3,0 (0,58)	2,2 (0,76)	2,4 (0,50)	2,4 (0,70)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 36	-16,7 (26,35)	-26,4 (17,49)	-44,1 (19,38)	-33,3 (9,13)	-37,1 (16,97)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 36	-0,5 (0,85)	-1,1 (0,90)	-1,7 (0,81)	-1,2 (0,40)	-1,4 (0,74)
Puntuación de IGA en el día 43	2,8 (1,06)	3,3 (0,76)	2,3 (1,02)	2,2 (0,83)	2,4 (0,97)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 43	-21,1 (26,91)	-19,3 (21,88)	-40,8 (28,04)	-39,0 (19,85)	-36,6 (24,53)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 43	-0,8 (0,97)	-0,9 (1,07)	-1,6 (1,04)	-1,3 (0,58)	1,4 (0,89)
Puntuación de IGA en el día 50	2,7 (1,19)	3,3 (0,82)	2,4 (1,07)	2,1 (0,80)	2,4 (1,00)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 50	-18,9 (30,98)	-18,9 (23,80)	-37,2 (25,87)	-40,7 (21,93)	-36,0 (24,57)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 50	-0,6 (1,12)	-0,8 (1,17)	-1,5 (1,07)	-1,4 (0,70)	-1,3 (0,95)
Puntuación de IGA en el día 57	2,8 (1,20)	3,2 (0,75)	2,5 (1,03)	2,2 (0,97)	2,5 (1,00)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 57	-17,6 (33,45)	-22,5 (22,08)	-34,8 (25,21)	-36,3 (24,99)	-33,7 (24,60)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 57	-0,6 (1,01)	-1,0 (1,10)	-1,4 (1,07)	-1,2 (0,83)	-1,3 (0,97)
Puntuación de IGA en el día 64	2,7 (0,79)	3,5 (1,05)	2,7 (1,08)	2,1 (0,81)	2,6 (1,06)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 64	-18,9 (21,44)	-14,2 (29,23)	-30,9 (26,08)	-38,5 (20,61)	-31,5 (25,22)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 64	-0,6 (0,67)	-0,7 (1,37)	-1,2 (1,06)	-1,3 (0,70)	-1,2 (0,98)
Puntuación de IGA en el día 71	2,6 (0,81)	3,4 (0,89)	2,8 (0,86)	2,1 (1,15)	2,5 (1,10)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 71	-22,0 (20,84)	-17,0 (26,36)	-25,5 (27,32)	-41,7 (31,65)	-32,0 (30,18)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 71	-0,7 (0,65)	-0,8 (1,30)	-1,1 (1,18)	-1,5 (1,10)	-1,2 (1,15)
Puntuación de IGA en el día 85	2,6 (1,17)	3,2 (0,84)	2,8 (0,99)	2,6 (0,96)	2,8 (0,96)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 85	-20,8 (36,69)	-22,0 (24,65)	-25,6 (31,31)	-24,6 (28,66)	-24,7 (28,77)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 85	-0,7 (1,16)	-1,0 (1,22)	-1,1 (1,23)	-0,8 (0,90)	-1,0 (1,07)

Tabla 9: Número (%) de sujetos que alcanzaron el EASI-50 en el día 29 y en cada visita del estudio - UOR

Número y % de sujetos con EASI50	Placebo (N = 16)	75 mg (N = 8)	150 mg (N = 22)	300 mg (N = 21)	Todas las dosis combinadas (N = 51)
Semana 4, Día 29	3 (18,8 %)	3 (37,5 %)	12 (54,5 %)	15 (71,4 %)	30 (58,8 %)
Semana 2, Día 15	0	0	6 (27,3 %)	11 (52,4 %)	17 (33,3 %)
Semana 5, Día 36	3 (18,8 %)	5 (62,5 %)	16 (72,7 %)	15 (71,4 %)	36 (70,6 %)
Semana 6, Día 43	3 (18,8 %)	2 (25,0 %)	14 (63,6 %)	16 (76,2 %)	32 (62,7 %)
Semana 8, Día 57	5 (31,3 %)	2 (25,0 %)	12 (54,5 %)	13 (61,9 %)	27 (52,9 %)
Semana 10, Día 71	6 (37,5 %)	1 (12,5 %)	13 (59,1 %)	16 (76,2 %)	30 (58,8 %)
Semana 12, Día 85	3 (18,8 %)	1 (12,5 %)	12 (54,5 %)	17 (81,0 %)	30 (58,8 %)

Tabla 10: Número (%) de sujetos que alcanzaron el EASI-25 en el día 29 y en cada visita del estudio - UOR

Número y % de sujetos con EASI25	Placebo (N = 16)	75 mg (N = 8)	150 mg (N = 22)	300 mg (N = 21)	Todas las dosis combinadas (N = 51)
Semana 4, Día 29	4 (25,0 %)	7 (87,5 %)	16 (72,7 %)	18 (85,7 %)	41 (80,4 %)
Semana 2, Día 15	3 (18,8 %)	5 (62,5 %)	13 (59,1 %)	16 (76,2 %)	34 (66,7 %)
Semana 5, Día 36	6 (37,5 %)	7 (87,5 %)	19 (86,4 %)	18 (85,7 %)	44 (86,3 %)
Semana 6, Día 43	7 (43,8 %)	5 (62,5 %)	19 (86,4 %)	18 (85,7 %)	42 (82,4 %)
Semana 8, Día 57	8 (50,0 %)	4 (40,0 %)	16 (72,7 %)	17 (81,0 %)	37 (72,5 %)
Semana 10, Día 71	8 (50,0 %)	3 (37,5 %)	17 (77,3 %)	19 (90,5 %)	39 (76,5 %)
Semana 12, Día 85	9 (56,3 %)	3 (37,5 %)	16 (72,7 %)	20 (95,2 %)	39 (76,5 %)

Tabla 11: Número (%) de sujetos que alcanzaron el EASI-75 en el día 29 y en cada visita del estudio - UOR

Número y % de sujetos con EASI75	Placebo (N = 16)	75 mg (N = 8)	150 mg (N = 22)	300 mg (N = 21)	Todas las dosis combinadas (N = 51)
Semana 4, Día 29	1 (6,3 %)	1 (12,5 %)	6 (27,3 %)	8 (38,1 %)	15 (29,4 %)
Semana 2, Día 15	0	0	1 (4,5 %)	1 (4,8 %)	2 (3,9 %)
Semana 5, Día 36	1 (6,3 %)	1 (12,5 %)	9 (40,9 %)	7 (33,3 %)	17 (33,3 %)
Semana 6, Día 43	1 (6,3 %)	1 (12,5 %)	8 (36,4 %)	6 (28,6 %)	15 (29,4 %)
Semana 8, Día 57	2 (12,5 %)	1 (12,5 %)	9 (40,9 %)	6 (28,6 %)	16 (31,4 %)
Semana 10, Día 71	2 (12,5 %)	1 (12,5 %)	6 (27,3 %)	11 (52,4 %)	18 (35,5 %)
Semana 12, Día 85	2 (12,5 %)	1 (12,5 %)	6 (27,3 %)	7 (33,3 %)	14 (27,5 %)

5 El AcM1 fue bien tolerado y eficaz en adultos con DA de moderada a grave. La administración del AcM1 mejoró significativamente la actividad y la gravedad de la enfermedad. A las 4 semanas, el AcM1 a 150 mg y 300 mg logró mejores significativas en comparación con el placebo en el cambio en respecto a la evaluación inicial en el % de BSA ($p < 0,05$) (figura 1), IGA ($p < 0,001$) (figura 2), EASI ($p < 0,001$) (figura 3), y NRS de prurito ($p < 0,01$, 300 mg) (figura 4).
 10 Más pacientes presentaron una reducción ≥ 50 % en la puntuación EASI con 150 mg de AcM1 (54,5 %) y con 300 mg (71,4 %) frente a placebo (18,8 %); $p < 0,05$ para ambos) (figuras 5 y 6). Más pacientes alcanzaron el EASI-25, EASI-50 y EASI-75 con AcM1 frente a placebo en la semana 4 (figura 7).

15 Para 300 mg de AcM1, se observó una mejora significativa en el % de BSA en 2 semanas ($p < 0,02$), IGA ($p < 0,05$), y EASI ($p < 0,0001$). Las mejoras de BSA, IGA y EASI ($p < 0,05$ frente a placebo) se mantuvieron durante 8 semanas. La proporción de pacientes con IGA 0 o 1 en la semana 4 fue superior a la de placebo, pero no estadísticamente significativa (figura 8).

20 Los acontecimientos adversos (AA) surgidos durante el tratamiento más frecuentes con la administración de AcM1 fueron nasofaringitis (19,6 % frente a 12,5 % con placebo) y cefalea (11,8 % frente a 6,3 % con placebo).

Ejemplo 2: Ensayo clínico de dosis repetidas de anti-IL-4R administrado por vía subcutánea

Anticuerpo (AcM1) en pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave

A. Diseño del estudio

30 Este estudio fue un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo de 28 semanas de duración del AcM anti-IL-4R, denominado en el presente documento "AcM1", administrado por vía subcutánea en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave. La duración del tratamiento fue de 12 semanas y los pacientes fueron sometidos a seguimiento durante otras 16 semanas tras finalizar el tratamiento.

35 Se incluyó a 109 pacientes y se les aleatorizó en una proporción 1:1 para el estudio (54 en el grupo de placebo y 55 para el grupo de 300 mg del anticuerpo). 43 pacientes (30 en el grupo de placebo y 13 en el de 300 mg) se retiraron del estudio. La aleatorización se estratificó según los niveles de IgE (IgE < 150 kU/l frente a ≥ 150 kU/l en la visita de selección) para probar la eficacia del AcM1 en pacientes con forma extrínseca o intrínseca de DA. Los pacientes que cumplieron los criterios de idoneidad se sometieron a las evaluaciones del día 1/iniciales, a la aleatorización, y luego recibieron 300 mg de AcM1 o placebo s.c. Cada dosis semanal del fármaco del estudio se administró como una inyección de 2 ml, o se dividió en dos inyecciones de 1 ml. Los pacientes acudieron al centro para visitas semanales y recibieron una inyección del fármaco del estudio en los días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 78. Se realizó un estrecho seguimiento de los pacientes en el centro del estudio durante un mínimo de 2 horas después de cada dosis del fármaco del estudio. El final del periodo de tratamiento fue el día 85. Las visitas de seguimiento tuvieron lugar los días 92, 99, 106, 113, 120, 127, 134, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 190, y la visita final del estudio el día 197.

45 Los criterios de inclusión del estudio fueron los siguientes: (1) Hombres o mujeres mayores de 18 años; (2) DA crónica, diagnosticada según los criterios revisados de Eichenfield de Hannifin y Rajka, que haya estado presente durante al menos 3 años antes de la visita de selección; (3) Puntuación EASI ≥ 16 en las visitas de selección e inicial; (4)

Puntuación IGA ≥ 3 en las visitas de selección e inicial; (5) ≥ 10 % de BSA de implicación de DA en las visitas de selección e inicial; (6) antecedentes de respuesta inadecuada a una pauta estable (≥ 1 mes) de corticoesteroides tópicos o inhibidores de la calcineurina como tratamiento de la DA en los últimos 3 meses antes de la visita de selección; (7) Los pacientes deben haberse aplicado una dosis estable de una crema hidratante básica suave sin aditivos dos veces al día durante al menos 7 días antes de la visita inicial; y (8) Voluntad, compromiso y capacidad para acudir a todas las visitas al centro y completar todos los procedimientos relacionados con el estudio, así como voluntad y capacidad para firmar el formulario de consentimiento informado (FCI).

Los criterios de exclusión de este estudio fueron los siguientes: (1) Tratamiento previo con AcM1; (2) Presencia de cualquiera de las siguientes anomalías analíticas en la visita de selección: cifra de glóbulos blancos $< 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$; cifra de plaquetas $< 125 \times 10^3/\mu\text{l}$; cifra de neutrófilos $< 1,75 \times 10^3/\mu\text{l}$; aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $> 1,5 \times \text{LSN}$; y CPK $> 2 \times \text{LSN}$; (3) Resultados positivos o indeterminados en la visita de selección para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, el anticuerpo contra la proteína central del virus de la hepatitis B o el anticuerpo contra la hepatitis C; (4) Inicio de una nueva rutina de ejercicios o cambio importante de una rutina de ejercicios anterior en las 4 semanas anteriores a la selección (visita 1). Los sujetos debían estar dispuestos a mantener un nivel similar de ejercicio durante todo el estudio y a abstenerse de realizar ejercicios inusualmente extenuantes durante todo el ensayo; (5) Tratamiento con un medicamento en investigación en las 8 semanas anteriores o 5 semividas, si se conoce, lo que sea más largo, antes de la visita inicial; (6) Tratamiento con una vacuna elaborada con microbios vivos (atenuados) en las 12 semanas antes de la visita inicial; (7) Tratamiento con inmunoterapia con alérgenos en los 6 meses anteriores a la visita inicial; (8) Tratamiento con inhibidores de leucotrienos en las 4 semanas anteriores a la visita inicial; (9) Tratamiento con corticoesteroides sistémicos en las 4 semanas anteriores a la visita inicial; (10) Tratamiento con corticoesteroides tópicos, tacrolimus y/o pimecrolimus en la semana anterior a la visita inicial; (11) Tratamiento sistémico de la DA con una sustancia inmunodepresora/inmunomoduladora, p. ej., ciclosporina, micofenolato mofetilo, IFN- γ , fototerapia, (uvB de banda estrecha, uvB, uvA1, psoraleno + uvA), azatioprina, metotrexato o agentes biológicos, en las 4 semanas anteriores a la visita inicial; (12) tres o más baños de lejía durante cualquier semana dentro de las 4 semanas anteriores a la visita inicial; (13) Tratamiento de la DA con un producto sanitario (p. ej., Atopiclair[®], MimyX[®], Epicerum[®], Cerave[®], etc.) en el plazo de 1 semana antes de la visita inicial; (14) Infección aguda o crónica que requiera tratamiento con antibióticos orales o i.v., antivíricos, antiparasitarios, antiprozoarios o antifúngicos en las 4 semanas anteriores a la visita de selección o infecciones cutáneas superficiales en la semana anterior a la visita inicial; (15) Antecedentes de infección por el VIH; (16) Antecedentes de reacción de hipersensibilidad a la doxiciclina o compuestos relacionados; (17) Antecedentes de infección parasitaria clínica, que no sea tricomoniasis vaginal; (18) Antecedentes de neoplasias malignas en los 5 años anteriores a la visita inicial, con las siguientes excepciones; se permiten pacientes con antecedentes de carcinoma *in situ* de cuello uterino completamente tratado, y carcinoma epidermoide o basocelular de la piel; (19) Intervención quirúrgica planificada durante la duración de la participación del paciente en el estudio; (20) Uso de cabinas de bronceado en las 4 semanas anteriores a la visita de selección; (21) Enfermedad concomitante significativa o antecedentes de enfermedad significativa, como enfermedad psiquiátrica, cardíaca, renal, neurológica, endocrinológica, metabólica o linfática, o cualquier otra enfermedad o afección que pudiera haber afectado negativamente a la participación del sujeto en este estudio; (22) Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; y/o (23) No desear utilizar métodos anticonceptivos adecuados. La anticoncepción adecuada se define como aceptar utilizar sistemáticamente un método anticonceptivo eficaz y aceptado durante todo el estudio y durante las 16 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio. Para las mujeres, los métodos anticonceptivos adecuados se definen como los siguientes: anticonceptivos hormonales, dispositivo intrauterino (DIU) o anticonceptivos de doble barrera (es decir, preservativo + diafragma, preservativo o diafragma + gel o espuma espermicida). Para los hombres, los métodos anticonceptivos adecuados se definen como los siguientes: anticonceptivos de doble barrera (es decir, preservativo + diafragma, preservativo o diafragma + gel o espuma espermicida). Para las mujeres, la menopausia se define como 24 meses sin menstruación; si está en cuestión, debe documentarse una concentración de folitropina ≥ 25 U/ml. Debe documentarse una histerectomía, ovariectomía bilateral o ligadura de trompas bilateral, según proceda.

B. Variables de la eficacia

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de cambio en la puntuación de EASI con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12. Los criterios secundarios de valoración medidos en este estudio incluyeron los siguientes: (1) Proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación de la evaluación global del investigador (IGA) de 0 o 1 en la semana 12; (2) proporción de pacientes que lograron ≥ 50 % de mejoría global en la puntuación de EASI (también denominada EASI 50) con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12; (3) cambio en la puntuación de EASI con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12; (4) cambio y porcentaje de cambio en la puntuación IGA, la superficie corporal afectada por dermatitis atópica (BSA), índice de área y gravedad del eccema (EASI), SCORAD, NRS de prurito y escala 5-D de prurito con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12; (5) Incidencia de AAST con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 28; (6) cambio con respecto a la evaluación inicial en los eosinófilos, TARC, resultados de Phadiatop[™] e IgE total asociados con la respuesta; (7) cambio en la QoLIAD con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12; (8) proporción de pacientes que logran una reducción de la puntuación IGA de ≥ 2 con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12; (9) proporción de pacientes que logran una reducción de la puntuación IGA de ≥ 3 con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12; y (10) respuesta de EP de eosinófilos circulantes, TARC e IgE total.

El valor de referencia para la variable de eficacia se define como el último valor no faltante en o antes de la fecha de la aleatorización. Para el paciente que no tenga un valor en el momento de la aleatorización o antes de esta, se utilizará como valor de referencia el último valor no faltante en o antes de la fecha de la primera inyección de la dosis.

5 Procedimientos de investigación

Las variables de eficacia IGA, BSA, EASI, SCORAD, escala de prurito 5-D y la clasificación de NRS de prurito se han descrito en otra parte del presente documento (véase el ejemplo 1).

Las puntuaciones IGA, BSA, EASI y SCORAD se evaluaron en cada visita clínica. Los pacientes fueron sometidos a una evaluación del prurito 5-D en las siguientes visitas: selección, día 1/evaluación inicial (antes de la dosis), y días 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169, 183 y 197 (final del estudio) o finalización anticipada. Los pacientes utilizaron el IVRS para registrar su puntuación NRS de prurito dos veces al día hasta la última visita del estudio.

Índice de calidad de vida para la dermatitis atópica (QoLIAD): El QoLIAD es un cuestionario validado de 25 preguntas que se utiliza en la práctica clínica y en ensayos clínicos para evaluar el impacto de los síntomas y el tratamiento de la DA en la CdV (Whalley *et al.*, 2004, Br. J. Dermatol. 150: 274-283; Meads *et al.*, 2005, Value Health 8: 331-332). El formato es una simple respuesta sí/no a 25 preguntas con un sistema de puntuación de 0 a 25; una puntuación alta indica una mala calidad de vida. El análisis es sensible a los cambios, y una diferencia de 2-3 puntos se considera clínicamente significativa. El cuestionario se administró a un subgrupo de pacientes en la selección y el día 1/evaluación inicial (antes de la dosis), y los días 29, 57, 85 y 197 (final del estudio) o finalización anticipada. Las diferencias entre tratamientos se compararon mediante un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con el valor de referencia relativo como covariable.

25 C. Tratamiento en investigación

El producto terminado de AcM1 se suministró como polvo liofilizado en un vial de vidrio de 5 ml para administración s.c. Cuando se administra por vía s.c., el producto terminado de AcM1 se reconstituyó con 2,5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables, obteniéndose una solución que contiene 150 mg/ml de AcM1. El nivel de dosis de AcM1 probado fue de 300 mg para administración s.c. Se administró AcM1 o placebo en forma de 1 (2 ml) o 2 (1 ml) inyecciones s.c. en el centro el día 1/inicio y los días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 78. Aunque se prefirió que cada dosis semanal del fármaco del estudio se administrara como una inyección de 2 ml, cada dosis semanal podría dividirse en dos inyecciones de 1 ml. Se alternaron los siguientes lugares de inyección subcutánea: parte trasera de los brazos, abdomen (excepto la zona del ombligo o la cintura) y la parte superior de los muslos. No se permitió la administración en las extremidades debido a la posibilidad de una absorción y biodisponibilidad diferentes. Si fuera necesario administrar varias inyecciones el mismo día, cada inyección se administró en una zona diferente (p. ej., 1 inyección administrada en el cuadrante inferior derecho del abdomen y la otra en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen). Las zonas de inyección subcutánea se alternaron de tal forma que no se realizaban inyecciones en la misma zona durante 2 semanas consecutivas.

El AcM1 equiparable al placebo se preparó en la misma formulación que el AcM1, pero sin adición de anticuerpos.

Se realizó un seguimiento de los pacientes en el centro del estudio durante un mínimo de 2 horas después de cada dosis del fármaco del estudio.

