

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 376**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2017** **PCT/US2017/052772**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2018** **WO18057776**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2017** **E 17777145 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2024** **EP 3515465**

54 Título: **Métodos para tratar la dermatitis atópica mediante la administración de un inhibidor de IL-4R**

30 Prioridad:

22.09.2016 US 201662397988 P

04.01.2017 US 201762442083 P

09.01.2017 US 201762443819 P

13.01.2017 US 201762445774 P

15.06.2017 US 201762519896 P

18.08.2017 EP 17306081

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2024

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:

RADIN, ALLEN;

GRAHAM, NEIL;

AKINLADE, BOLANLE;

PIROZZI, GIANLUCA;

SUN, XING;

HULTSCH, THOMAS;

SHUMEL, BRAD S. y

BANSAL, ASHISH

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 2 974 376 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 la dermatitis atópica grave mediante la administración de un inhibidor de IL-4R

5 DECLARACIÓN DE SECUENCIA

La presente solicitud contiene un listado de secuencias, que se ha presentado de forma electrónica en formato ASCII y se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Dicha copia en ASCII, creada el 11 de septiembre de 2017, se denomina SequenceList_29.txt y tiene un tamaño 10,9 *kilobytes*.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método para reducir el prurito o tratar la dermatitis atópica (DA) o mejorar al menos un parámetro asociado a la DA.

15 Antecedentes

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica/recidivante de la piel caracterizada por prurito intenso (es decir, picazón), xerosis (sequedad de la piel) y lesiones eccematosas cuyas características incluyen eritema, infiltración/papulación, rezumado de costras, excoiraciones y liquenizaciones. A menudo se asocia con otros trastornos atópicos, tales como rinitis alérgica y asma. La enfermedad grave puede ser extremadamente incapacitante debido a varios factores: problemas psicológicos importantes, pérdida significativa de sueño y deterioro de la calidad de vida (CdV), que conllevan un alto coste socioeconómico. Se estima que del 2 % al 10 % de los adultos se ven afectados por la DA (Bieber 2008, N. Engl. J. Med. 358:1483-94).

La fisiopatología de la DA está influenciada por una compleja interacción entre inflamación, factores ambientales, genética y disfunción de la barrera cutánea.

La DA es la enfermedad inflamatoria de la piel más común en la infancia (Illi *et al.*, 2004, J. Allergy Clin. Immunol. 113: 925-31). La enfermedad suele presentarse durante la lactancia y la infancia, pero puede persistir o comenzar en la edad adulta (Kay *et al.*, 1994, J. Am. Acad. Dermatol. 30: 35-9). La enfermedad afecta del 15 al 30 % de los niños y del 2 al 10 % de los adultos en los países industrializados (Bieber 2008, N. Engl. J. Med. 358: 1483-94). La fase 1 del International Study of Asthma and Allergies in Childhood mostró una tasa de prevalencia de hasta el 20 % en un período de 1 año en Australia, Inglaterra y Escandinavia (Williams *et al.*, 1999, J. Allergy Clin. Immunol. 103: 125-38). A menudo la DA constituye la primera etapa de la evolución atópica (progresión de una enfermedad atópica a otra). Aproximadamente hasta el 60 % de los pacientes con DA tienen asma o rinitis alérgica o alergia alimentaria simultáneas (Hong *et al.*, 2012, Env. Health Toxicol. 27: e2012006).