Además, los pacientes debían aplicarse dosis estables de una crema hidratante básica suave sin aditivos dos veces al día durante al menos 7 días antes de la visita inicial y durante la participación en el estudio. Los pacientes informaron del cumplimiento terapéutico con el tratamiento de base durante el estudio utilizando el IVRS o el IWRS. El sistema pedía a los pacientes que respondieran a la siguiente pregunta sobre el uso de emolientes: "¿Utilizó una crema hidratante aprobada por el médico del estudio en las zonas afectadas de su piel?"

D. Evaluación de la seguridad

Se realizó una evaluación de la seguridad durante todo el estudio supervisando los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves.

Un acontecimiento adverso (AA) es cualquier suceso médico adverso en un sujeto o sujeto de investigación clínica al que se le administra un producto farmacéutico. Por tanto, un AA puede ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo analítico anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociada al uso de un medicamento, independientemente de que se considere o no relacionado con el medicamento (en investigación). Los AA también incluyen: cualquier empeoramiento (es decir, cualquier cambio clínicamente significativo en la frecuencia y/o intensidad) de una afección preexistente que está temporalmente asociado con el uso del fármaco del estudio; hallazgos de laboratorio anormales considerados por el investigador como clínicamente significativos; y cualquier suceso médico adverso.

Un acontecimiento adverso grave (AAG) es cualquier suceso médico adverso que a cualquier dosis tiene como resultado la muerte; es potencialmente mortal; requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente; da lugar a una discapacidad/incapacidad persistente o significativa; es una anomalía congénita/defecto congénito; o es un acontecimiento médico importante.

5 Además, a lo largo del estudio se midieron variables analíticas de seguridad, variables de las constantes vitales, variables de electrocardiografía de 12 derivaciones (ECG) y variables de la exploración física.

10 Los datos analíticos clínicos consisten en hematología, bioquímica sanguínea y análisis de orina. En cada visita del estudio se recogieron muestras de sangre para análisis hematológicos; se recogieron muestras de sangre para análisis de bioquímica sérica y muestras de orina para análisis de orina con el fin de medir el estado general de salud de los pacientes en el momento de la selección, el día 1/evaluación inicial (antes de la dosis), el día 15, el día 29, el día 43, el día 57, el día 71, el día 85, el día 99, el día 113, el día 141, el día 169 y el día 197 (fin del estudio) o finalización anticipada si el sujeto abandona el estudio.

15 Los parámetros de las constantes vitales incluyen la frecuencia respiratoria (rpm), la frecuencia del pulso (lpm), la presión arterial sistólica y diastólica (mmHg) y la temperatura corporal (°C). Se recogieron las constantes vitales (antes de la dosis, en los días de administración de la dosis) en la selección y el día 1/visita inicial, y los días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85, 99, 113, 141, 169 y 197 (final del estudio) o finalización anticipada. Se tomaron las constantes vitales 1 y 2 horas después de la inyección tras la dosis del fármaco en estudio los días 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 78.

20 Los parámetros del ECG de 12 derivaciones incluyen: la FC ventricular, el intervalo PR, el intervalo QRS, el intervalo QT corregido ($QTcF = QT/[RR^{0.33}]$ y $QTcB = QT/[RR^{0.5}]$) El estado del ECG: normal, anormal no clínicamente significativo o anormal clínicamente significativo. Se realizó un ECG de 12 derivaciones convencional en la visita de selección, el día 141 y el día 197 (final del estudio) o finalización anticipada.

25 Se recogieron muestras de investigación (suero/ARN/plasma) en la selección y el día 1/evaluación inicial (antes de la dosis), y los días 8, 15, 22, 29, 57, 85 y 197 (final del estudio) o finalización anticipada, y en visitas no programadas.

30 Se realizó una exploración física completa y minuciosa en la selección, el día 85 y el día 197 (final del estudio) o finalización anticipada.

35 E. Análisis de datos

1. Análisis de las variables exploratorias de eficacia

40 Todas las variables categóricas se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher, con valor *p* nominal e intervalos de confianza. Todas las variables continuas se analizaron mediante el ANálisis de COVArianza (ANCOVA) utilizando el estrato de IgE de referencia (<150 kU/l frente a ≥150 kU/l en la visita de selección). A menos que se especifique lo contrario, las evaluaciones de los cambios con respecto al valor de referencia y la construcción de intervalos de confianza para las medidas continuas se basaron en un modelo ANCOVA que incluye el tratamiento como factor principal y el valor de referencia como covariables. Se proporcionan la estimación puntual y el IC del 95 % de la diferencia en el cambio medio ajustado con respecto al valor de referencia entre dos grupos de tratamiento. Los valores perdidos se imputarán mediante el método de la última observación realizada (UOR). En caso de que los supuestos del modelo no estén justificados, se utilizará el análisis de covariables basado en rangos.

2. Análisis de los datos de seguridad

50 El análisis de seguridad se basa en los AA notificados, las evaluaciones analíticas clínicas, las constantes vitales y el ECG de 12 derivaciones. En el PAE se definen los umbrales de los valores potencialmente significativos desde el punto de vista clínico (VCPS) en las variables analíticas, las constantes vitales y el ECG. El intervalo de tiempo para detectar cualquier acontecimiento o anomalía es entre la infusión de la medicación del estudio y el final del estudio. Los datos recogidos fuera de este intervalo se excluyen del cálculo de los estadígrafos descriptivos y de la identificación de anomalías para las evaluaciones analíticas, las constantes vitales y el ECG.

F. Seguridad: Resultados

60 En general, el AcM1 se toleró bien con un perfil de seguridad favorable. No se notificaron resultados clínicamente significativos de las pruebas analíticas (bioquímica, hematología o análisis de orina) durante el estudio. No se observaron tendencias en la media/mediana basal de ningún parámetro analítico. No se observaron tendencias significativas en los cambios medios o medianos de la temperatura o el pulso con respecto al valor de referencia a lo largo del estudio. No se observaron anomalías clínicamente significativas en los resultados de la exploración física, los ECG o las constantes vitales.

65 El perfil general de acontecimientos adversos (AA) fue característico de una población sana. No se notificaron

fallecimientos. Hubo 8 pacientes con AAG, de los cuales 1 pertenecía al grupo de AcM1 (fractura de huesos faciales) y 7 al grupo placebo (angina de pecho, celulitis, eccema herpético, infección bacteriana de la piel, insuficiencia renal, crisis asmática, trastorno pulmonar y dermatitis atópica). Hubo 8 pacientes con AAST que provocaron la interrupción del fármaco del estudio, de los cuales 1 fue en el grupo de AcM1 y 7 en el grupo de placebo. Hubo 87 pacientes con al menos un AAST (n = 43 [78,2 %] en el grupo de AcM1 frente a 44 [81,5 %] en el de placebo). Los AAST más frecuentes fueron las infecciones nasofaríngeas en los sujetos tratados con AcM1 (n = 22 [40 %] frente a 10 [18,5 %] con placebo). Otros AAST en el grupo de tratamiento incluyeron infecciones oculares, trastornos del sistema nervioso, y trastornos generales y afecciones en la zona de administración. Los AAST a lo largo de 28 semanas se resumen en la tabla 12.

Tabla 12: Acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento a lo largo de 28 semanas

	Placebo (n = 54)	300 mg de AcM1 (n = 55)
Número total de acontecimientos adversos (AA)	159	163
Número total de AA relacionados con el fármaco del estudio	45	49
Número total de AA graves	11	1
Muertes	0	0
Número (%) de pacientes que abandonaron el estudio:		
A causa de un AA	3 (5,6)	1 (1,8)
Debido a falta de eficacia	23 (42,6)	7 (12,7)
Infecciones e infestaciones	31 (57,4)	31 (56,4)
AA más frecuentes (≥10 %)		
Nasofaringitis	10 (18,5)	22 (40,0)
Cefalea	7 (13,0)	9 (16,4)
Conjuntivitis	2 (3,7)	7 (12,7)

Hubo un número notablemente menor de infecciones cutáneas asociadas al tratamiento con AcM1 (5,5 %) en comparación con el placebo (24,1 %). El número y el tipo de infecciones cutáneas observadas en los pacientes tratados con AcM1 frente a placebo se muestran en la tabla 13.

Tabla 13: Infecciones cutáneas en pacientes tratados con AcM1 frente a placebo

	Placebo (n = 54)	300 mg de AcM1 (n = 55)
Número total de infecciones cutáneas, n.º de pacientes (%)	13 (24,1 %)	3 (5,5 %)
Impétigo	3	1
Infección bacteriana de la piel	3	0
Eccema herpético	2	0
Infección cutánea	2	0
Dermatitis anorrectal	1	0
Celulitis	1	0
Dermatitis infecciosa	1	0
Foliculitis	1	0
Ampolla infectada	0	1
Erupción pustulosa	0	1

La administración subcutánea de AcM1 a pacientes adultos con DA de moderada a grave fue, en general, segura y bien tolerada.

G. Eficacia: Resultados

Los resultados de la eficacia iniciales y exploratorios obtenidos durante el estudio se resumen en las figuras 9-28 y en las tablas 14 - 24. Como se ha indicado anteriormente, se trató a los pacientes con 300 mg de AcM1 por vía subcutánea una vez a la semana durante 12 semanas o con placebo.

Tabla 14: Resumen de las características basales - todos los valores se expresan como media (DE)

	Placebo	300 mg de AcM1	Todos los sujetos combinados
N.º de pacientes	54	55	109
Edad (años) media (DE)	39,4 (12,29)	33,7 (10,41)	36,5 (11,69)
Origen étnico n (%)			
Hispano o latino	1 (1,9 %)	3 (5,5 %)	4 (3,7 %)
No hispano o latino	53 (98,1 %)	52 (94,5 %)	105 (96,3 %)
Sexo n (%)			
Masculino	27 (50,0 %)	31 (56,4 %)	58 (53,2 %)
Femenino	27 (50,0 %)	24 (43,6 %)	51 (46,8 %)

(continuación)

	Placebo	300 mg de AcM1	Todos los sujetos combinados
Altura (cm) media (DE)	171,2 (9,89)	173,4 (9,88)	172,3 (9,90)
Peso (kg) medio (DE)	72,41 (17,539)	78,13 (17,416)	75,30 (17,632)
IMC (kg/m ²) medio (DE)	24,51 (4,639)	25,89 (4,837)	25,20 (4,768)
Edad de diagnóstico de la dermatitis atópica crónica	14,4 (18,35)	6,6 (1053)	10,5 (15,37)
BSA	50,8 (24,14)	46,8 (24,55)	48,8 (24,32)
Puntuación de EASI	30,8 (13,63)	28,4 (13,57)	29,6 (13,59)
Puntuación de IGA	4,0 (0,69)	3,9 (0,67)	3,9 (0,68)
Puntuación de NRS	5,8 (1,93)	6,1 (1,34)	5,9 (1,66)
Puntuación de SCORAD	69,1 (13,38)	66,7 (13,82)	67,9 (13,59)
Escala de prurito 5-D	18,7 (3,50)	18,4 (3,04)	18,5 (3,26)

Tabla 15: Resumen de las características basales del subconjunto QoLIAD

	Placebo	300 mg de AcM1
N.º de pacientes	32	32
Edad (años) media (DE)	40,7 (11,6)	37,3 (10,5)
Hombre, n (%)	17 (53,1)	19 (59,4)
Blanco, n (%)	32 (100)	32 (100)
IMC (kg/m ²) medio (DE)	23,6 (4,1)	25,6 (5,0)
Duración de la DA, años, media (DE)	27,3 (12,3)	29,8 (13,2)
Puntuación de EASI, media (DE)	27,3 (13,7)	26,4 (13,7)
Puntuación de prurito 5-D, media (DE)	18,5 (3,5)	18,0 (3,0)
Puntuación de NRS de prurito, media (DE)	5,5 (1,8)	5,7 (1,4)
QoLIAD, media (DE)	13,3 (7,6)	11,3 (6,2)

5 **Tabla 16: Resumen del cambio porcentual y absoluto en la puntuación de EASI con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12 y en cada visita durante el periodo de seguimiento [todos los valores se representan como media (DE)]**

	Placebo	300 mg de AcM1
N.º de pacientes	54	55
Puntuación inicial de EASI	30,8 (13,63)	28,4 (13,57)
Puntuación de EASI en el día 85	24,4 (19,01)	8,5 (12,15)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 85	-23,3 (49,26)	-74,0 (26,94)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 85	-6,4 (14,85)	-19,9 (11,52)
Puntuación de EASI en el día 99	24,2 (19,15)	8,4 (11,86)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 99	-23,2 (49,42)	-73,5 (27,21)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 99	-6,6 (15,20)	-20,0 (12,24)
Puntuación de EASI en el día 113	24,1 (18,80)	9,1 (12,13)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 113	-23,4 (47,75)	-71,4 (27,03)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 113	-6,7 (14,96)	-19,4 (11,42)
Puntuación de EASI en el día 127	24,5 (18,91)	9,2 (12,41)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 127	-22,1 (47,11)	-71,2 (27,39)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 127	-6,3 (14,98)	-19,2 (11,15)
Puntuación de EASI en el día 141	23,8 (18,47)	9,4 (12,18)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 141	-23,9 (47,01)	-70,8 (26,91)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 141	-7,0 (14,77)	-19,0 (10,86)
Puntuación de EASI en el día 155	24,0 (18,27)	9,9 (12,40)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 155	-23,0 (46,22)	-68,8 (27,35)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 155	-6,7 (14,49)	-18,5 (10,74)
Puntuación de EASI en el día 169	23,5 (18,22)	11,0 (12,76)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 169	-24,2 (46,66)	-64,4 (29,19)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 169	-7,3 (14,93)	-17,5 (10,82)
Puntuación de EASI en el día 183	23,5 (18,57)	10,8 (13,00)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 183	-24,6 (47,35)	-65,0 (29,21)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 183	-7,3 (15,12)	-17,6 (10,93)
Puntuación de EASI en el día 197	23,4 (18,59)	11,0 (13,13)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 197	-25,0 (48,57)	-64,0 (30,80)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 197	-7,4 (15,23)	-17,4 (11,88)

Tabla 17: Resumen del cambio porcentual y absoluto en la puntuación de IGA con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12 y en cada visita durante el periodo de seguimiento [todos los valores se representan como media (DE)]

	Placebo	300 mg de AcM1
N.º de pacientes	54	55
Puntuación inicial de IGA	4,0 (0,69)	3,9 (0,67)
Puntuación de IGA en el día 85	3,4 (1,19)	2,0 (1,15)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 85	-14,7 (27,37)	-49,5 (25,94)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 85	-0,6 (1,07)	-1,9 (0,98)
Puntuación de IGA en el día 99	3,4 (1,16)	2,1 (1,17)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 99	-14,0 (27,03)	-45,8 (26,98)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 99	-0,6 (1,06)	-1,7 (1,06)
Puntuación de IGA en el día 113	3,3 (1,20)	2,2 (1,08)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 113	-15,9 (27,82)	-43,1 (25,53)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 113	-0,6 (1,12)	-1,7 (1,06)
Puntuación de IGA en el día 127	3,4 (1,16)	2,2 (1,16)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 127	-14,5 (26,66)	-44,1 (27,06)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 127	-0,6 (1,07)	-1,7 (1,07)
Puntuación de IGA en el día 141	3,4 (1,15)	2,2 (1,12)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 141	-15,0 (26,52)	-42,8 (26,01)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 141	-0,6 (1,05)	-1,6 (1,01)
Puntuación de IGA en el día 155	3,4 (1,14)	2,3 (1,08)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 155	-14,2 (25,89)	-41,5 (25,20)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 155	-0,6 (1,02)	-1,6 (1,01)
Puntuación de IGA en el día 169	3,3 (1,17)	2,5 (1,07)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 169	-15,9 (26,96)	-36,0 (25,87)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 169	-0,6 (1,08)	-1,4 (1,03)
Puntuación de IGA en el día 183	3,3 (1,18)	2,4 (1,10)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 183	-16,3 (27,33)	-37,2 (26,93)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 183	-0,7 (1,10)	-1,5 (1,09)
Puntuación de IGA en el día 197	3,3 (1,29)	2,3 (1,09)
% de cambio con respecto a la evaluación hasta el día 197	-16,5 (30,18)	-39,0 (27,42)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 197	-0,7 (1,20)	-1,5 (1,10)

5 **Tabla 18: Resumen del cambio absoluto en la puntuación de BSA con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12 y en cada visita durante el periodo de seguimiento [todos los valores se representan como media (DE)]**

	Placebo	300 mg de AcM1
N.º de pacientes	54	55
Puntuación inicial de BSA	50,8 (24,13)	46,8 (24,55)
Puntuación de BSA en el día 85	41,8 (30,44)	19,4 (23,43)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 85	-9,0 (21,07)	-27,4 (22,81)
Puntuación de BSA en el día 99	41,7 (30,85)	19,9 (22,85)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 99	-9,2 (21,85)	-26,9 (22,74)
Puntuación de BSA en el día 113	41,3 (30,52)	20,8 (23,16)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 113	-9,5 (21,34)	-26,0 (21,90)
Puntuación de BSA en el día 127	42,1 (30,41)	21,4 (23,48)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 127	-8,7 (20,72)	-25,4 (21,29)
Puntuación de BSA en el día 141	41,5 (29,85)	21,3 (22,88)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 141	-9,4 (20,57)	-25,5 (21,50)
Puntuación de BSA en el día 155	41,5 (29,61)	22,1 (23,05)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 155	-9,3 (20,26)	-24,6 (21,55)
Puntuación de BSA en el día 169	41,2 (29,28)	24,6 (24,15)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 169	-9,6 (20,35)	-22,2 (21,50)
Puntuación de BSA en el día 183	41,0 (30,28)	24,1 (24,15)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 183	-9,9 (21,35)	-22,7 (22,86)
Puntuación de BSA en el día 197	40,5 (29,95)	24,9 (25,70)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 197	-10,4 (21,40)	-21,9 (24,11)

10 **Tabla 19: Resumen del cambio absoluto en la puntuación de SCORAD con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12 y en cada visita durante el periodo de seguimiento [todos los valores se representan como media (DE)]**

	Placebo	300 mg de AcM1
N.º de pacientes	54	55
Puntuación inicial de SCORAD	69,1 (13,38)	66,7 (13,82)
Puntuación de SCORAD en el día 85	59,3 (23,44)	31,7 (22,08)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 85	-9,8 (20,53)	-35,0 (19,43)
Puntuación de SCORAD en el día 99	58,8 (23,35)	32,5 (20,99)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 99	-10,3 (21,33)	-34,3 (18,94)
Puntuación de SCORAD en el día 113	59,1 (22,30)	34,0 (20,51)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 113	-10,0 (20,89)	-32,7 (18,48)
Puntuación de SCORAD en el día 127	59,9 (22,36)	34,0 (21,25)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 127	09,2 (20,59)	-32,7 (18,23)
Puntuación de SCORAD en el día 141	59,0 (21,85)	33,9 (20,51)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 141	-10,1 (20,12)	-32,8 (17,97)
Puntuación de SCORAD en el día 155	59,0 (22,50)	35,1 (20,16)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 155	-10,0 (20,17)	-31,6 (17,99)
Puntuación de SCORAD en el día 169	58,5 (22,33)	37,1 (20,82)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 169	-10,6 (20,90)	-29,6 (19,15)
Puntuación de SCORAD en el día 183	58,7 (22,47)	37,5 (20,89)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 183	-10,4 (20,86)	-29,2 (19,50)
Puntuación de SCORAD en el día 197	57,8 (23,82)	38,8 (22,04)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 197	-11,3 (22,05)	-27,9 (21,70)

Tabla 20: Resumen del cambio absoluto en la escala de prurito 5-D con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12 y cada semana durante el periodo de seguimiento [todos los valores se representan como media (DE)]

5

	Placebo	300 mg de AcM1
N.º de pacientes	54	55
Puntuación inicial de prurito 5-D	18,7 (3,50)	18,4 (3,04)
Puntuación de prurito 5-D el día 85	16,9 (5,33)	11,0 (4,22)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 85	-1,9 (4,28)	-7,4 (4,33)
Puntuación de prurito 5-D el día 99	16,7 (5,28)	11,3 (3,96)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 99	-2,0 (4,63)	-7,0 (4,41)
Puntuación de prurito 5-D el día 113	16,5 (5,57)	11,7 (4,05)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 113	-2,2 (4,91)	-6,7 (4,21)
Puntuación de prurito 5-D el día 127	16,7 (5,44)	11,5 (4,07)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 127	-2,0 (4,72)	-6,9 (4,24)
Puntuación de prurito 5-D el día 141	16,4 (5,67)	11,8 (4,19)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 141	-2,3 (5,12)	-6,6 (4,56)
Puntuación de prurito 5-D el día 155	16,6 (5,53)	12,0 (4,21)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 155	-2,1 (4,90)	-6,4 (4,49)
Puntuación de prurito 5-D el día 169	16,8 (5,35)	12,7 (4,20)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 169	-1,9 (4,78)	-5,7 (4,58)
Puntuación de prurito 5-D el día 183	16,6 (5,59)	12,8 (4,56)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 183	-2,1 (5,02)	-5,6 (4,90)
Puntuación de prurito 5-D el día 197	16,6 (5,50)	13,1 (4,85)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 197	-2,1 (5,12)	-5,3 (5,06)