Los corticosteroides tópicos (CET) son aabrumadoramente la clase de fármacos recetados con más frecuencia para los pacientes con DA. Sin embargo, no se recomienda la aplicación a largo plazo de CET debido al riesgo de atrofia de la piel, despigmentación, erupciones acneiformes y riesgos asociados con la absorción sistémica (por ejemplo, efectos en el eje hipotálamo-hipofisario, enfermedad de Cushing, etc.). Los inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC) son generalmente eficaces y seguros como tratamientos a corto plazo, pero las preocupaciones sobre neoplasias malignas de la piel y un mayor riesgo de linfomas han llevado a las autoridades reguladoras a exigir una advertencia sobre la seguridad a largo plazo del tacrolimus y pimecrolimus tópicos en su información de prescripción. La aplicación repetida de cualquier terapia tópica durante un período de tiempo largo o en grandes superficies también conduce a un menor cumplimiento por parte del paciente. Los antihistamínicos de primera generación se recetan ampliamente para el tratamiento sintomático agudo del prurito, aunque su eficacia es limitada y se atribuye en gran medida a su efecto sedante. Los inmunodepresores orales (Schmitt *et al.*, 2007, JEADV 21: 606-619) y los glucocorticoides son eficaces, pero a veces se asocian con toxicidad grave y efectos secundarios, lo que limita así su uso a tratamientos de corta duración y/o terapia intermitente. No hay agentes sistémicos aprobados para el tratamiento de la DA en niños. Todos los agentes sistémicos se utilizan extraoficialmente (ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo, corticosteroides sistémicos) y carecen de evidencia de uso. Todos estos agentes tienen un amplio efecto inmunodepresor que predispone a los pacientes a infecciones graves y a un mayor riesgo de cáncer si se utilizan durante períodos prolongados. Otros efectos secundarios importantes indicados con estos agentes incluyen gastritis, retraso en el crecimiento, diabetes, aumento de peso, hipertensión, osteoporosis e inhibición suprarrenal (corticosteroides), nefrotoxicidad, hipertensión, temblor, hipertriosis, cefalea, hiperplasia gingival (ciclosporina), trastornos gastrointestinales, estomatitis ulcerosa, mielodipresión, hepatotoxicidad y fibrosis pulmonar (metotrexato), reacciones hipersensibles, enzimas hepáticas elevadas y leucocitopenia (azatioprina). Además, una proporción elevada de pacientes en los que la enfermedad se controla inicialmente con agentes sistémicos sufren una recaída una vez que se interrumpe el tratamiento (Granlund *et al.*, 1995, Br. J. Dermatol. 132: 106-112; Schmitt *et al.*, 2009, Br. J. Dermatol. 162: 661-8).

La ciclosporina A (CSA), un tratamiento actual para la DA grave en algunas regiones, es un potente inmunodepresor que afecta las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares. Esto da como resultado una mayor susceptibilidad a las infecciones y una disminución de la inmunovigilancia del cáncer. Otras toxicidades comúnmente

reconocidas incluyen hipertensión y deterioro de la función renal y hepática. Asimismo, la CSA interactúa con otros medicamentos de uso común que pueden afectar a su metabolismo y efecto. La enfermedad de los pacientes suele reaparecer cuando se suspende el tratamiento, en especial después de la administración de glucocorticoides sistémicos (Schmitt *et al.*, 2009, compilación de la revista Brit J Dermatol: 1-8, Schram 2012, Allergy 67:99-106, Akhavan 2008, Semin Cutan Med Surg 2008; 27:151-155). Los agentes biológicos, incluidos los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) α (por ejemplo, infliximab y etanercept), los inhibidores de IgE (por ejemplo, omalizumab), los inhibidores de IL-5 (por ejemplo, mepolizumab) y los inhibidores de CD11a (por ejemplo, efalizumab), han sido, en general, ineficaces en los ensayos clínicos. Por lo tanto, existe una importante necesidad médica no cubierta de un tratamiento alternativo para la DA, en concreto para la DA grave en pacientes candidatos a tratamiento sistémico.

Simpson E. *et al.*: Journal of the American Academy of Dermatology, vol. 75(3), 2016, páginas 506-515, divulgan que la terapia con dupilumab proporciona una mejora clínicamente significativa en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave.

Beck *et al.*: New England Journal of Medicine, vol.371 (2), 2014, páginas 130-138, divulgan el uso del tratamiento con dupilumab en adultos con dermatitis atópica de moderada a grave.

Diamant T. *et al.*: The Lancet, vol.387(10013), 2015, páginas 40-52, divulgan la eficacia y seguridad de dupilumab en adultos con dermatitis atópica de moderada a grave que no se controla adecuadamente mediante tratamientos tópicos.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor del receptor de interleucina 4 (IL-4R) para su uso en un método para reducir el prurito o tratar la dermatitis atópica (DA) o mejorar al menos un parámetro asociado a la DA en un paciente que padece DA de moderada a grave que sea candidato a tratamiento sistémico, en donde el paciente tiene antecedentes de respuesta inadecuada o intolerancia a un inmunodepresor sistémico y/o en donde no es aconsejable el tratamiento con un inmunodepresor sistémico; y en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica que comprende el inhibidor de IL-4R, en donde el inhibidor de IL-4R es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une de manera específica a IL-4R, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de 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. De acuerdo con determinados aspectos, los métodos tratan, previenen y/o reducen la gravedad de un síntoma de la dermatitis atópica (DA) de moderada a grave y de la DA grave. Determinadas realizaciones de la invención pertenecen a la composición farmacéutica para su uso en un método para tratar pacientes con DA grave que es resistente al tratamiento o no está controlado adecuadamente por un inmunodepresor sistémico. En algunas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de pacientes con DA grave que no está controlada a pesar del tratamiento con un producto terapéutico sistémico. En algunas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de pacientes con DA grave para quienes el tratamiento con un inmunodepresor sistémico es desaconsejable desde el punto de vista médico. El método comprende administrar a un sujeto o paciente que lo necesita una o más dosis de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del receptor de interleucina 4 (IL-4R), en donde el inhibidor de IL-4R es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une de manera específica a IL-4R, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de 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 determinadas realizaciones, el inhibidor de IL-4R se administra como monoterapia. En otras realizaciones, el inhibidor de IL-4R se administra en combinación con una terapia tópica (tal como un corticoesteroide tópico o un inhibidor de calcineurina tópico).

En determinadas realizaciones, el producto terapéutico sistémico es un inmunodepresor seleccionado del grupo que consiste en ciclosporina A, metotrexato, micofenolato de mofetilo, azatioprina, un corticoesteroide oral e interferón gamma.

En determinadas realizaciones, el método para tratar la DA grave o para mejorar al menos un parámetro asociado a la DA en un paciente comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a IL-4R, y determinar una mejora en un parámetro asociado a la DA. En determinadas realizaciones, la administración del inhibidor de IL-4R da como resultado una mejora en uno o más parámetros asociados a la DA seleccionados del grupo que consiste

en la evaluación global del investigador (EGI); la afectación de la superficie corporal (SC) por dermatitis atópica; el índice de intensidad y extensión del eccema (EASI, del inglés *Eczema Area and Severity Index*); la puntuación de la dermatitis atópica (SCORAD); la escala de prurito 5-D; y la escala numérica (NRS, del inglés *Numeric Rating Scale*) del prurito. En determinadas realizaciones, la administración del inhibidor de IL-4R da como resultado una mejora en al menos un resultado relacionado con el paciente seleccionado del grupo que consiste en la puntuación global de signos individuales (GISS, del inglés *Global Individual Signs Score*), la medición del eccema orientada al paciente (POEM, del inglés *Patient Oriented Eczema Measure*), la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (EADH) evaluada por el paciente y el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI, del inglés *Dermatology Life Quality Index*) informado por el paciente.