Tabla 21: Resumen del cambio absoluto en la puntuación media de NRS con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12 y en cada semana durante el periodo de seguimiento [todos los valores se representan como media (DE)]

	Placebo	300 mg de AcM1
N.º de pacientes	54	55
Puntuación inicial de NRS	5,8 (1,93)	6,1 (1,34)
Puntuación de NRS en el día 85	4,9 (2,53)	2,6 (1,67)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 85	-0,9 (2,07)	-3,5 (2,00)
Puntuación de NRS en el día 92	4,8 (2,57)	2,8 (1,68)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 92	-1,0 (2,07)	-3,4 (2,12)
Puntuación de NRS en el día 99	4,7 (2,54)	2,7 (1,72)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 99	-1,0 (2,06)	-3,4 (2,17)
Puntuación de NRS en el día 106	4,8 (2,59)	2,7 (1,63)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 106	-1,0 (2,15)	-3,4 (2,08)

10

(continuación)

	Placebo	300 mg de AcM1
Puntuación de NRS en el día 113	4,9 (2,69)	2,7 (1,63)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 113	-0,9 (2,21)	-3,4 (2,00)
Puntuación de NRS en el día 120	4,8 (2,61)	2,7 (1,68)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 120	-1,0 (2,18)	-3,4 (2,07)
Puntuación de NRS en el día 127	4,8 (2,68)	2,8 (1,79)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 127	-1,0 (2,24)	-3,3 (2,20)
Puntuación de NRS en el día 134	4,7 (2,75)	2,8 (1,78)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 134	-1,1 (2,24)	-3,3 (2,18)
Puntuación de NRS en el día 141	4,7 (2,73)	2,9 (1,89)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 141	-1,1 (2,26)	-3,2 (2,28)
Puntuación de NRS en el día 148	4,7 (2,75)	2,9 (1,89)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 148	-1,1 (2,28)	-3,2 (2,28)
Puntuación de NRS en el día 155	4,7 (2,75)	2,9 (1,86)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 155	-1,1 (2,30)	-3,2 (2,19)
Puntuación de NRS en el día 162	4,7 (2,75)	3,0 (1,93)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 162	-1,1 (2,29)	-3,1 (2,28)
Puntuación de NRS en el día 169	4,7 (2,75)	3,2 (1,99)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 169	-1,1 (2,28)	-3,0 (2,43)
Puntuación de NRS en el día 176	4,7 (2,74)	3,2 (2,01)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 176	-1,1 (2,27)	-3,0 (2,49)
Puntuación de NRS en el día 183	4,7 (2,75)	3,1 (1,97)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 183	-1,1 (2,28)	-3,0 (2,41)
Puntuación de NRS en el día 190	4,7 (2,78)	3,1 (1,91)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 190	-1,1 (2,31)	-3,1 (2,25)
Puntuación de NRS en el día 197	4,7 (2,75)	3,1 (1,95)
Cambio absoluto con respecto a la evaluación inicial hasta el día 197	-1,1 (2,28)	-3,0 (2,28)

Tabla 22: Resumen de sujetos que logran una puntuación de IGA de 0 o 1 hasta la semana 12 y en cada visita durante el periodo de seguimiento

Número y proporción de sujetos que obtienen una puntuación IGA de 0 o 1	Placebo (N = 54)	300 mg de AcM1 (N = 55)
Semana 12, Día 85	4 (7,4 %)	22 (40,0 %)
Semana 14, Día 99	4 (7,4 %)	22 (40,0 %)
Semana 16, Día 113	5 (9,3 %)	18 (32,7 %)
Semana 18, Día 127	3 (5,6 %)	20 (36,4 %)
Semana 20, Día 141	4 (7,4 %)	17 (30,9 %)
Semana 22, Día 155	3 (5,6 %)	17 (30,9 %)
Semana 24, Día 169	3 (5,6 %)	13 (23,6 %)
Semana 26, Día 183	3 (5,6 %)	15 (27,3 %)
Semana 28, Día 197	6 (11,1 %)	16 (29,1 %)

5 Tabla 23: Resumen de sujetos que logran una EASI 50 en la semana 12 y en cada visita durante el periodo de seguimiento

Número y proporción de sujetos que logran una disminución porcentual de la puntuación EASI del 50 %	Placebo (N = 54)	300 mg de AcM1 (N = 55)
Semana 12, Día 85	19 (35,2 %)	47 (85,5 %)
Semana 14, Día 99	19 (35,2 %)	46 (83,6 %)
Semana 16, Día 113	18 (33,3 %)	46 (83,6 %)
Semana 18, Día 127	18 (33,3 %)	45 (81,8 %)
Semana 20, Día 141	18 (33,3 %)	46 (83,6 %)
Semana 22, Día 155	16 (29,6 %)	43 (78,2 %)
Semana 24, Día 169	18 (33,3 %)	40 (72,7 %)
Semana 26, Día 183	19 (35,2 %)	41 (74,5 %)
Semana 28, Día 197	23 (42,6 %)	40 (72,7 %)

Tabla 24: Correlaciones QoLIAD en la evaluación inicial

	Todos (n = 64)	Placebo (n = 32)	AcM1 (n = 32)
Puntuación EASI y QoLIAD			
Coefficiente de Pearson	0,3119	0,3009	0,3262
Valor p	0,0121	0,0942	0,0684

(continuación)

	Todos (n = 64)	Placebo (n = 32)	AcM1 (n = 32)
NRS de prurito y QoLIAD			
Coefficiente de Pearson	0,2533	0,2305	0,3362
Valor p	0,0434	0,2044	0,0599
Prurito 5-D y QoLIAD			
Coefficiente de Pearson	0,3847	0,3235	0,4588
Valor p	0,0017	0,0709	0,0083

H. Conclusiones

La administración subcutánea de un anticuerpo anti-IL-4R (AcM1) a pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave fue en general segura y bien tolerada tras 12 dosis semanales de 300 mg. La administración de AcM1 a 300 mg produjo una mejoría significativa de la IGA, EASI, BSA, SCORAD y NRS de prurito hasta el día 85 tanto en la media como en el cambio absoluto y porcentual, en comparación con la evaluación inicial (véanse las tablas 14, 16 - 21). La proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación IGA de 0 o 1 en el día 85 para el grupo de 300 mg fue del 40,0 %, mientras que la misma cifra para el placebo fue del 7,4 % (tabla 22). En el día 85, la proporción de pacientes que lograron una disminución porcentual de la puntuación EASI del 50 % ("EASI-50") fue del 85,5 % para el grupo de 300 mg, mientras que el EASI-50 para los pacientes tratados con placebo en el día 85 fue del 35,2 % (tabla 23). El cambio porcentual en la puntuación EASI con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12 de AcM1 fue estadísticamente significativo con respecto al grupo placebo (-74,0 % frente a -23,0 %, valor de $p < 0,0001$). El tratamiento con AcM1 redujo significativamente los cuatro componentes de la enfermedad del EASI en comparación con el placebo: eritema, infiltración/población/edema, excoriación y liquenificación ($p < 0,0001$ para los 4 componentes; figura 15). El grupo de tratamiento fue estadísticamente diferente del grupo de placebo en todos los criterios secundarios de valoración de la eficacia. Los siguientes fueron los valores de p para: paciente con respuesta al tratamiento IGA (0 o 1) ($< 0,0001$), paciente con respuesta al tratamiento EASI ($< 0,0001$), Cambio absoluto del EASI con respecto a la evaluación inicial ($< 0,0001$), cambio absoluto del IGA con respecto a la evaluación inicial ($< 0,0001$), cambio porcentual del IGA con respecto a la evaluación inicial ($< 0,0001$), cambio absoluto de BSA ($< 0,0001$), cambio absoluto del SCORAD ($< 0,0001$), cambio absoluto del NRS de prurito ($< 0,0001$) y cambio absoluto de la escala de prurito 5-D con respecto a la evaluación inicial hasta la semana 12 ($< 0,0001$) respectivamente. El tratamiento con AcM1 redujo significativamente los cinco componentes de la puntuación de prurito 5-D: duración, grado, dirección, discapacidad y distribución ($p < 0,0001$ para la duración, grado, discapacidad y distribución, $p < 0,001$ para la dirección; figura 24). La administración de 300 mg de AcM1 mejoró significativamente la calidad de vida en comparación con el placebo durante las 12 semanas de tratamiento (figura 27). La mejoría con respecto al valor de referencia en QoLIAD fue significativamente mayor con AcM1 que con placebo a las 4 semanas (diferencia de medias ponderada -5,1; IC del 95 % -7,7), -2,4; $p = 0,0003$), 12 semanas (diferencia media de MC -6,4; IC del 95 % -9,0, -3,8; $p < 0,0001$), y final del estudio (diferencia media de MC -6,3; IC del 95 % -9,0, -3,7; $p < 0,0001$). A las 12 semanas, los cambios en QoLIAD con AcM1 se correlacionaron moderadamente con los cambios en la actividad de la enfermedad y el prurito, con coeficientes de correlación de Pearson de 0,435 para la puntuación EASI, 0,406 para la puntuación numérica del prurito y 0,494 para la puntuación de la escala de prurito 5D (todas $p < 0,05$). Además, el tratamiento con 300 mg de AcM1 también produjo menos infecciones cutáneas en pacientes con DA (5,5 %) en comparación con placebo (24,5 %), incluidas infecciones bacterianas, víricas y fúngicas. Los pacientes tratados con AcM1 mostraron una menor susceptibilidad a las infecciones microbianas que los que recibieron placebo.

Ejemplo 3: Análisis de la función de barrera de la piel

El análisis de la función de barrera de la piel se realizó en muestras tomadas de sujetos que participaron en ensayos clínicos de AcM1.

Estudio A

En el "estudio A", se administró a los sujetos con DA AcM1 (75, 150 o 300 mg) o placebo, los días 1, 8, 15 y 22 del estudio (es decir, cuatro dosis semanales). Se midieron la hidratación del estrato córneo (SCH; corneometría) y la pérdida transepidérmica de agua (TEWL; evaporimetría) (Vergananini *et al.*, 2010, J. Dermatol. Treatment 21: 126-129) al inicio del estudio, el día 29 (fin del tratamiento) y el día 85 (fin del estudio) para un subconjunto de pacientes del estudio.

La mediana de las mediciones basales de SCH y TEWL se resume en la tabla 25.

Tabla 25: Mediana de SCH y TEWL basales

	Tipo de piel	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis
SCH (u.a.)	Piel con lesiones	15	10	22	13	11
SCH (u.a.)	Piel sin lesiones	31	21	31	25	28
TEWL (g/m ² /h)	Piel con lesiones	15	59	22	32	38
TEWL (g/m ² /h)	Piel sin lesiones	6	19	7	12	12

Para el SCH, cuanto mayor sea la capacitancia (u.a.), más hidratada estará la piel. La mediana de los resultados del SCH, tanto para la piel lesional como para la no lesional, fue inferior a la registrada para la piel "normal" (es decir, la piel de una persona sin DA). Como se esperaba, las medidas del SCH de la piel con lesiones fueron inferiores a las de las zonas no lesionales (tabla 25).

Para la TEWL, cuanto mayor sea la medición, mayor es la pérdida de agua de la piel. La mediana de las medidas basales de TEWL era elevada (por tanto, demasiada evaporación de agua de la piel) en las zonas de piel con lesiones analizadas en comparación con las registradas para la piel normal. La mediana de las medidas en la piel lesionada fue superior a la de las zonas sin lesiones. La mediana de los resultados no lesionales de los grupos placebo y 150 mg se aproximó a los valores normales comunicados.

El tratamiento con AcM1 mostró aumentos en el SCH de las áreas de piel con lesiones y sin lesiones en todos los grupos de dosis. Los resultados muestran que existe una tendencia a la mejora de las áreas de piel con lesiones con el tratamiento con AcM1 en comparación con el placebo en el día 29 (figura 29). Las zonas de piel sin lesiones presentaban un mejor SCH al inicio y las magnitudes de los cambios observados tras el tratamiento no eran tan grandes, en general (figura 30).

Para la TEWL, puede haber una tendencia a la mejora en las zonas de piel con lesiones, a excepción del grupo de 150 mg (figura 31). Se observó una tendencia a la mejora de la TEWL en las mediciones realizadas en piel sin lesiones, sin embargo, esto se observó principalmente después del día 29, cuando se permitieron los tratamientos tópicos (figura 32).

Estudio B

El estudio B fue un estudio de fase IIb para evaluar la seguridad y la eficacia de AcM1 en adultos con DA de moderada a grave. Los detalles del protocolo se describen en el ejemplo 9 de la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US20140072583.

Después de una dosis de carga, los pacientes recibieron placebo (PBO) o AcM1 (100 mg c/4s, 300 mg c/4s, 200 mg c/2s, 300 mg c/2s o 300 mg c/s) durante 16 semanas (sem), con un periodo de seguimiento de la seguridad adicional de 16 semanas. Los AAST más frecuentes (placebo frente a AcM1) fueron nasofaringitis (26,2 % frente a 28 %), cefalea (3,3 % frente a 10,7 %) y reacción en la zona de la inyección (3,3 % frente a 6,9 %). Se realizó un subestudio sobre la TEWL y la hidratación del estrato córneo (SCH). En las zonas de piel con lesiones en la evaluación inicial, el AcM1 redujo significativamente la TEWL en la semana 4 (-27 % ± 4 todo AcM1 [n = 44] frente a +696 % ± 645 Placebo [n = 7], $p < 0,0001$, cambio medio ± DE) y mejoró o se mantuvo el TEWL hasta la semana 16 (-42 % ± 5 todos los AcM1 [n = 31] frente a +62,3 % ± 33 Placebo [n = 3], $p < 0,001$). No hubo diferencias consistentes en el SCH entre los pacientes tratados con AcM1 y con PBO. La mejora de la TEWL se correlacionó con la supresión de las quimiocinas reguladas por el timo y la activación (TARC) (% de cambio medio, semana 16, Spearman $r = 0,32$, $p < 0,01$). Se evaluó la correlación de los cambios porcentuales medios en los biomarcadores de Th2 TARC, periostina o eosinófilos con los cambios porcentuales medios en otras medidas clínicas. En la semana 16, las correlaciones más fuertes fueron los cambios porcentuales medios en el TARC con los resultados clínicos (Prurito 5D, $r = 0,45$; Medida de eccema orientada al paciente (POEM), $r = 0,40$; área de superficie corporal, $r = 0,39$; puntuación de la dermatitis atópica (SCORAD), $r = 0,36$; evaluación global del investigador (IGA), $r = 0,35$; índice de área y gravedad del eccema (EASI), $r = 0,33$; todos $p < 0,0001$). Estas correlaciones fueron independientes del tratamiento. El bloqueo de IL-4Rα con AcM1 puede mejorar tanto las alteraciones inflamatorias como las de barrera que conducen a la patogénesis de la DA.

Ejemplo 4: Colonización cutánea por *Staphylococcus aureus*

El análisis de la colonización microbiana de la piel se realizó en muestras tomadas de sujetos que participaron en ensayos clínicos de AcM1. En el "estudio A", se administró a los sujetos con DA AcM1 (75, 150 o 300 mg) o placebo, los días 1, 8, 15 y 22 del estudio (es decir, cuatro dosis semanales). Se recogieron hisopos de piel y se cultivaron para detectar la presencia de *S. aureus*. Se evaluó el porcentaje de muestras positivas recogidas antes y después del tratamiento. Más del 50 % de todas las muestras de referencia de piel lesional dieron positivo para la colonización por *S. aureus* (figura 33). En todos los grupos de tratamiento, el porcentaje de muestras positivas disminuyó tras el tratamiento en el día 29 (final del tratamiento; figura 34). Se observó una tendencia de dosis-respuesta a una menor colonización con el tratamiento. Los resultados del día 85 fueron desiguales, con un descenso continuado en los grupos de 75 mg y placebo, y un aumento en los otros dos grupos de dosis de AcM1 (pero aún por debajo del valor de referencia). Se hizo una observación similar para el porcentaje de muestras positivas de piel sin lesiones, sin embargo, no se observó dependencia de la dosis en el porcentaje de disminución (figuras 35-36). Los resultados de los cultivos de *S. aureus* de las muestras de frotis cutáneo recogidas en este estudio sugieren que el tratamiento con AcM1 puede mejorar la colonización cutánea por *S. aureus* en pacientes con DA.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R), para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar una infección cutánea que comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesite, en donde:
- el sujeto tiene dermatitis atópica;
 - el antagonista de IL-4R es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-4R α , en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una CDR de cadena pesada (HCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, una HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, una HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, una CDR de cadena ligera (LCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una LCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y una LCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; y
 - la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea a una dosis de 75 a 600 mg.
2. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde la infección cutánea es una infección bacteriana.
3. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde la infección cutánea es una infección vírica.
4. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde la infección cutánea se selecciona del grupo que consiste en impétigo, celulitis, eccema herpético, foliculitis, tiña versicolor, infección por *Staphylococcus aureus* e infección por *Streptococcus*, preferentemente en donde la infección cutánea es infección por *Staphylococcus aureus*.
5. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto tiene dermatitis atópica de moderada a grave.
6. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea a una dosis de 300 mg.
7. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición farmacéutica se administra secuencialmente al sujeto a una dosis de 50 mg a 600 mg como una dosis inicial, seguida de una o más dosis a un sujeto que lo necesite, en donde la composición farmacéutica se administra con una frecuencia de administración de una vez a la semana, una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas o una vez cada 4 semanas.
8. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 7, en donde la composición farmacéutica se administra en una dosis inicial de 600 mg, en donde cada dosis secundaria comprende 300 mg y se administra una vez a la semana o una vez cada dos semanas.
9. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se administra un segundo agente terapéutico al sujeto antes, después o simultáneamente con la composición farmacéutica, preferentemente en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un agente antibacteriano, un agente antivírico, un agente antifúngico, otro antagonista de IL-4R, un inhibidor de IgE, un corticoesteroide, AINE e IFN γ .
10. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una HCVR que comprende la SEQ ID NO: 1 y una LCVR que comprende la SEQ ID NO: 2.
11. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo es dupilumab.
12. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica:
- se administra por vía subcutánea en el método con una aguja y jeringa convencional;
 - se administra por vía subcutánea en el método con un dispositivo inyector de pluma; o
 - se administra por vía subcutánea en el método con un dispositivo de administración autoinyector.
13. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica se administra subcutáneamente en el método con una aguja y jeringa convencional.

14. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea en el método con un dispositivo inyector de pluma.
- 5 15. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 14, en donde el dispositivo inyector de pluma es: (a) un dispositivo inyector de pluma reutilizable que comprende un cartucho reemplazable que comprende la composición farmacéutica; o (b) un dispositivo inyector de pluma desechable que se llena previamente con la composición farmacéutica.
- 10 16. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica está contenida en un autoinyector.

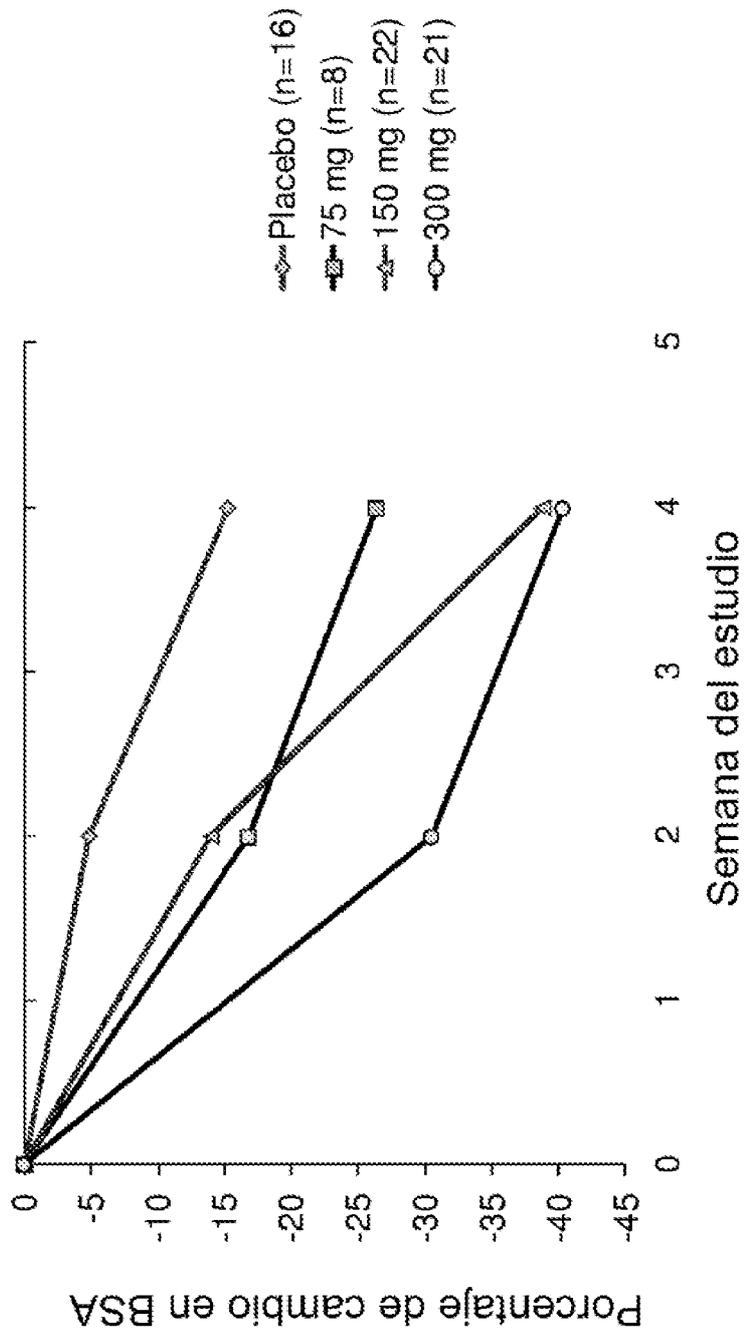


Figura 1

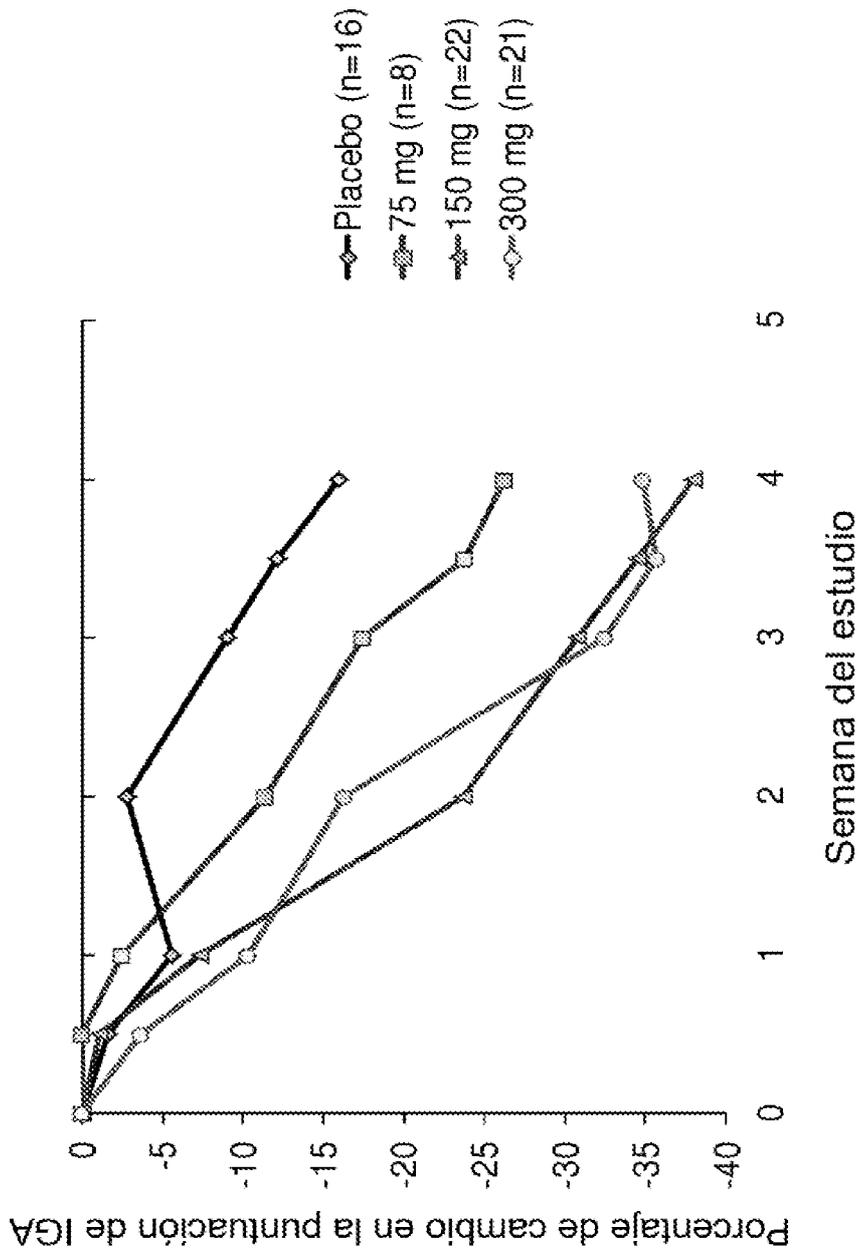


Figura 2

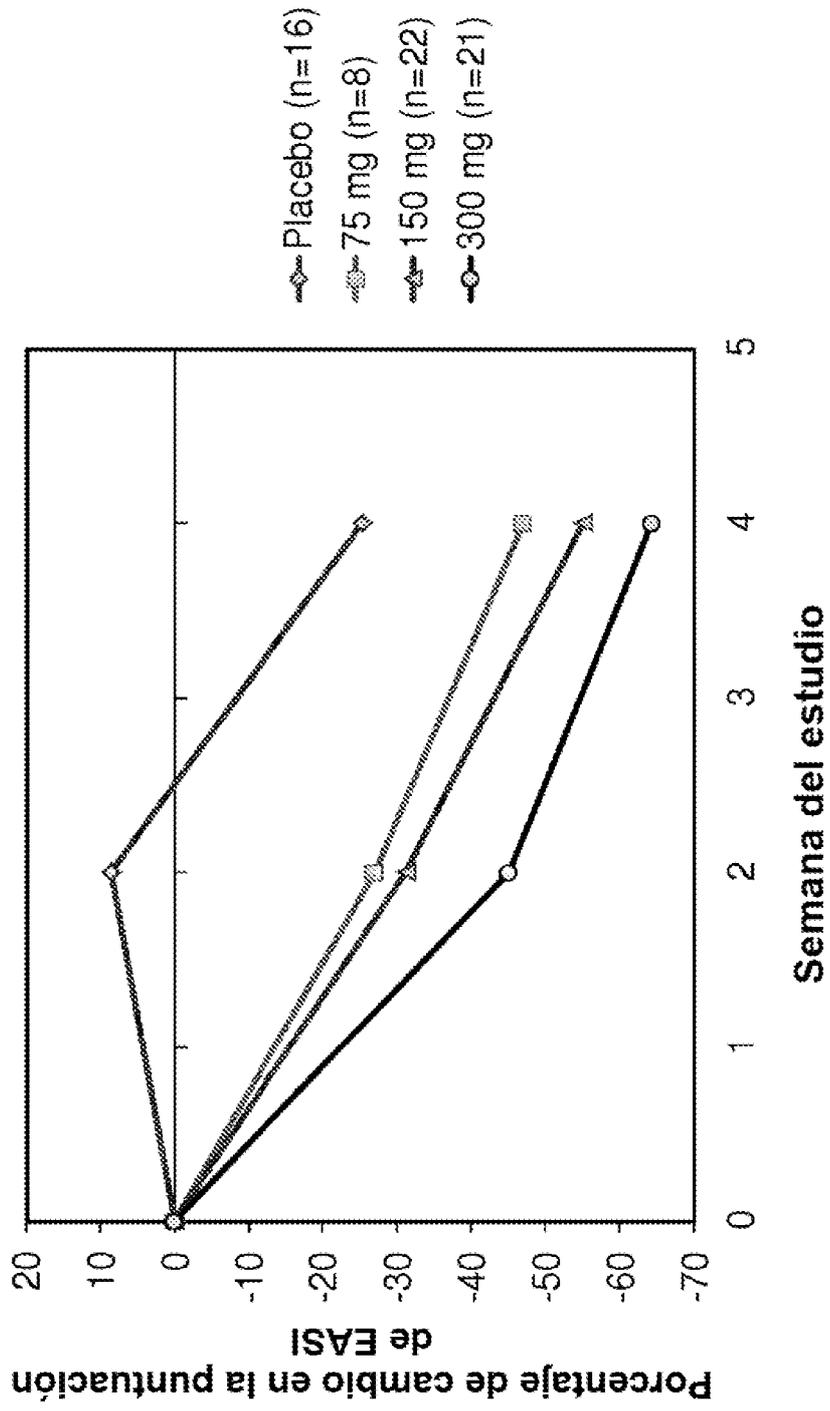


Figura 3

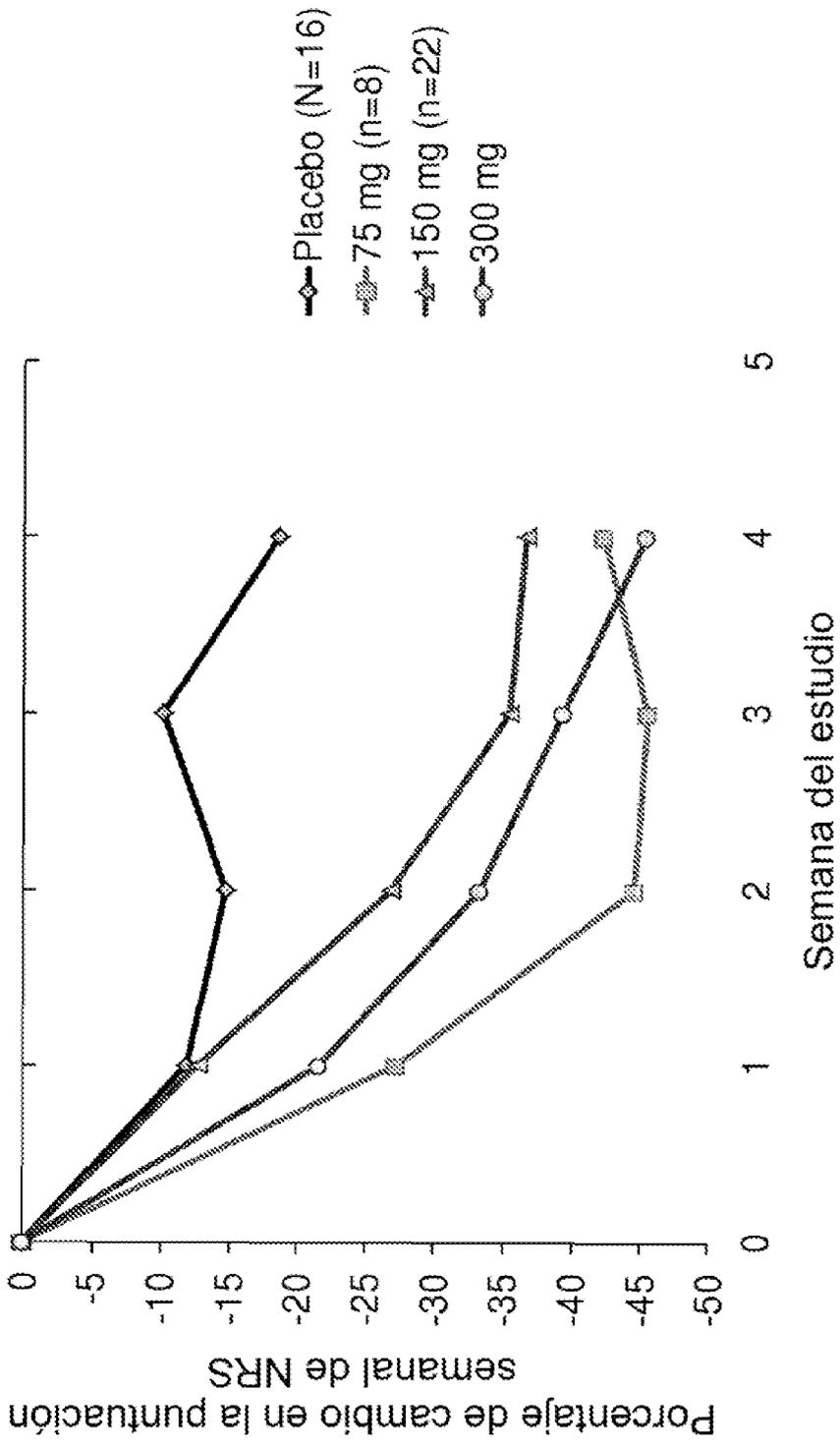


Figura 4

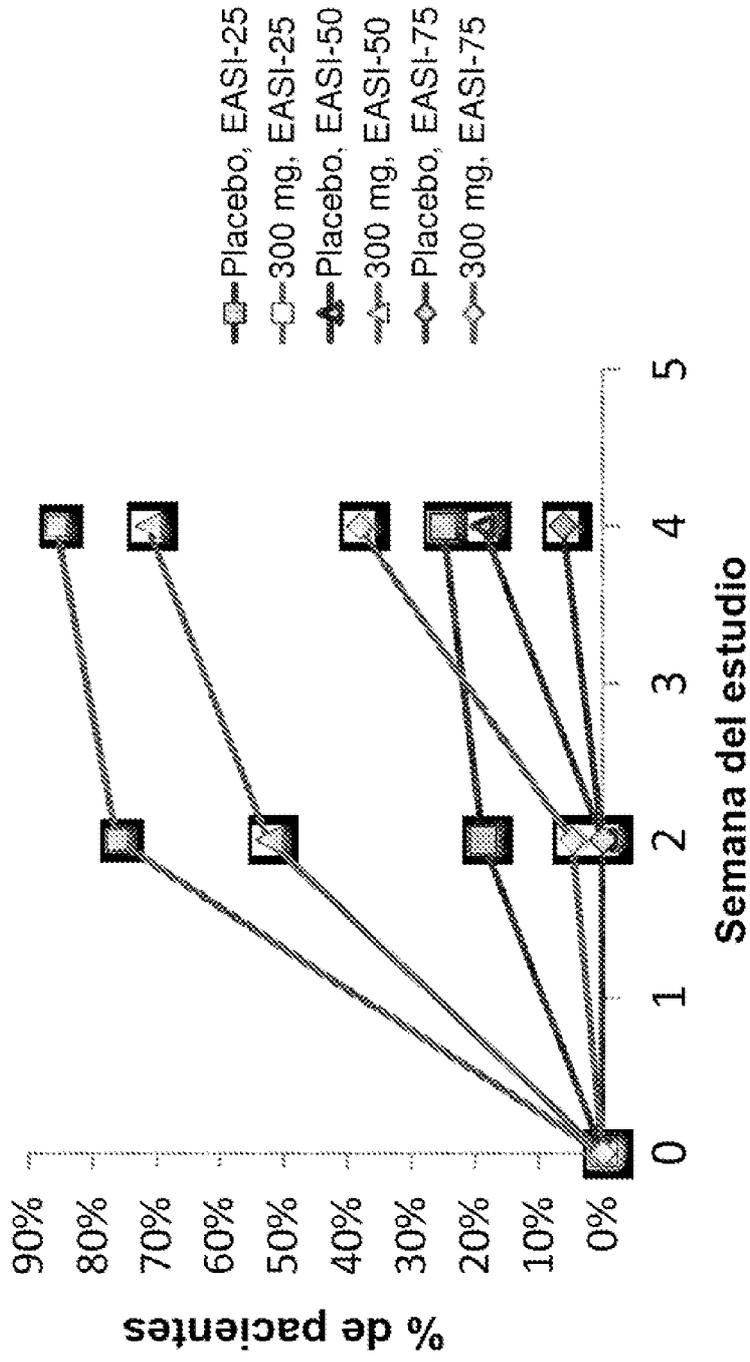


Figura 5

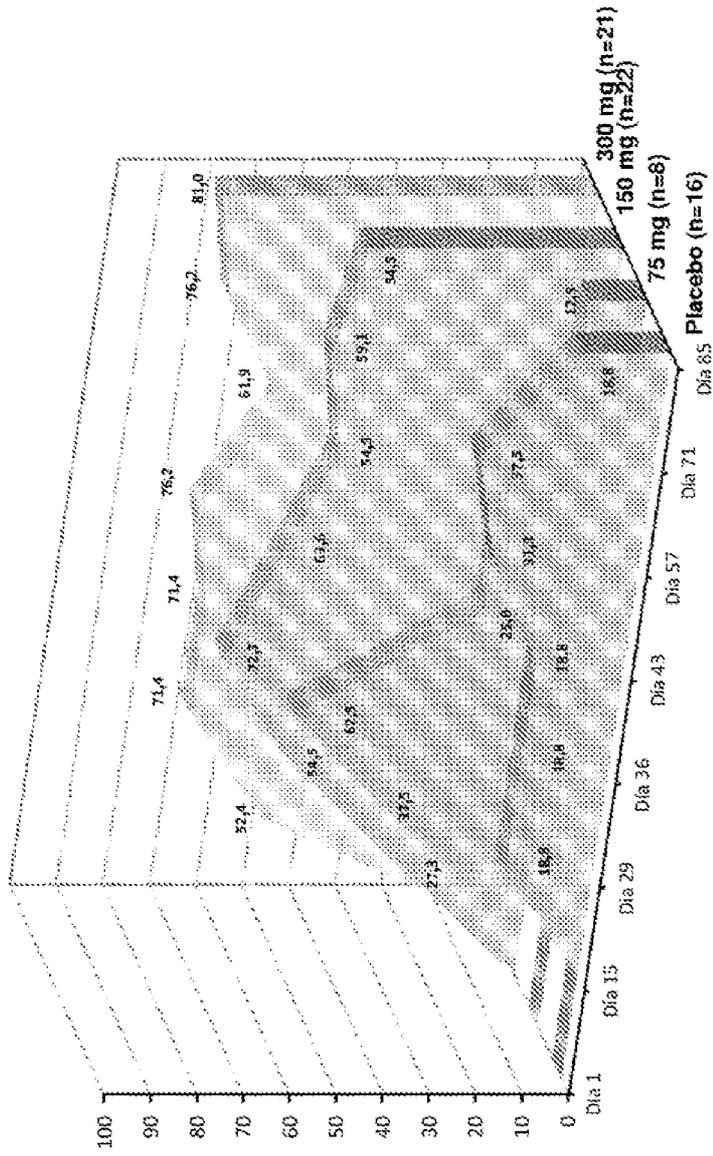
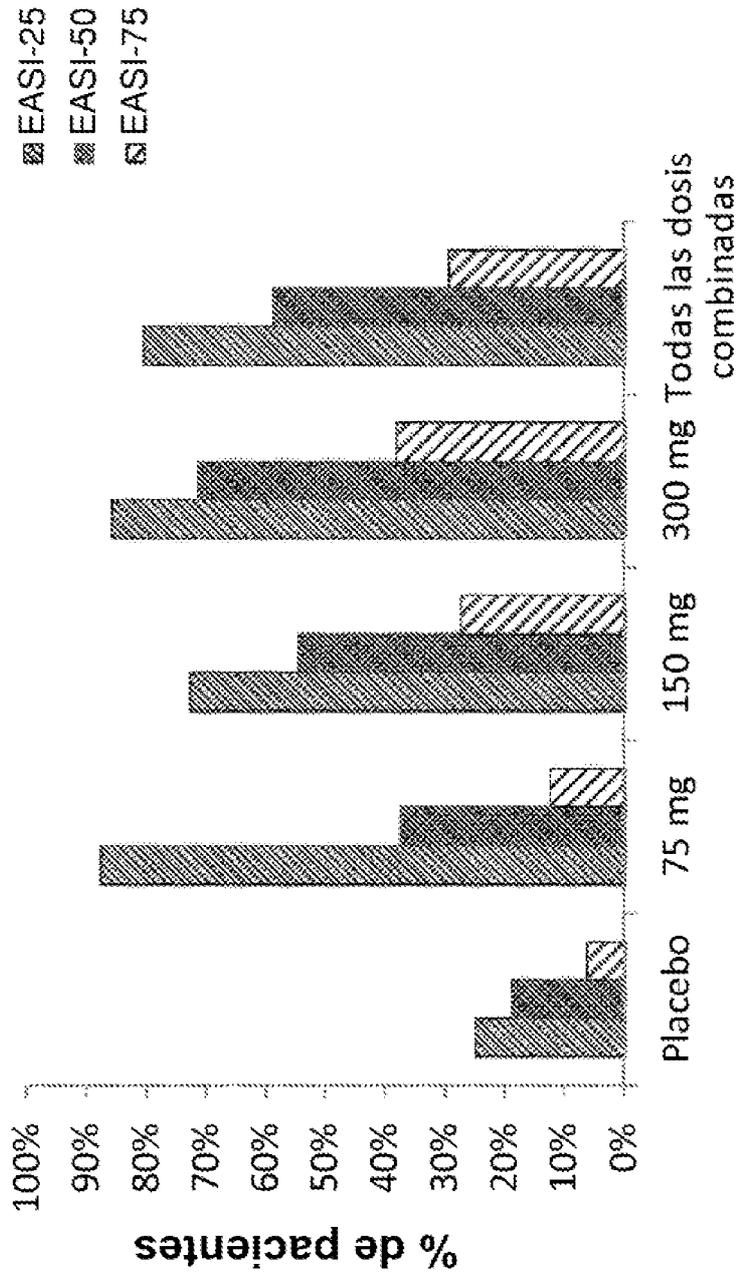