De acuerdo con determinados aspectos, el método para tratar a un paciente con DA grave o para mejorar al menos un parámetro asociado a la DA en un paciente con DA es un método en donde el paciente tiene un atributo o se selecciona en función de un atributo seleccionado del grupo que consiste en: (i) el paciente tiene una puntuación EGI inicial = 4; (ii) el paciente tiene una puntuación EGI inicial ≥ 3 ; (iii) el paciente es candidato a tratamiento sistémico; (iv) el paciente tiene una enfermedad que no se controla con el tratamiento tópico para la DA; (v) el paciente tiene antecedentes documentados de respuesta inadecuada al tratamiento tópico contra la DA o para quien el tratamiento tópico no es aconsejable debido a efectos secundarios adversos o riesgos de seguridad; (vi) al paciente se le ha tratado previamente con un medicamento o procedimiento seleccionado del grupo que consiste en un corticoesteroide tópico, un inhibidor de la calcineurina tópico, un antihistamínico, un emoliente, un tratamiento dermatológico, un glucocorticoide sistémico, un inmunodepresor sistémico no esteroideo, ciclosporina A, azatioprina, terapia con luz ultravioleta (UV) y fototerapia; y (vii) el paciente tiene una enfermedad o trastorno simultáneo seleccionado del grupo que consiste en alergia alimentaria, asma, alergia estacional, rinitis alérgica, alergia al polvo doméstico y conjuntivitis alérgica. El método, de acuerdo con este aspecto, comprende administrar la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de IL-4R al paciente que lo necesita. En determinadas realizaciones, la administración da como resultado uno o más de los siguientes efectos: (a) reducción de más del 70 % con respecto al valor inicial en la puntuación EASI; (b) reducción de más del 50 % con respecto al valor inicial en la NRS del prurito a partir de la semana 2 después de la administración de la primera dosis; (c) una reducción ≥ 4 puntos con respecto al valor inicial en la NRS del prurito ya en la semana 2 después de la administración de la primera dosis; (d) el paciente logra una EGI de 0 o 1 ("normal" o "casi normal") con una reducción de ≥ 2 puntos con respecto al valor inicial en una escala de EGI de 0 a 4; (e) una mejora de la calidad de vida del paciente. En determinadas realizaciones, el inhibidor de IL-4R se administra como monoterapia. En otras realizaciones, el inhibidor de IL-4R se administra en combinación con una terapia tópica (tal como un corticoesteroide tópico o un inhibidor de calcineurina tópico).

De acuerdo con determinados aspectos, el método es para tratar o reducir el prurito en un paciente con DA grave en donde el paciente es candidato para tratamiento sistémico. El método, de acuerdo con estos aspectos, comprende seleccionar un paciente diagnosticado con DA grave en donde el paciente es resistente, no responde de manera adecuada o es intolerante a un inmunodepresor sistémico; y administrar al paciente que lo necesita una o más dosis del inhibidor de IL-4R. En determinadas realizaciones, el inhibidor de IL-4R se administra como monoterapia. En otras realizaciones, el inhibidor de IL-4R se administra en combinación con una terapia tópica (tal como un corticoesteroide tópico o un inhibidor de calcineurina tópico). En determinadas realizaciones, la administración del inhibidor de IL-4R da como resultado una reducción de más del 70 % con respecto al valor inicial en la puntuación EASI, una reducción de más del 50 % con respecto al valor inicial en la NRS del prurito, una reducción ≥ 4 puntos con respecto al valor inicial en la NRS del prurito y/o una reducción de ≥ 2 puntos con respecto al valor inicial en una escala EGI de 0 a 4.

De acuerdo con determinados aspectos, el método es para tratar a un paciente con DA grave. Los métodos, de acuerdo con estos aspectos, comprenden seleccionar un paciente con DA grave, en donde al paciente le han tratado previamente con un producto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en ciclosporina A, un inhibidor de IgE, un inhibidor de TNF- α , un inhibidor de CD11a, un inhibidor de CD20, un antibiótico, un inhibidor de IL-4R (por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-4R, tal como dupilumab), un inmunodepresor sistémico, un corticoesteroide tópico, un corticoesteroide oral, un inhibidor de la calcineurina y fototerapia; y administrar una o más dosis de un inhibidor de IL-4R al paciente que lo necesita.

En determinadas realizaciones, el método reduce la dependencia de corticoesteroides tópicos (CET) en un paciente con DA grave, comprendiendo el método administrar una o más dosis del inhibidor de IL-4R al sujeto que lo necesita. En determinadas realizaciones adicionales, se administra de manera simultánea un CET de potencia media o elevada con el inhibidor de IL-4R. En una realización adicional, la cantidad de CET se reduce gradualmente en al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 % o al menos un 50 % tras la administración de la primera dosis del inhibidor de IL-4R.

De acuerdo con determinados aspectos, el método para reducir los brotes o exacerbaciones de la DA comprende seleccionar un paciente con DA grave y administrar una o más dosis de un inhibidor de IL-4R al paciente que lo necesita. En determinadas realizaciones, el paciente tiene DA resistente o ha recaído después del tratamiento con un producto terapéutico sistémico (por ejemplo, un inmunodepresor sistémico).

De acuerdo con determinados aspectos, el método trata la DA o reduce el prurito o mejora un parámetro asociado a la DA, comprendiendo el método seleccionar un paciente con DA de moderada a grave o grave en donde al paciente

se le ha tratado previamente hace más de 5 semanas, hace más de 8 semanas, hace más de 13 semanas o hace más de 20 semanas con un inhibidor de IL-4R (por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-4R, tal como dupilumab) y se ha vuelto a tratar al paciente que lo necesita con una o más dosis de un inhibidor de IL-4R en donde el nuevo tratamiento conduce a una reducción de más del 70 % con respecto al valor inicial en la puntuación EASI, una reducción de más del 50 % con respecto al valor inicial en la NRS del prurito, una reducción ≥ 4 puntos con respecto al valor inicial en la NRS del prurito y/o una reducción de ≥ 2 puntos con respecto al valor inicial en una escala EGI de 0 a 4. En determinadas realizaciones, cada dosis del inhibidor de IL-4R comprende aproximadamente de 50 a 600 mg y se administra 1, 2, 3 o 4 semanas después de la dosis inmediatamente anterior.

De acuerdo con determinados aspectos, el método trata la DA o mejora al menos un parámetro asociado a la DA en un paciente con DA, comprendiendo el método (a) seleccionar un paciente con DA en donde el paciente tiene un atributo seleccionado del grupo que consiste en: (i) el paciente tiene una puntuación EGI inicial = 4; (ii) el paciente tiene una puntuación EGI inicial ≥ 3 ; (iii) el paciente tiene entre 6 y 18 años de edad; (iv) el paciente tiene una enfermedad que no se controla con el tratamiento tópico para la DA; (v) el paciente tiene antecedentes documentados de respuesta inadecuada al tratamiento tópico contra la DA o para quien el tratamiento tópico no es aconsejable debido a efectos secundarios adversos o riesgos de seguridad; (vi) al paciente se le ha tratado previamente con un medicamento o procedimiento seleccionado del grupo que consiste en un corticoesteroide tópico, un inhibidor de la calcineurina tópico, un antihistamínico, un emoliente, un tratamiento dermatológico, un glucocorticoide sistémico, un inmunodepresor sistémico no esteroideo, ciclosporina A, azatioprina, terapia con luz ultravioleta y fototerapia; y (vii) el paciente tiene una enfermedad o trastorno simultáneo seleccionado del grupo que consiste en alergia alimentaria, asma, alergia estacional, rinitis alérgica, alergia al polvo doméstico y conjuntivitis alérgica; y (b) administrar una o más dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IL-4R al paciente que lo necesita. En determinadas realizaciones, cada dosis del inhibidor de IL-4R comprende 1, 2, 3, 4 o 5 mg/kg del peso corporal del paciente, y cada dosis se administra de 1 a 4 semanas después de la dosis inmediatamente anterior.