Figura 6



Grupo de tratamiento

Figura 7

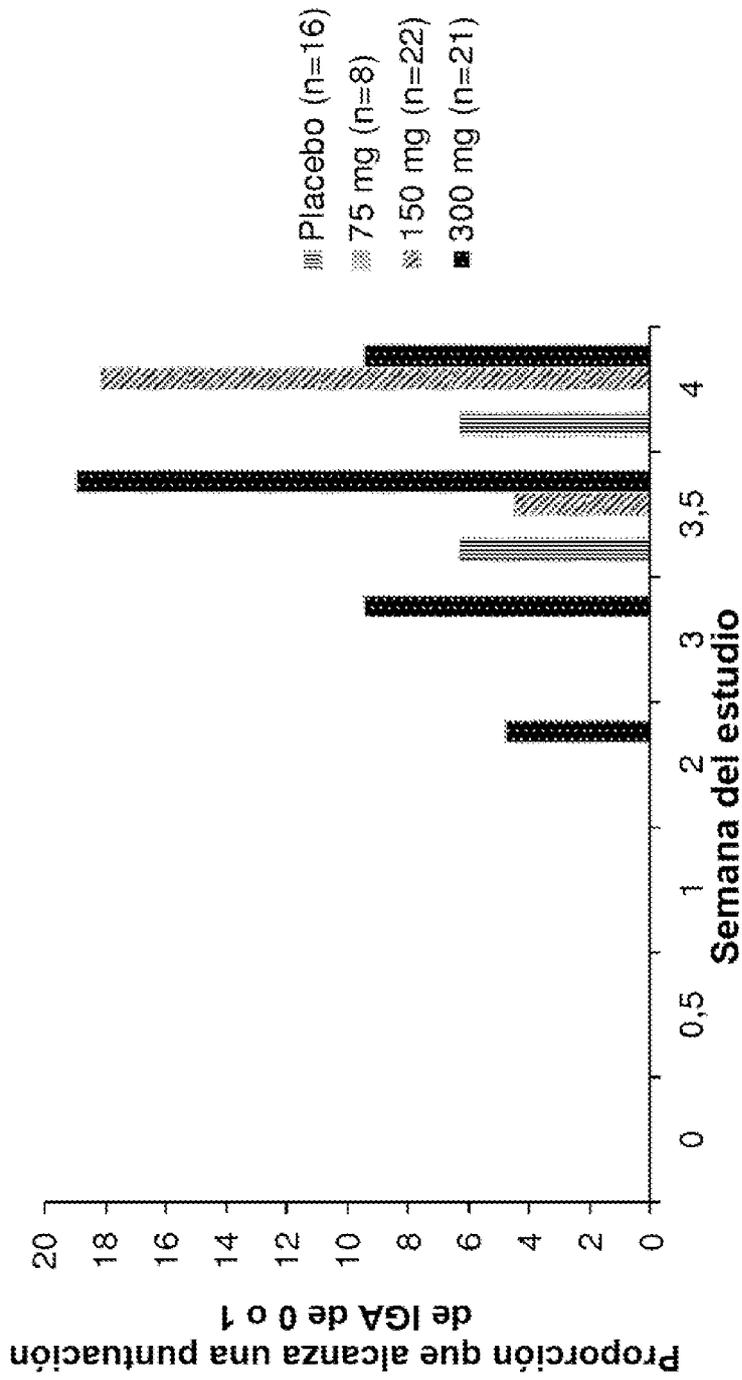


Figura 8

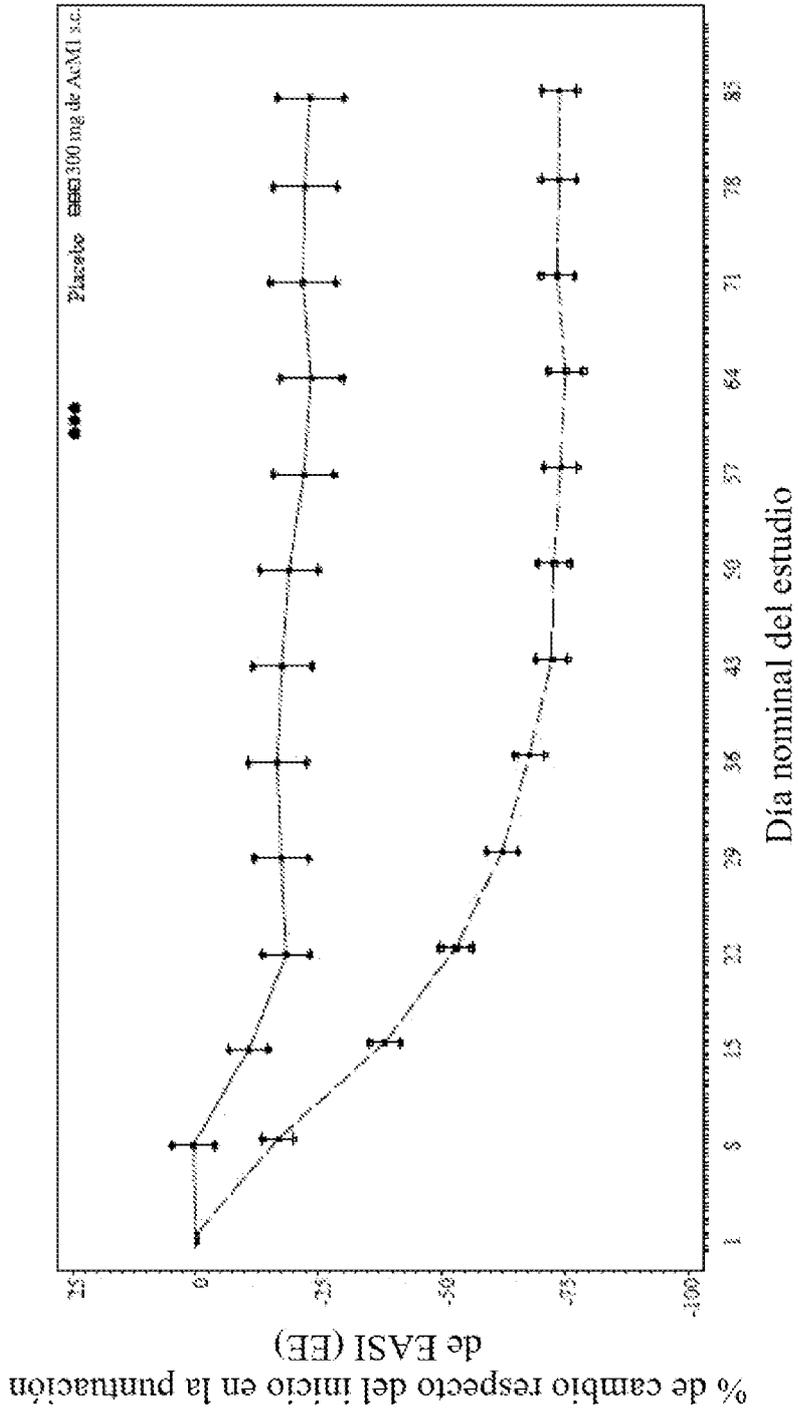


Figura 9

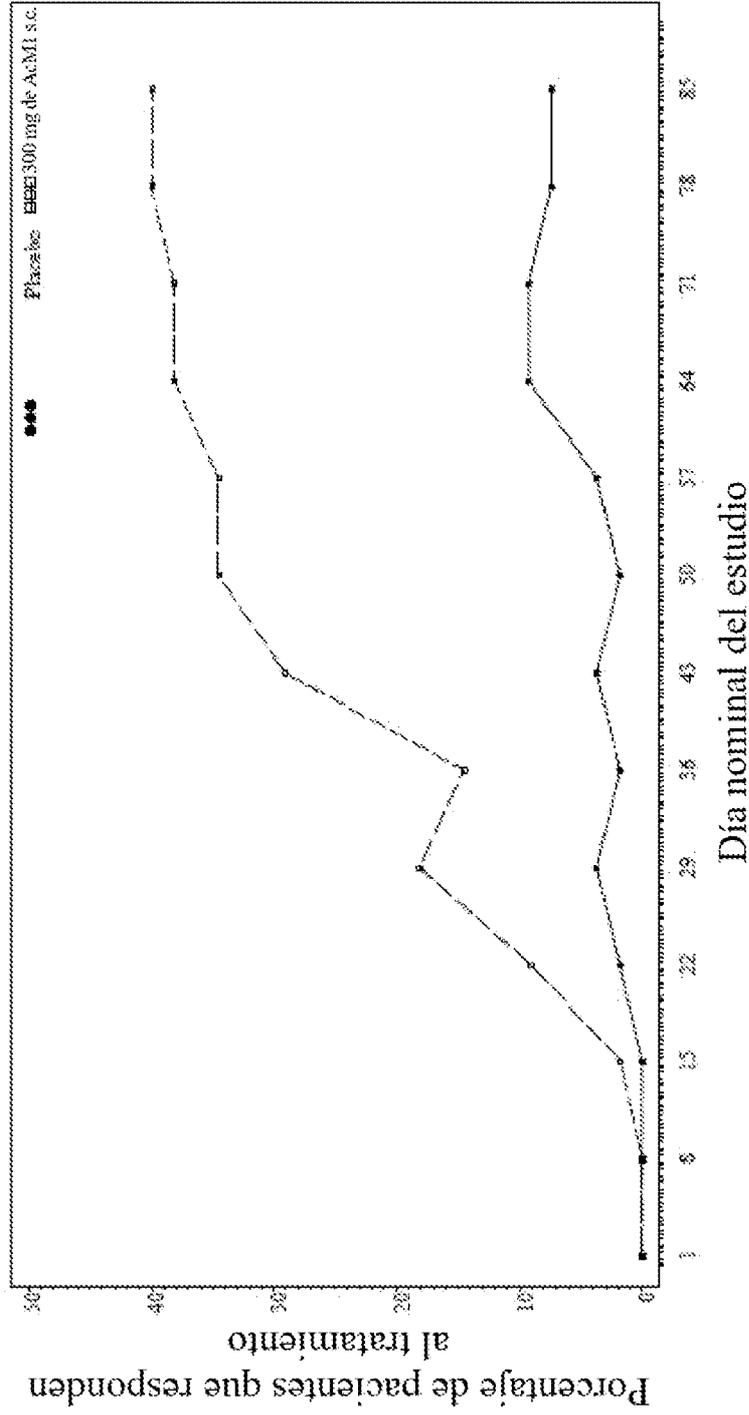


Figura 10

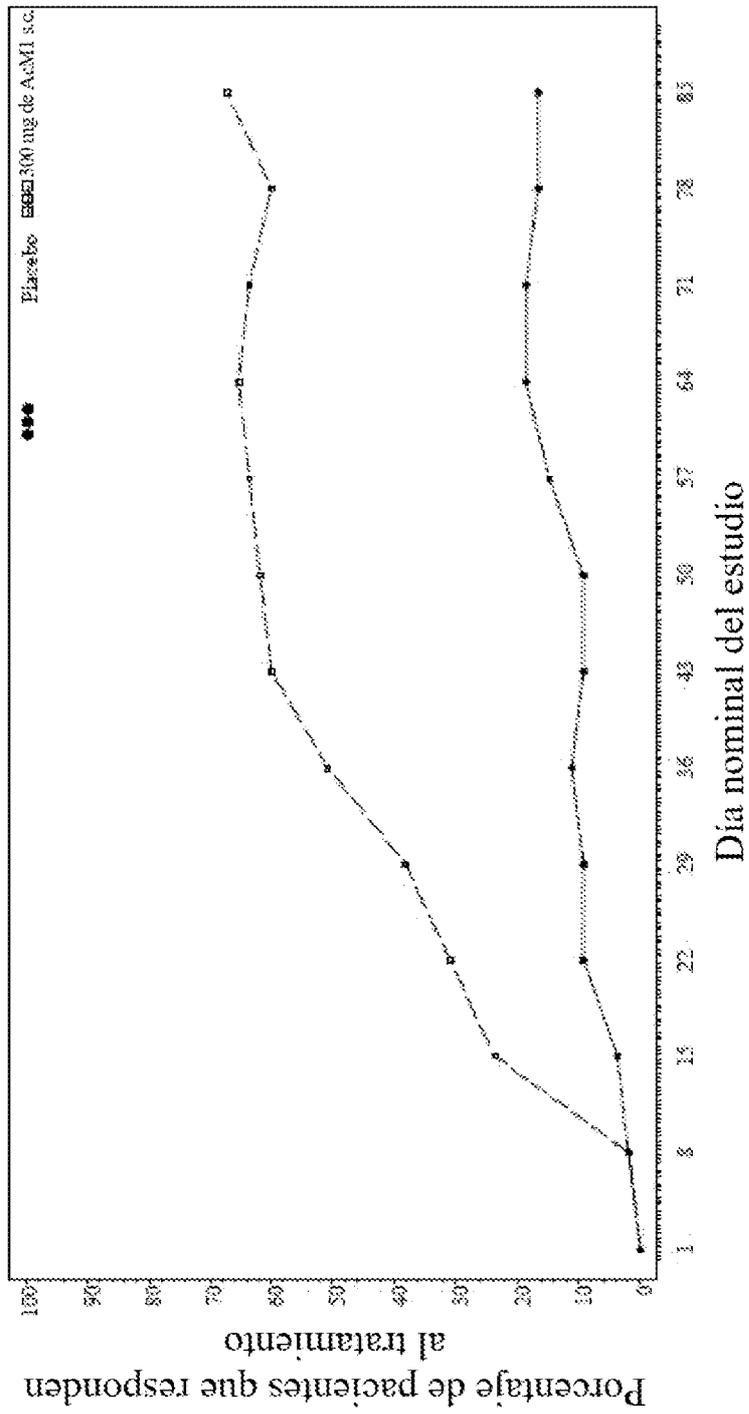


Figura 11

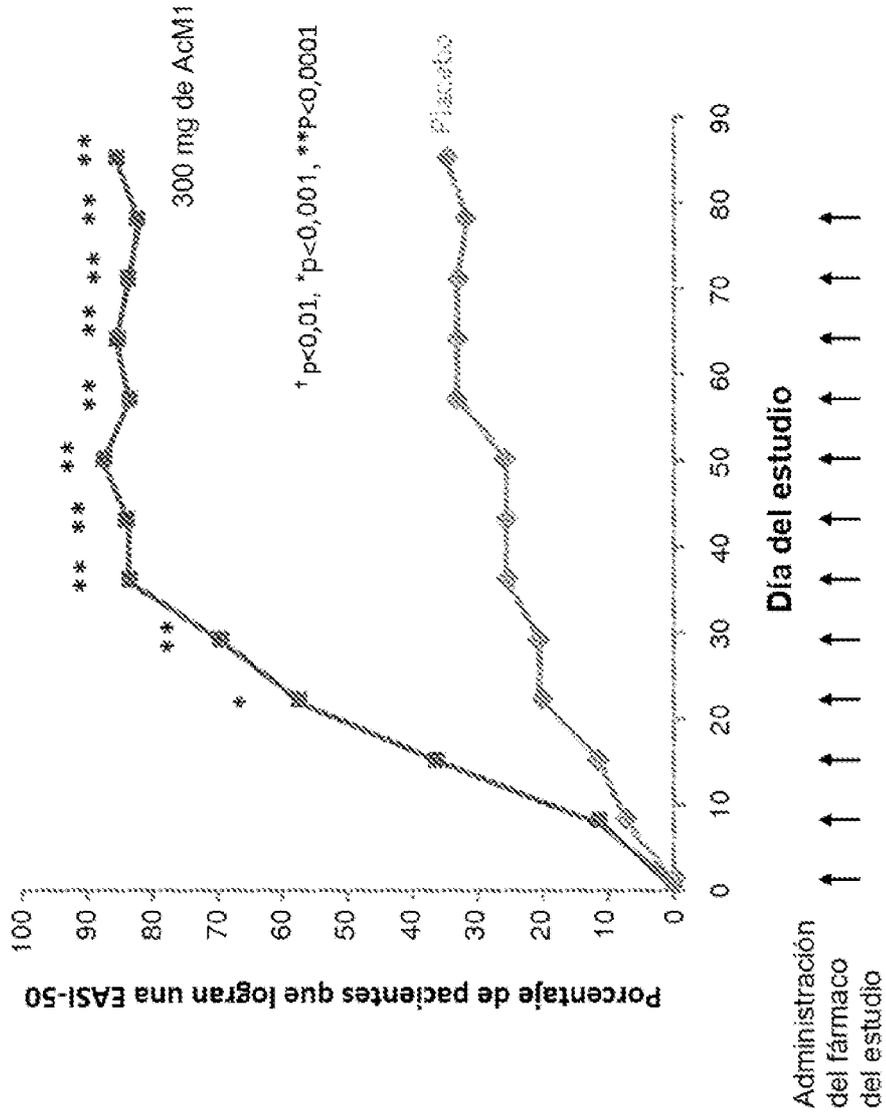


Figura 12

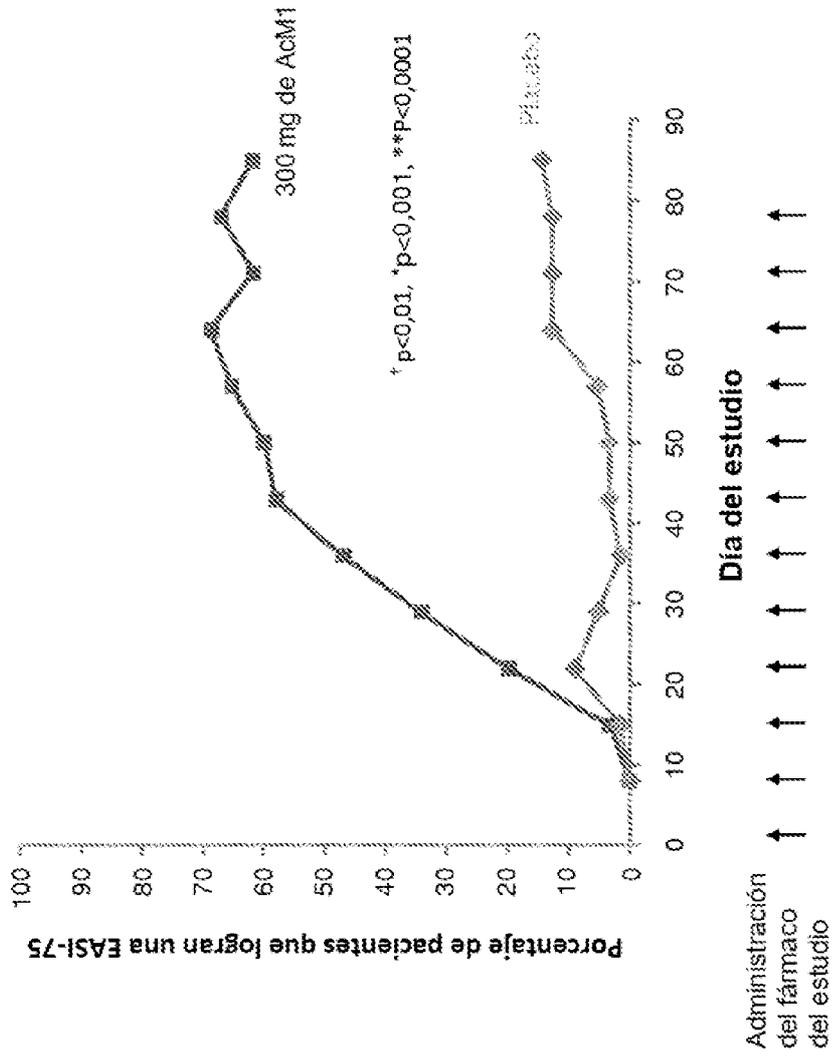


Figura 13