El método comprende administrar una o más dosis del inhibidor de IL-4R a un sujeto que lo necesita. En determinadas realizaciones, el método comprende administrar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg de un inhibidor de IL-4R como dosis inicial seguida de una o más dosis secundarias, comprendiendo cada dosis secundaria de 25 a 400 mg de un inhibidor de IL-4R. En determinadas realizaciones, la dosis inicial y la una o más dosis secundarias comprenden cada una de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg del inhibidor de IL-4R. En determinadas realizaciones, el inhibidor de IL-4R 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, el inhibidor de IL-4R puede administrarse al sujeto con una frecuencia de dosificación de, por ejemplo, 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, cada dosis secundaria se administra 2 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. En determinadas realizaciones, los métodos comprenden administrar un inhibidor de IL-4R a un sujeto que lo necesita, en donde el inhibidor de IL-4R comprende aproximadamente de 1 a 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En determinadas realizaciones, al sujeto que lo necesita se le administra una o más dosis del inhibidor de IL-4R en donde cada dosis comprende 1, 2, 4, 5 o 10 mg/kg del peso corporal del sujeto y en donde cada dosis se administra de 1 a 4 semanas después de la dosis inmediatamente anterior.

Los inhibidores de IL-4R ilustrativos que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, 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. También se divulga un inhibidor de IL-4R que es una proteína de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo) que se une a la cadena IL-4R α y bloquea la señalización por IL-4, IL-13 o tanto IL-4 como IL-13.

La presente invención emplea un inhibidor de IL-4R que es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une de manera específica a IL-4R, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de 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 una realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une de manera específica a IL-4R comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR) en un par de secuencias de región variable de cadena pesada (HCVR)/región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 1/2. Uno de esos tipos de proteína de unión a antígeno que se puede utilizar en el contexto de los métodos de la presente invención es un anticuerpo anti-IL-4R α tal como dupilumab.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de IL-4R es para su uso en un método en donde se administra por vía subcutánea, intravenosa o intraperitoneal al sujeto.

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

detallada.

Descripción detallada

Antes de describir la presente invención, debe entenderse que esta invención no se limita a métodos ni a condiciones experimentales particulares descritos, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento únicamente tiene el fin de describir realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante, dado que el alcance de la presente invención estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se definan de otro modo, todas las expresiones/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 utiliza 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 utiliza en el presente documento, la expresión "aproximadamente 100" incluye 99 y 101, y todos los valores intermedios (por ejemplo, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.). Como se utilizan 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.

Debe entenderse que la referencia en el presente documento a métodos de tratamiento en relación con la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de la presente invención para su uso en dichos métodos.

Métodos para tratar la dermatitis atópica grave

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor del receptor de interleucina 4 (IL-4R) para su uso en un método para reducir el prurito o tratar la dermatitis atópica (DA) o mejorar al menos un parámetro asociado a la DA en un paciente que padece DA de moderada a grave que sea candidato a tratamiento sistémico, en donde el paciente tiene antecedentes de respuesta inadecuada o intolerancia a un inmunodepresor sistémico y/o en donde no es aconsejable el tratamiento con un inmunodepresor sistémico; y en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica que comprende el inhibidor de IL-4R, en donde el inhibidor de IL-4R es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une de manera específica a IL-4R, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de 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. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una composición terapéutica que comprende el inhibidor de IL-4R. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "un sujeto que lo necesita" significa un ser humano o animal no humano que presenta uno o más síntomas o indicios de dermatitis atópica, y/o al que se le ha diagnosticado dermatitis atópica. El sujeto tiene DA de moderada a grave y es candidato a terapia sistémica, en donde el paciente tiene antecedentes de respuesta inadecuada o intolerancia a un inmunodepresor sistémico y/o en donde no es aconsejable el tratamiento con un inmunodepresor sistémico.

La "dermatitis atópica" (DA), como se utiliza en el presente documento, significa una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por prurito intenso (por ejemplo, picazón intenso) y por lesiones eccematosas descamativas y secas. El término "dermatitis atópica" incluye, pero sin limitación, DA provocada por o asociada con disfunción de la barrera epidérmica, alergia (por ejemplo, alergia a determinados alimentos, polen, hongos, ácaros del polvo, animales, etc.), exposición a la radiación y/o asma. La presente invención abarca métodos para tratar pacientes con DA de moderada a grave o grave. Como se utiliza en el presente documento, la "DA de moderada a grave" se caracteriza por lesiones cutáneas generalizadas intensamente pruriginosas que a menudo se complican con infecciones bacterianas, víricas o fúngicas persistentes. La DA de moderada a grave también incluye la DA crónica en los pacientes. En muchos casos, las lesiones crónicas incluyen placas de piel engrosadas, liquenización y pápulas fibrosas. En general, los pacientes afectados por DA de moderada a grave también tienen más del 20 % de la piel del cuerpo afectada, o el 10 % del área de la piel además de la afectación de los ojos, las manos y pliegues del cuerpo. También se considera que la DA de moderada a grave está presente en pacientes que necesitan tratamiento frecuente con corticosteroides tópicos. También se puede decir que un paciente tiene DA de moderada a grave cuando es resistente o insensible al tratamiento con un corticoesteroide tópico o un inhibidor de la calcineurina.

En determinadas realizaciones preferidas, la expresión "un sujeto que lo necesita" se refiere a pacientes con DA grave. Como se utiliza en el presente documento, la "DA grave" se refiere a una DA crónica recidivante que es insensible al tratamiento con CET de potencia media y alta y/o tratamiento inmunodepresor. La DA grave también se caracteriza por lesiones crónicas intensamente pruriginosas que afectan a más del 20 % de la superficie corporal. En determinadas realizaciones, el término se refiere a la DA crónica de acuerdo con los criterios de Eichenfield

(Eichenfield *et al.*, 2014, J. Am. Acad. Dermatol. 70: 338-351) para los cuales está indicado el tratamiento con corticoesteroides tópicos (CET) potentes. En determinadas realizaciones, el término incluye pacientes con DA crónica que son resistentes al tratamiento con corticoesteroides sistémicos y/o inmunodepresores no esteroideos. Un paciente con DA grave también puede presentar exacerbaciones o brotes frecuentes de la enfermedad. En determinadas realizaciones, la expresión "DA grave" se refiere a pacientes con una puntuación de 4 en la evaluación global del Investigador (EGI).

Como se utiliza en el presente documento, "brote", también conocido como "exacerbación", se refiere a un aumento de los signos y/o síntomas que conducen a un aumento del tratamiento, que puede ser un aumento en la dosis de un tratamiento inmunodepresor (por ejemplo, ciclosporina A), un cambio a una clase de CET de mayor potencia o el inicio de otro fármaco inmunodepresor oral. En determinadas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica para su uso en donde el método reduce el número de brotes o exacerbaciones en un paciente con DA grave, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IL-4R al paciente que lo necesita.