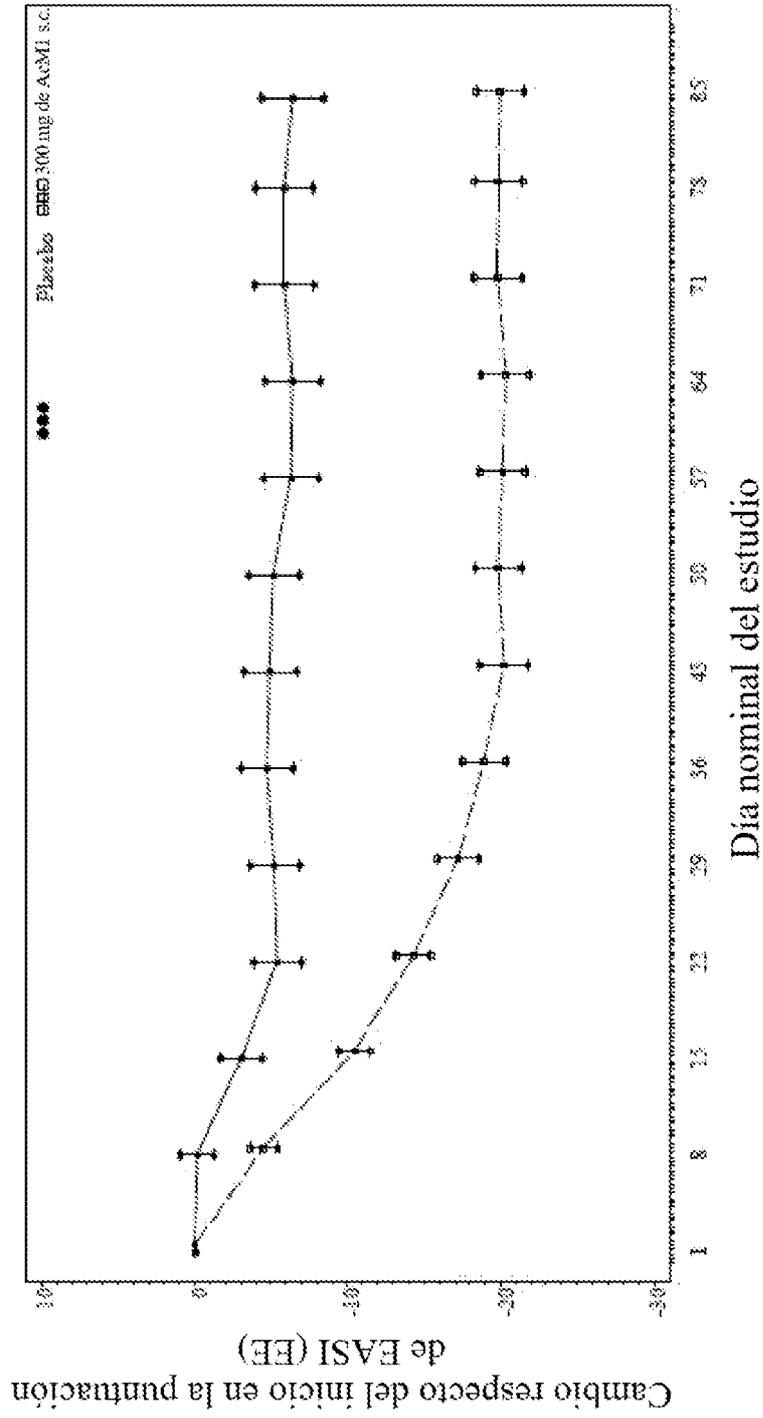


Figura 14

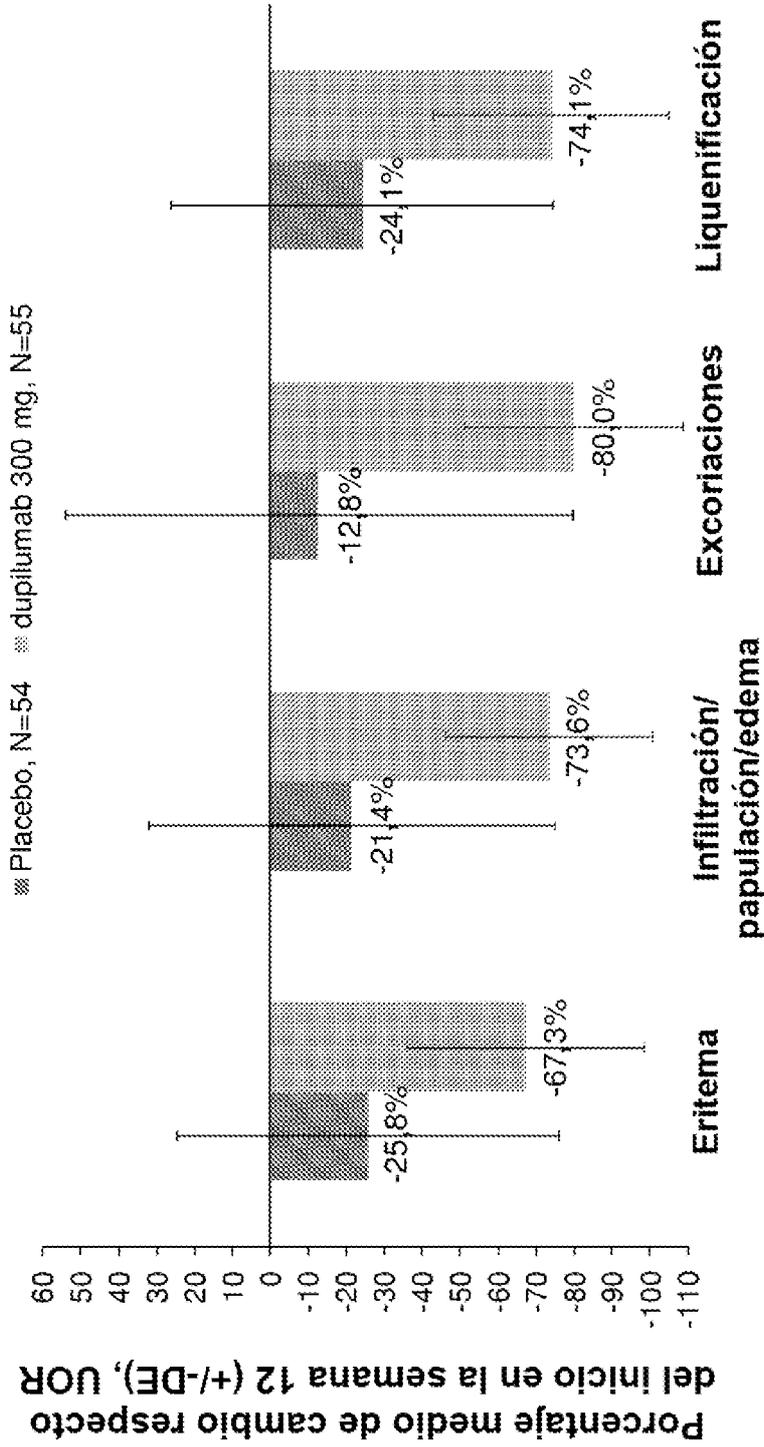


Figura 15

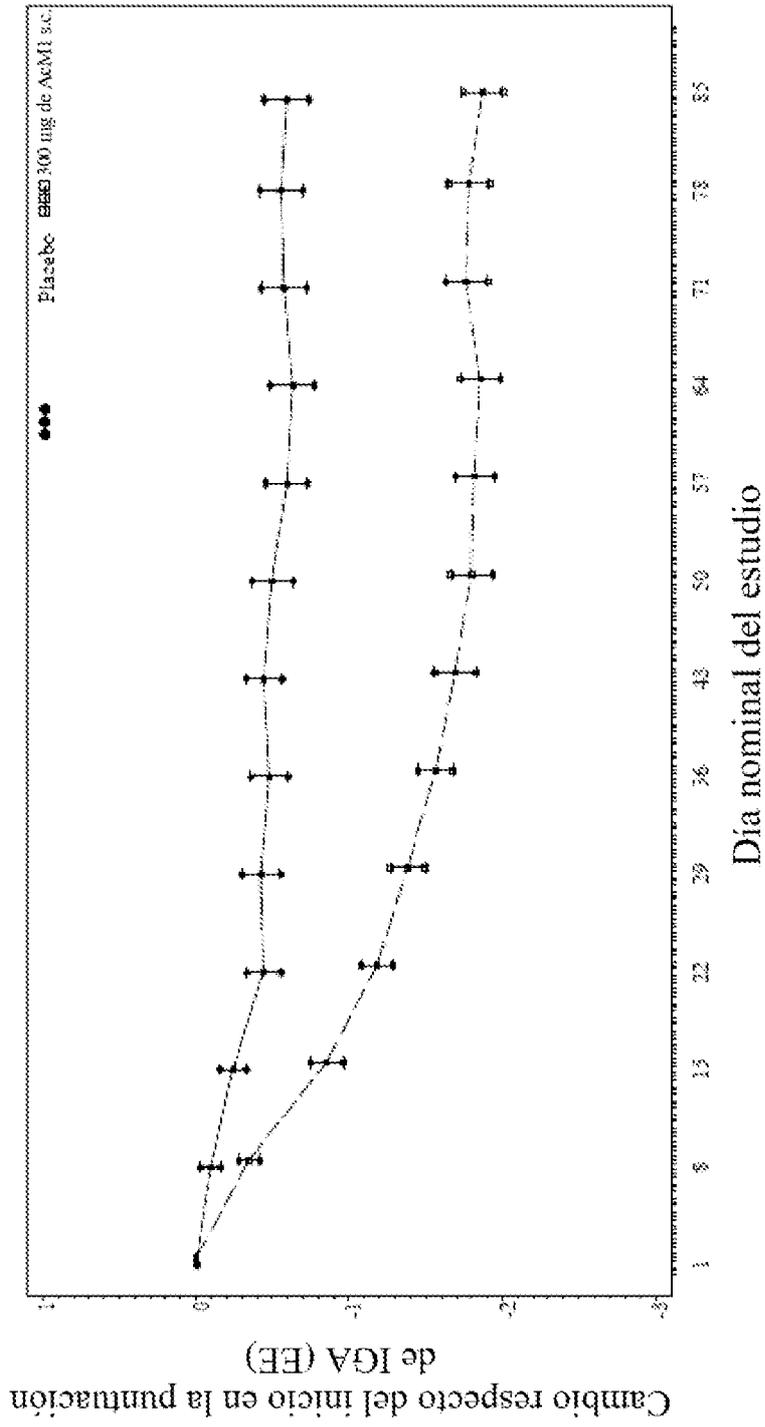


Figura 16

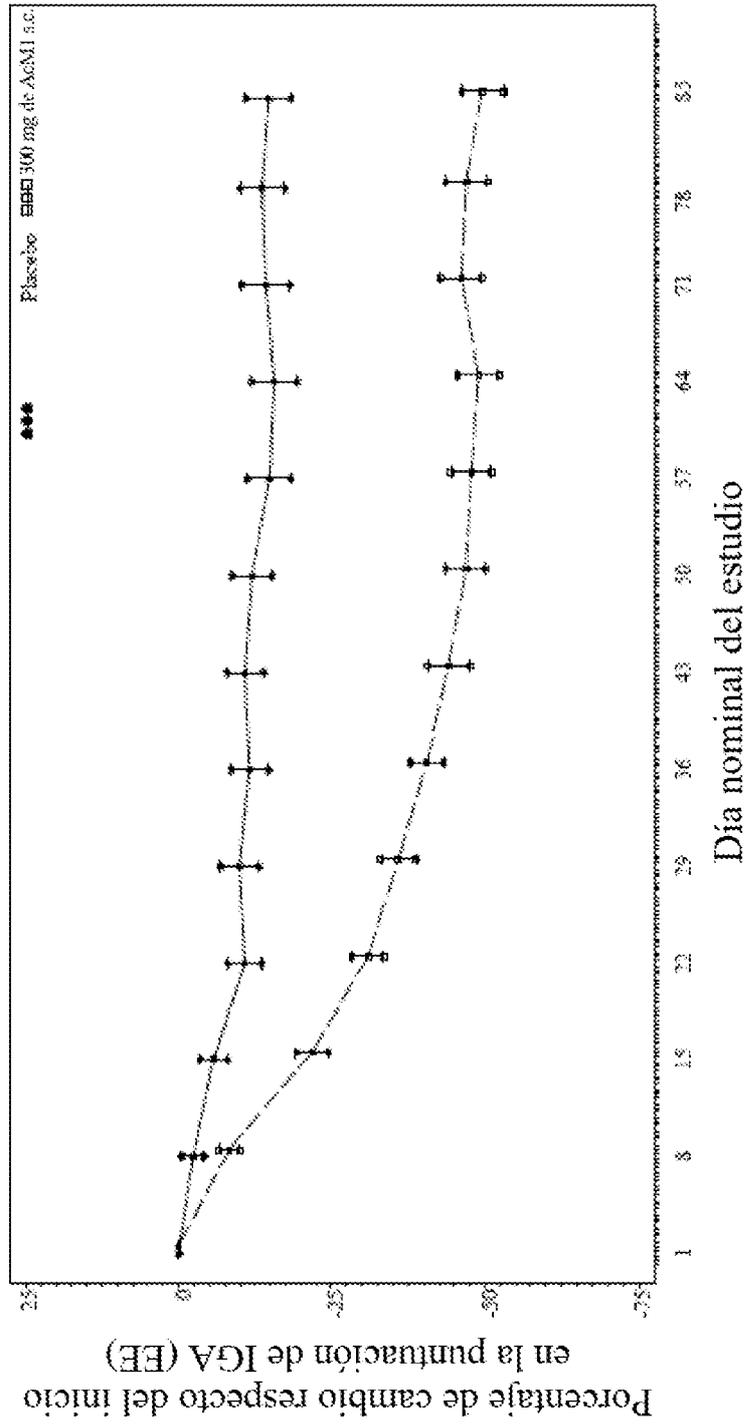


Figura 17

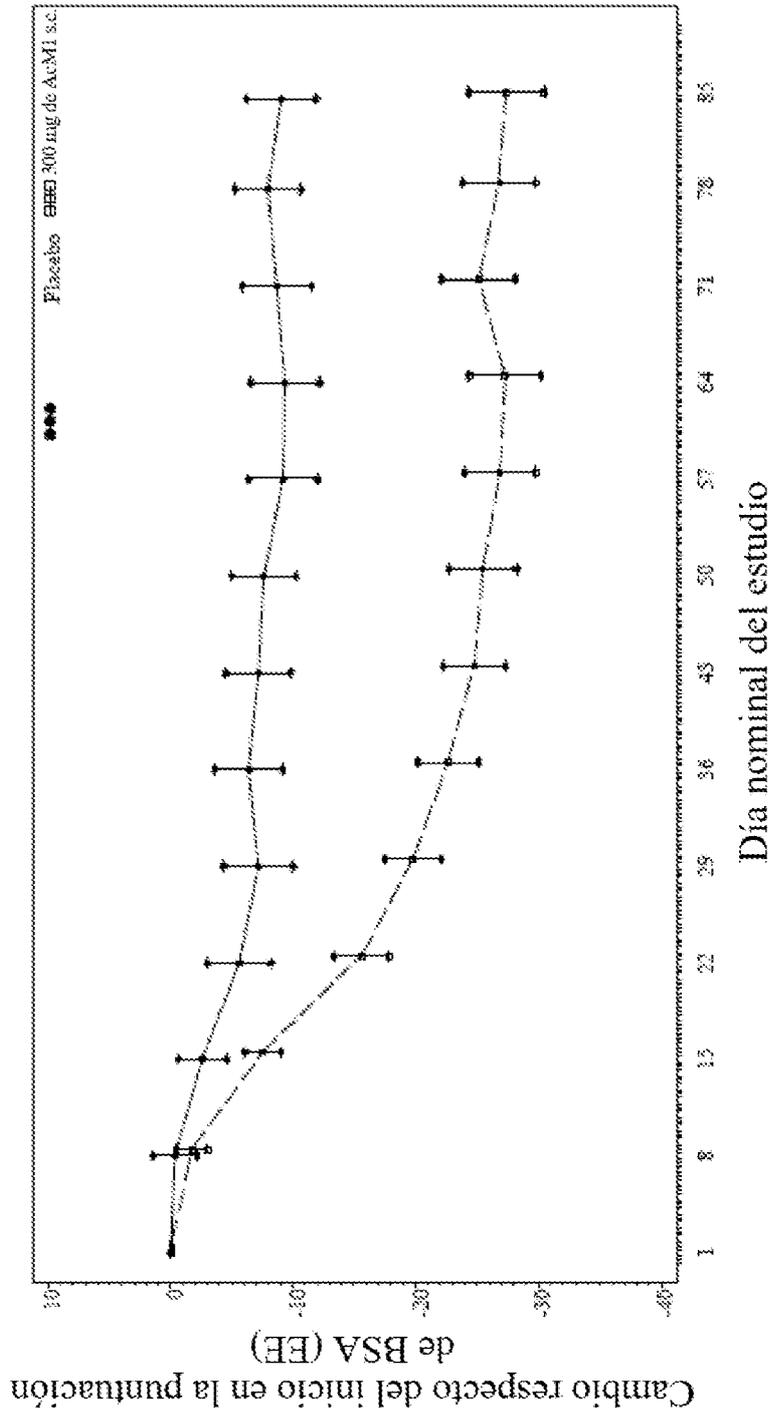


Figura 18

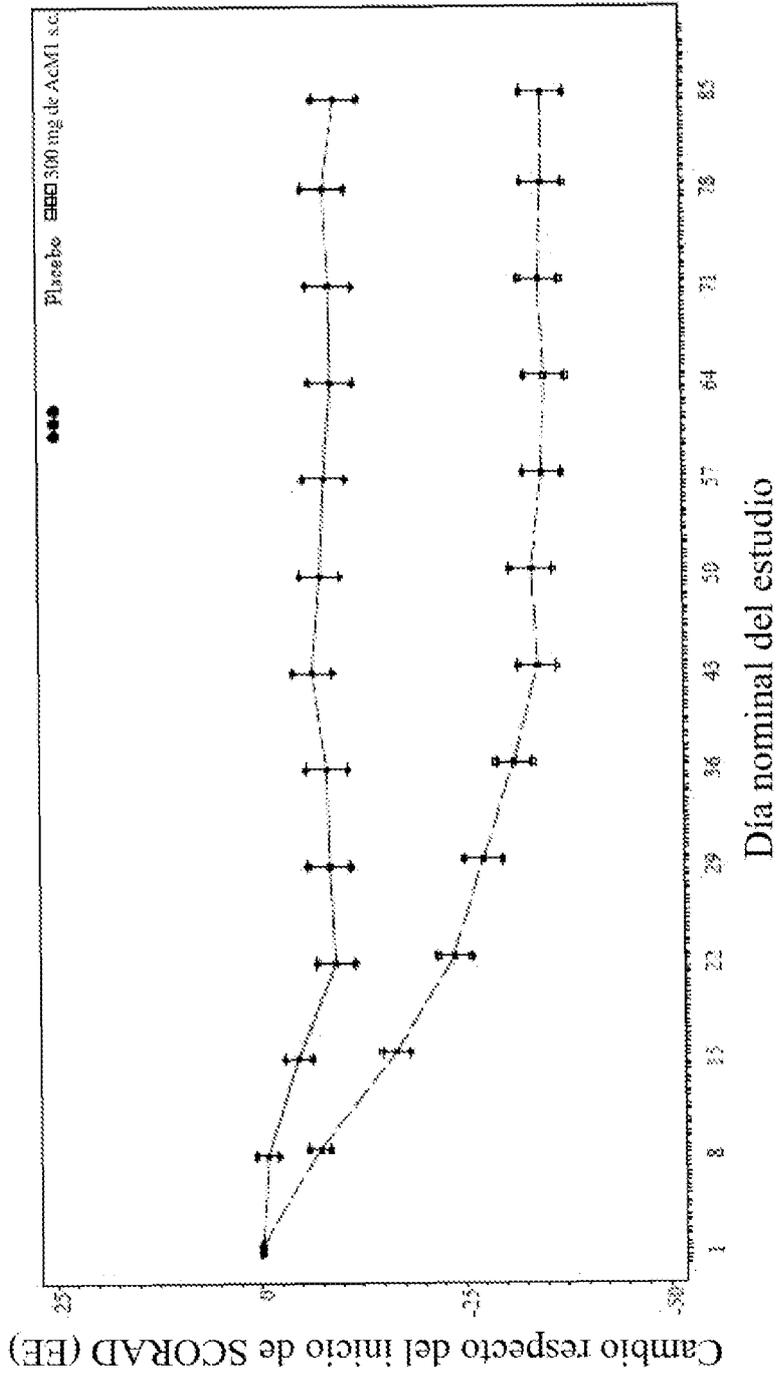


Figura 19

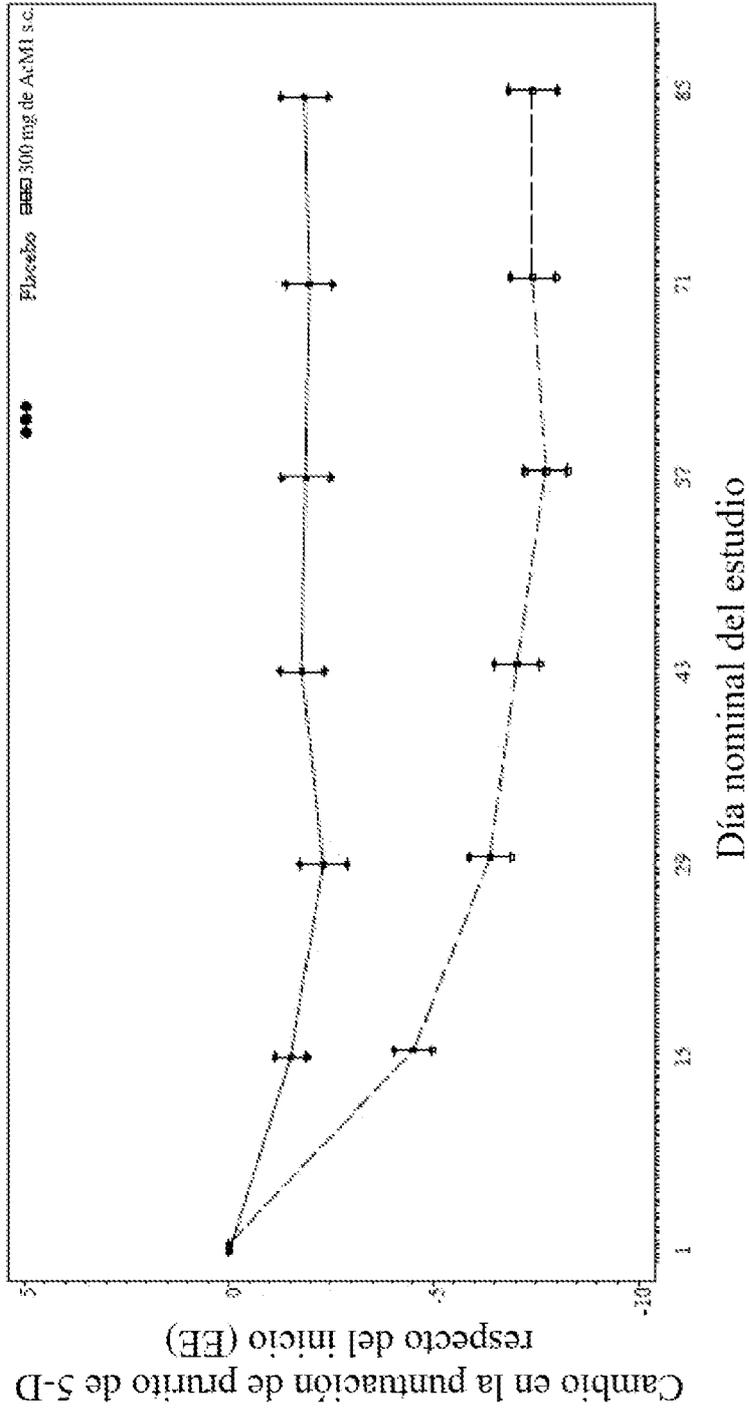


Figura 22

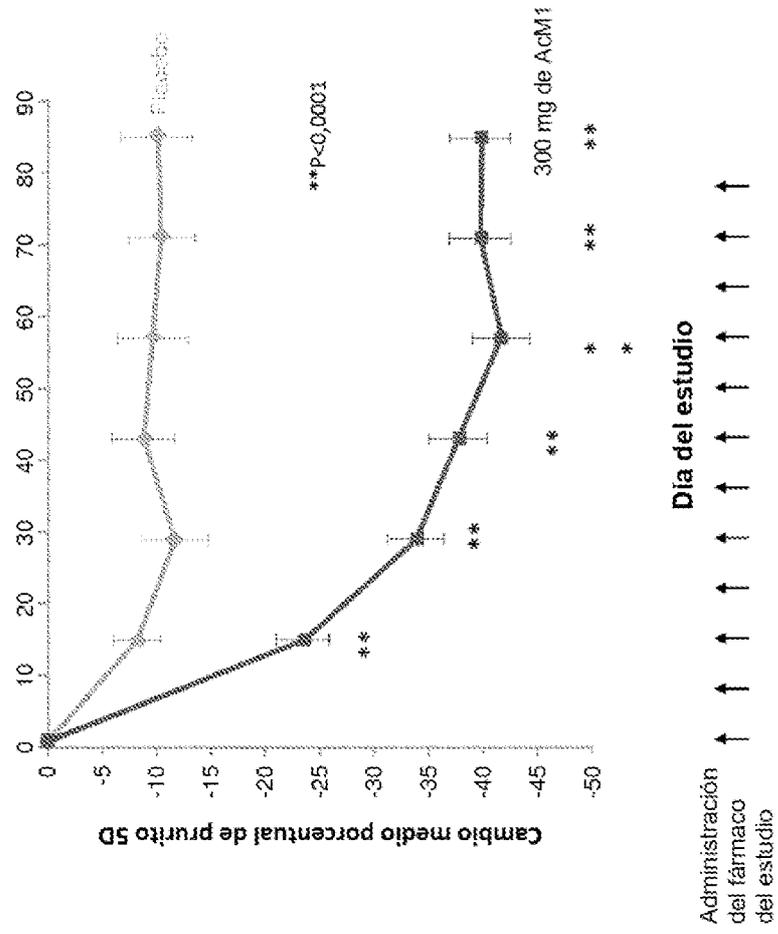


Figura 23

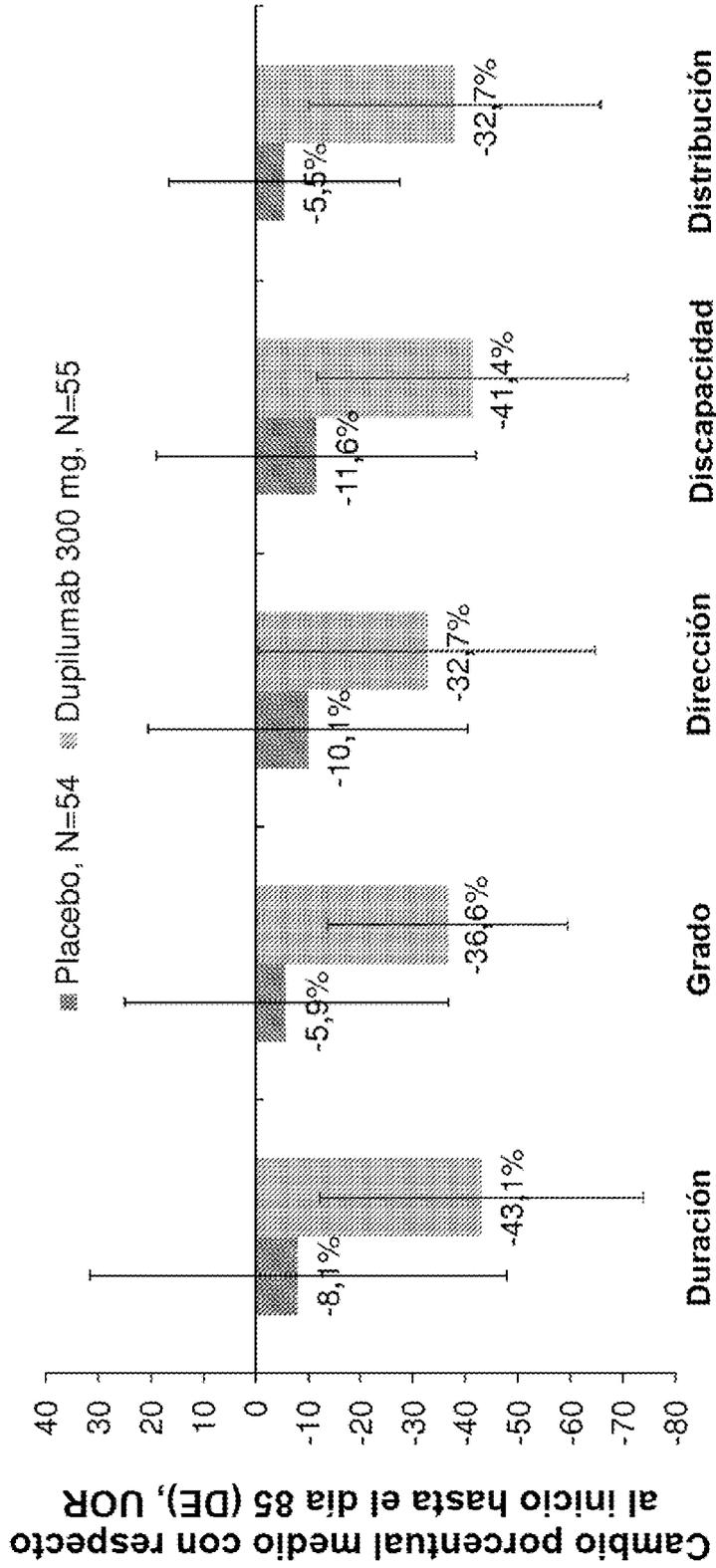


Figura 24

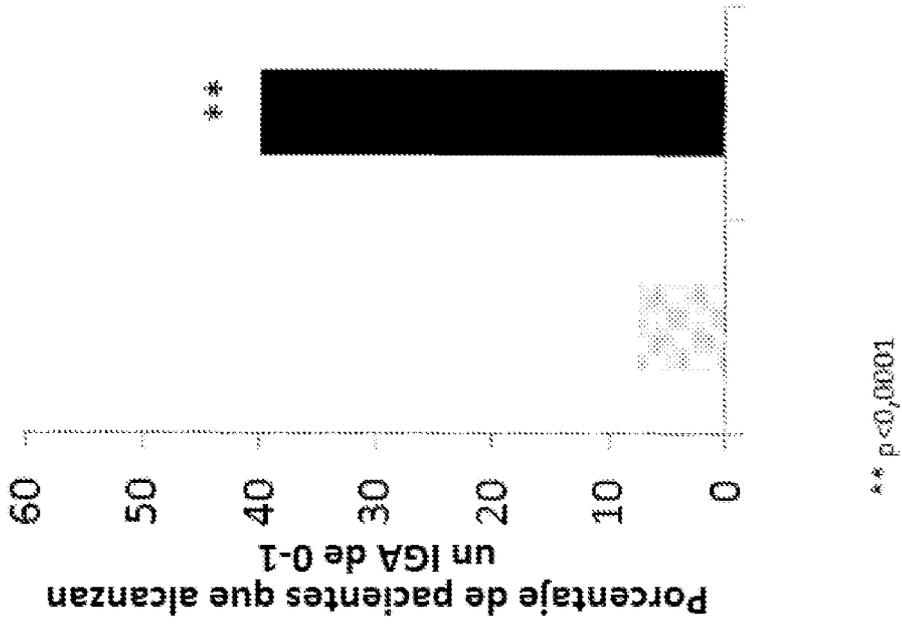


Figura 25

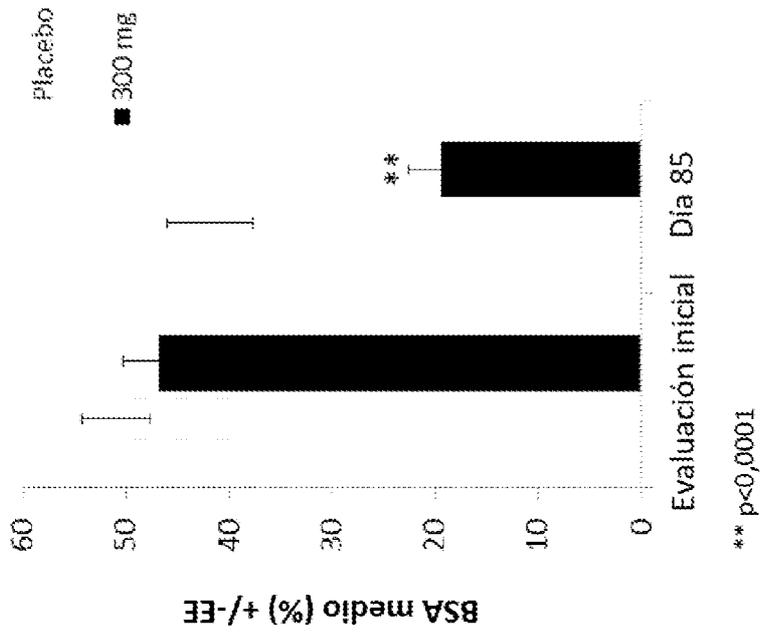


Figura 26

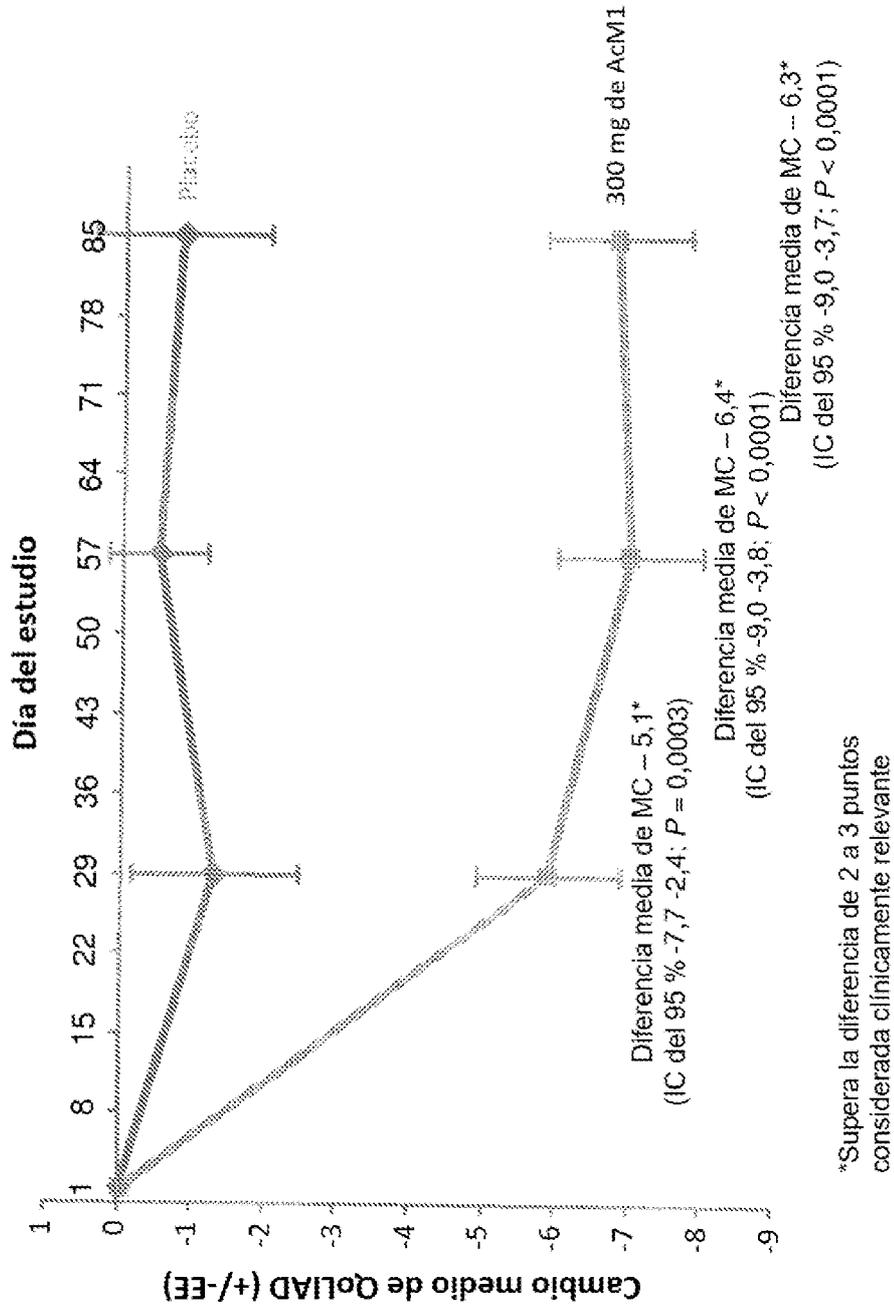


Figura 27

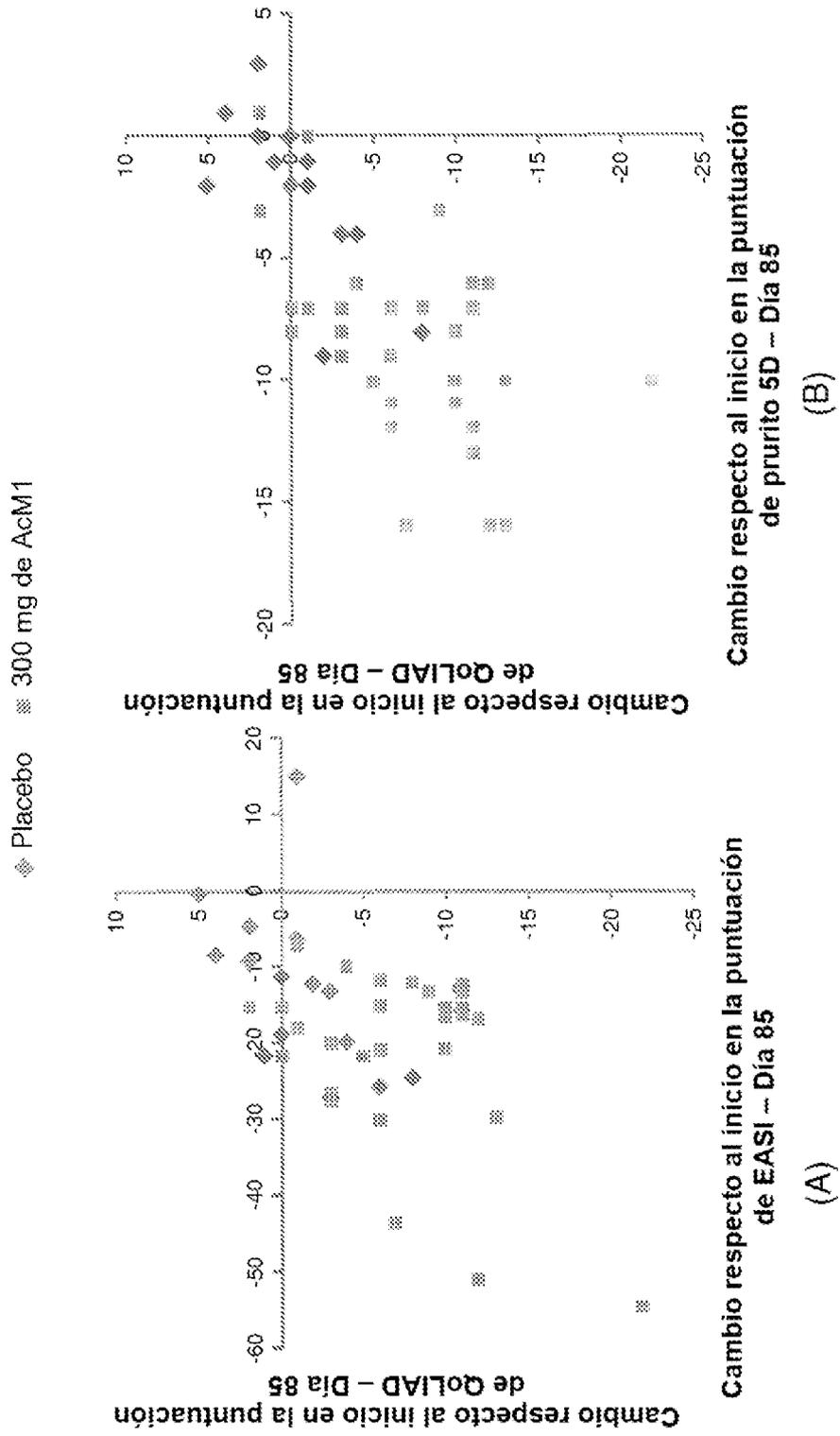


Figura 28

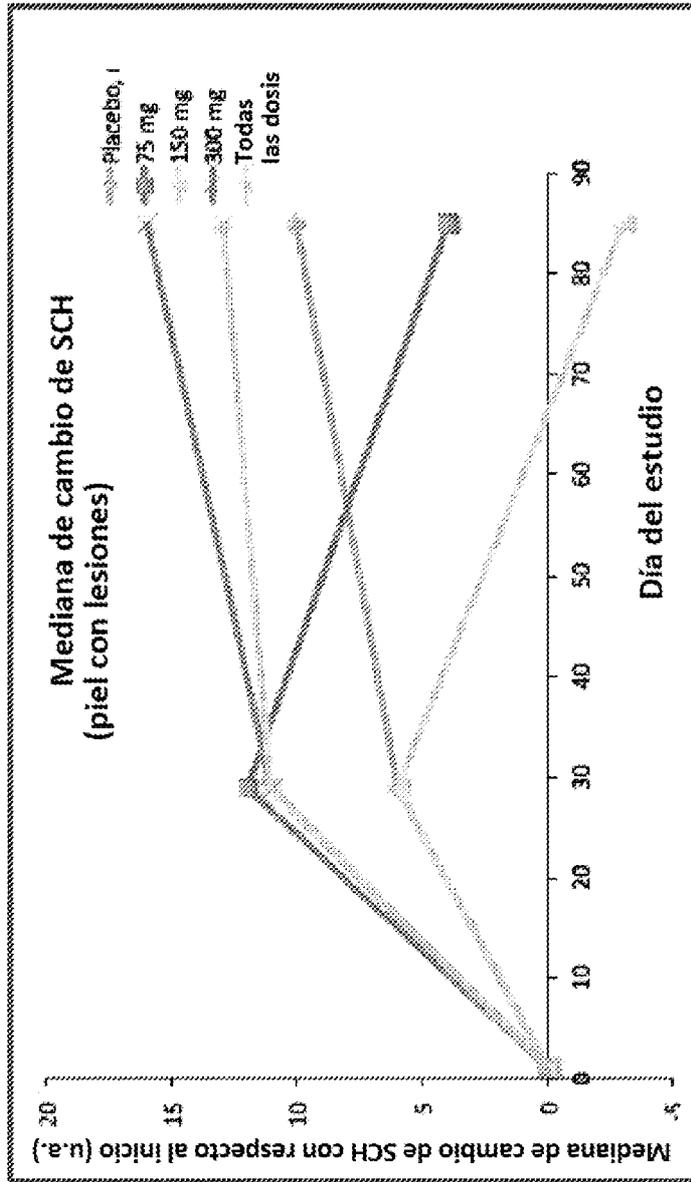


Figura 29

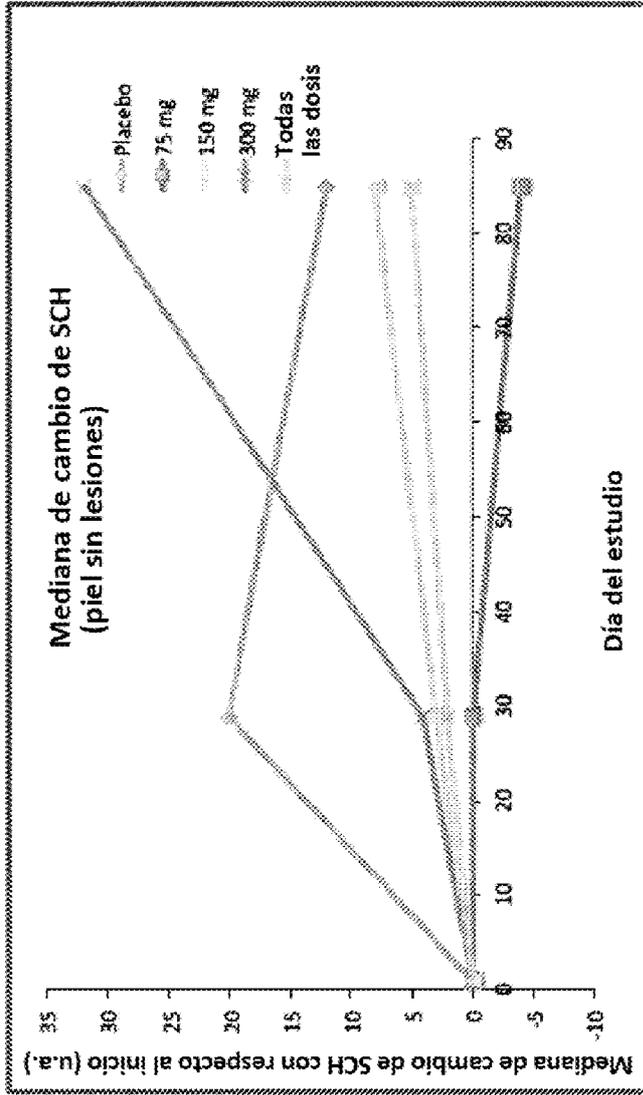


Figura 30

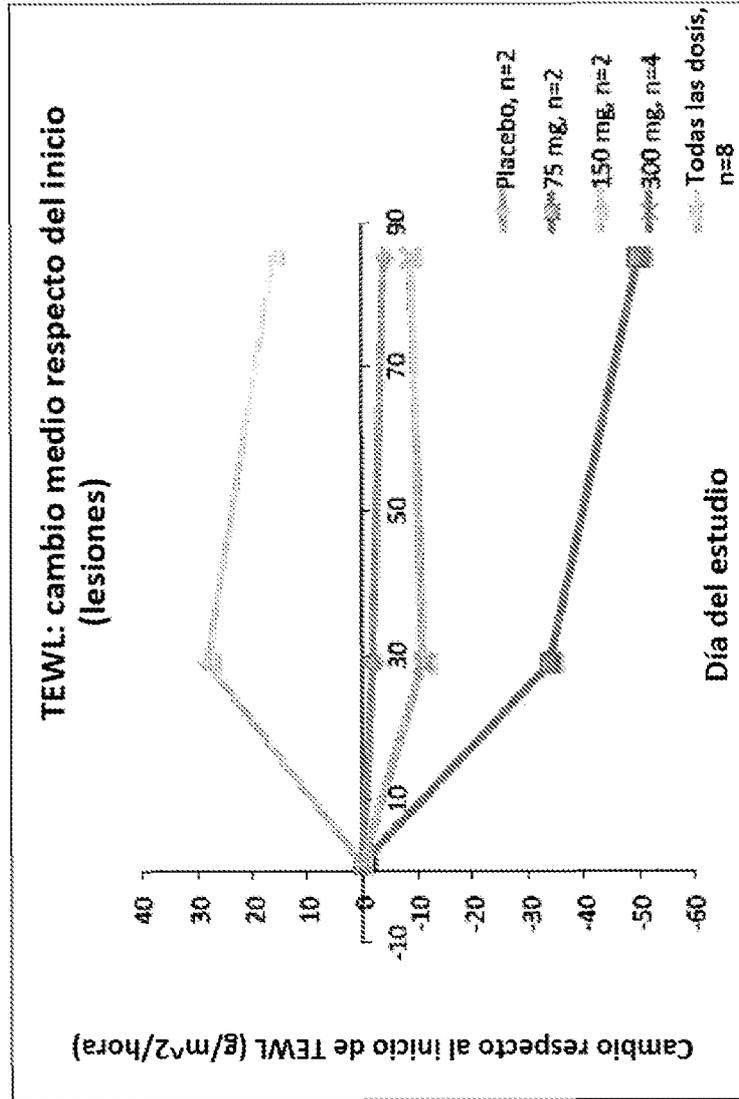


Figura 31

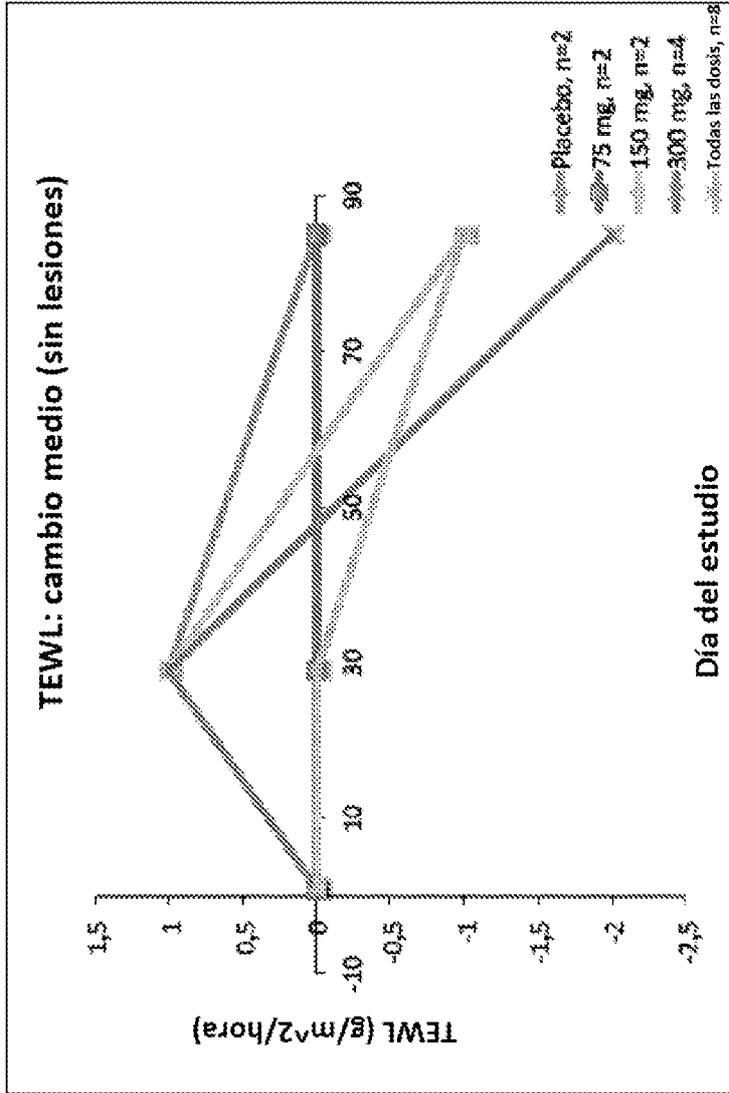


Figura 32

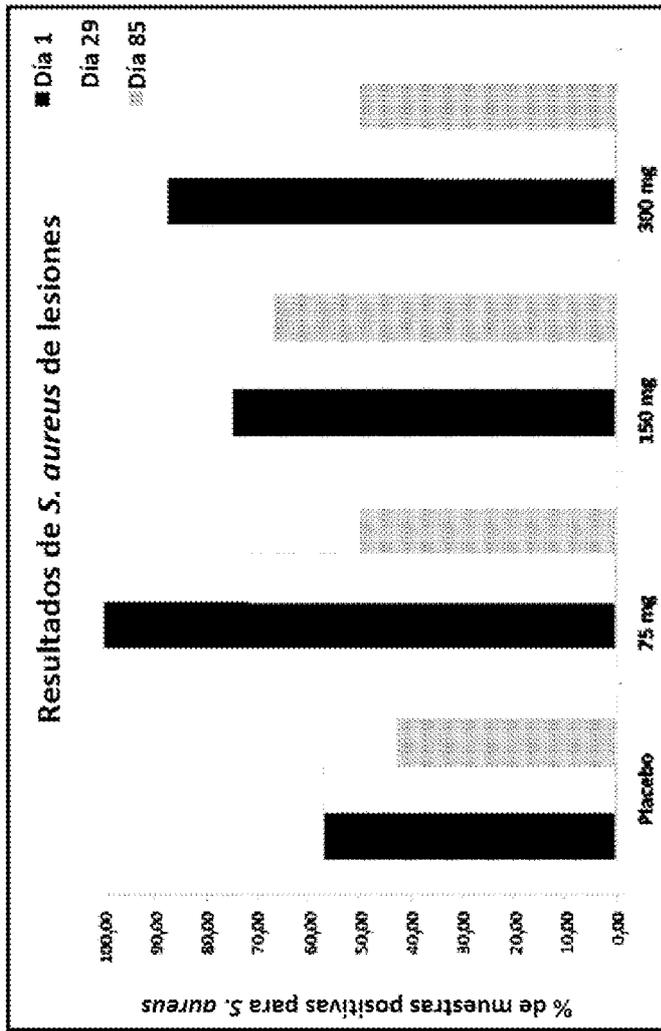


Figura 33

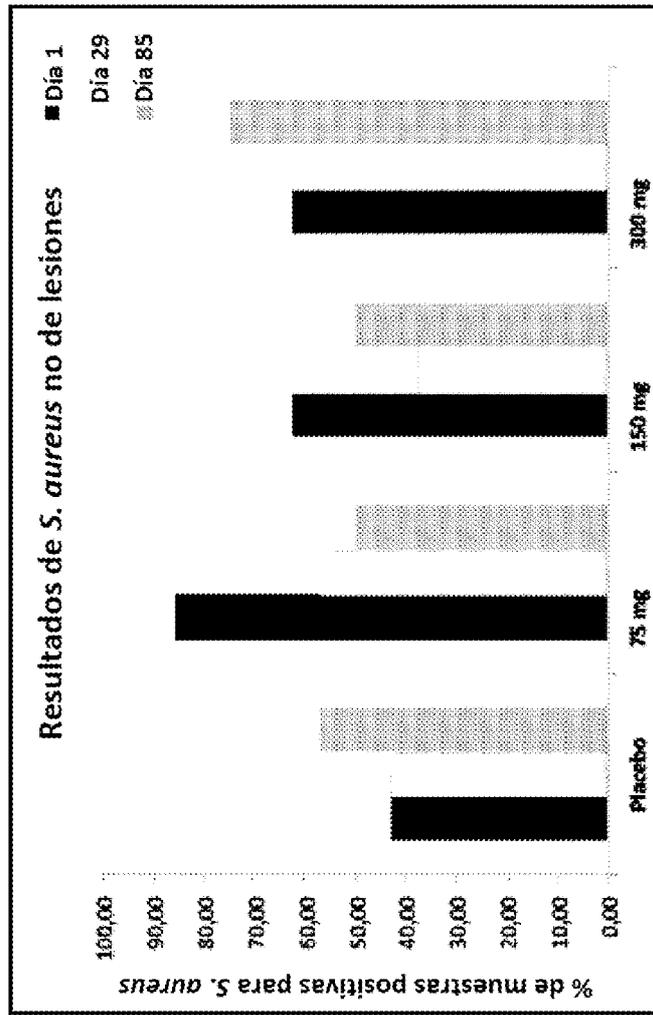


Figura 34

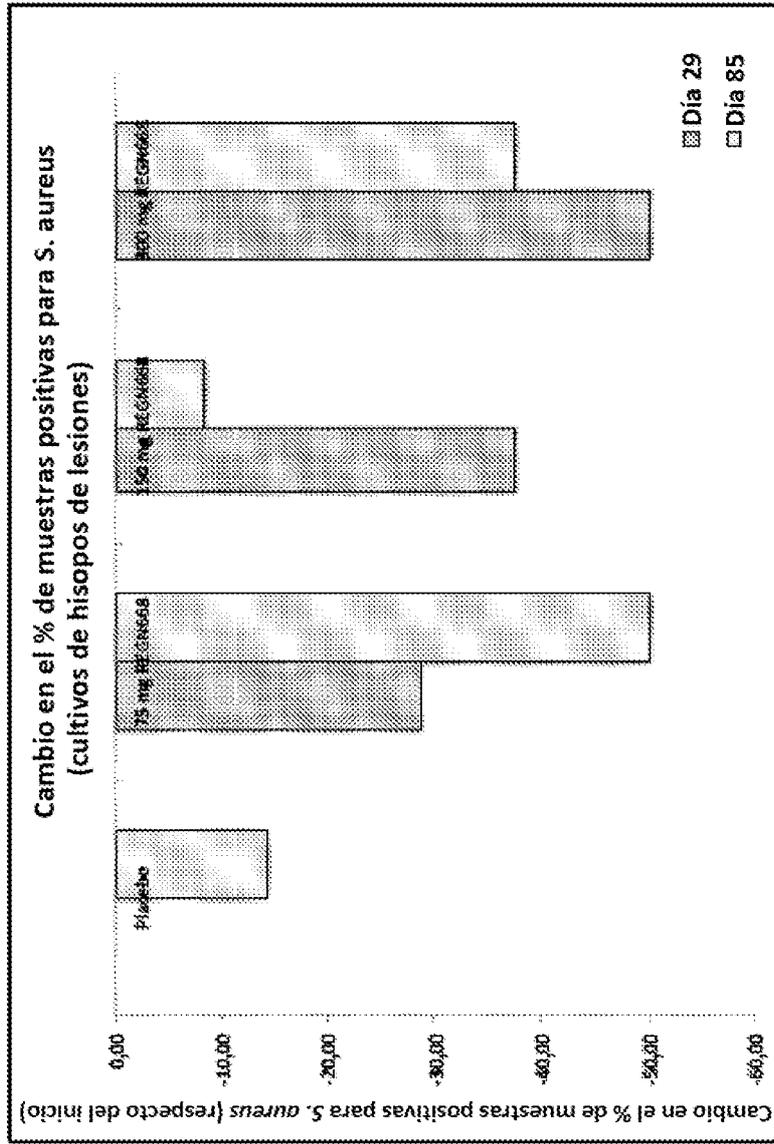


Figura 35

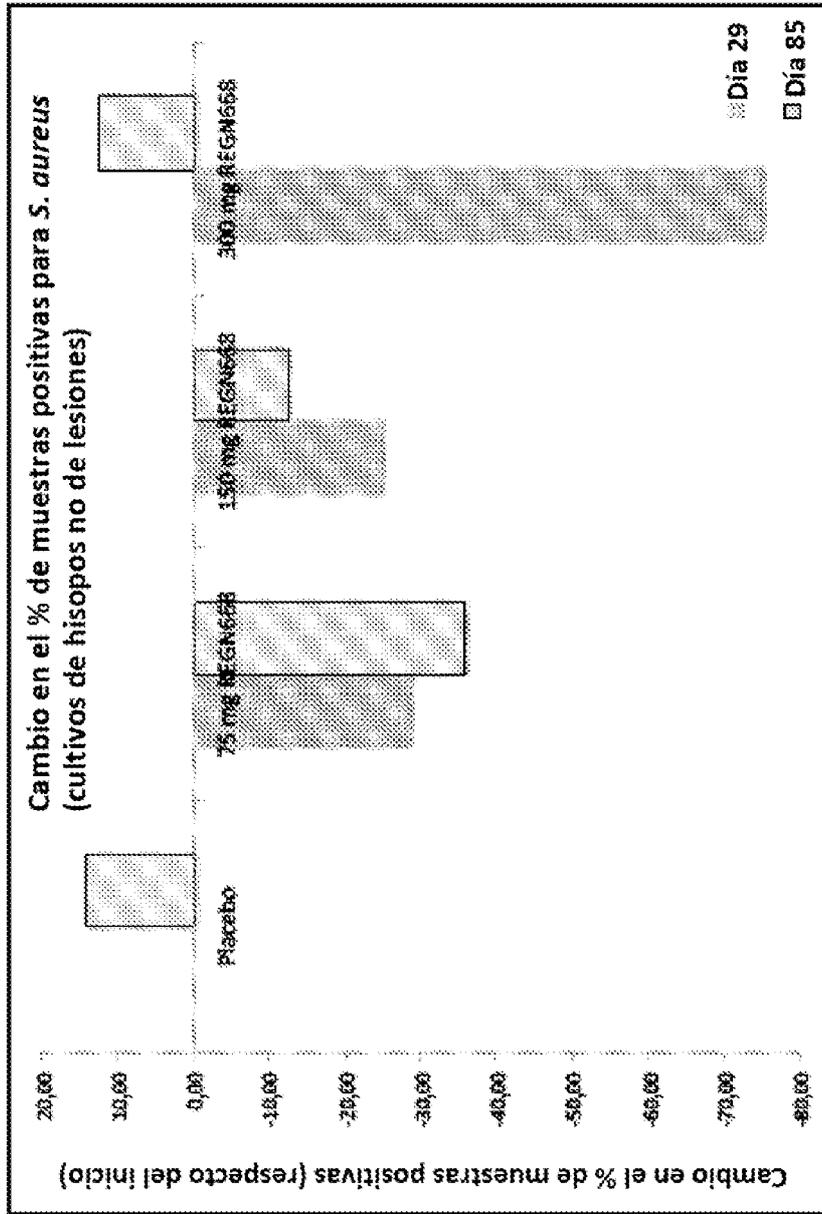


Figura 36