El sujeto es un paciente con DA de moderada a grave que es candidato a tratamiento sistémico, en donde el paciente tiene antecedentes de respuesta inadecuada o intolerancia a un inmunodepresor sistémico y/o en donde no es aconsejable el tratamiento con un inmunodepresor sistémico. En determinadas realizaciones, la expresión "sujeto que lo necesita" incluye sujetos resistentes, que no responden o que responden de manera inadecuada al tratamiento con un inmunodepresor sistémico. La presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada para su uso en el método para tratar la DA en sujetos o pacientes resistentes, que no responden o que responden de manera inadecuada al tratamiento con un inmunodepresor sistémico. El término y expresiones "resistente, que no responde o que responde de manera inadecuada a un inmunodepresor sistémico", como se utilizan en el presente documento, se refieren a sujetos o pacientes con DA a los que se han tratado con un inmunodepresor sistémico y en donde el inmunodepresor no ha tenido un efecto terapéutico. En algunas realizaciones, el término y expresiones se refieren a un cumplimiento reducido del paciente y/o a toxicidad y efectos secundarios y/o ineficacia del inmunodepresor administrado para reducir, mejorar o disminuir los síntomas de la DA. En algunas realizaciones, el término se refiere a pacientes que padecen DA de moderada a grave o DA grave que son insensibles al tratamiento con un inmunodepresor sistémico. En algunas realizaciones, el término se refiere a pacientes con DA que no está controlada a pesar del tratamiento con un inmunodepresor. En algunas realizaciones, los pacientes que son "resistentes, que no responden o que responden de manera inadecuada a un inmunodepresor sistémico" pueden no mostrar mejoría en uno o más parámetros asociados con la DA. En otra parte del presente documento se describen ejemplos de parámetros asociados a la DA. Por ejemplo, el tratamiento con un inmunodepresor sistémico puede no producir una disminución del prurito ni de la puntuación del índice de intensidad y extensión del eccema (EASI) ni de la puntuación del área de superficie corporal (SC). En algunas realizaciones, el término y expresiones se refieren a pacientes con DA grave a los que se les ha tratado con inmunodepresores sistémicos, pero desde entonces han recaído y/o muestran un aumento de exacerbaciones o brotes de DA. En determinadas realizaciones, el término y expresiones se refieren a pacientes con DA grave para quienes el tratamiento inmunodepresor no es aconsejable debido a los riesgos para la seguridad y la salud del paciente, junto con una eficacia subóptima. En algunas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica para su uso en el método para tratar la DA de moderada a grave o la DA grave en pacientes, en donde a los pacientes se les ha tratado anteriormente con un inmunodepresor sistémico durante ≥ 1 mes y no muestran una disminución en uno o más parámetros asociados a la DA. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede utilizarse en métodos para tratar a un paciente con DA crónica recurrente al que se le ha tratado con un inmunodepresor sistémico y tiene una puntuación de área de superficie corporal (SC) de $\geq 10\%$ o una puntuación de la evaluación global del investigador (EGI) ≥ 3 .

En determinadas realizaciones, la expresión "sujeto que lo necesita" incluye pacientes con DA grave cuya enfermedad no puede controlarse de manera adecuada con CET, que no están controlados de manera adecuada con inmunodepresores orales o son intolerantes a ellos, o cuando un médico considera que el tratamiento inmunodepresor no es actualmente aconsejable desde el punto de vista médico, de acuerdo con lo siguiente:

(A) Sin exposición previa a inmunodepresores (que no son actualmente candidatos para dicho tratamiento) debido a:

- Contraindicaciones médicas;
- Hipersensibilidad al principio activo inmunodepresor o a los excipientes;
- Uso de medicamentos simultáneos prohibidos con inmunodepresores; o
- Mayor susceptibilidad al daño renal inducido por inmunodepresores, mayor riesgo de infecciones graves, etc.

(B) Expuestos previamente a inmunodepresores y para quienes no se debe continuar o reiniciar el inmunodepresor debido a:

- Intolerancia previa y/o toxicidad inaceptable
- Respuesta inadecuada: definida como un brote de DA al reducir el inmunodepresor después de un máximo de 6 semanas de dosis elevada (5 mg/kg/día) a una dosis de mantenimiento (de 2 a 3 mg/kg/día) o un brote

después de un mínimo de 3 meses con dosis de mantenimiento. El brote se define como un aumento de los signos y/o síntomas que conducen a un aumento del tratamiento, lo que puede ser un aumento en la dosis de inmunodepresores, un cambio a una clase de CET de mayor potencia o el inicio de otro fármaco inmunodepresor oral; o

- 5 • Requisito de inmunodepresores en dosis o duración superiores a las especificadas en la información de prescripción.

En determinadas realizaciones, la expresión "sujeto que lo necesita" incluye pacientes con DA de moderada a grave o grave que son candidatos para tratamiento sistémico. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "tratamiento sistémico" se refiere a productos terapéuticos administrados de manera sistémica (por ejemplo, corticoesteroides administrados por vía oral) y otros agentes inmunodepresores o inmunomoduladores. En el contexto de la presente invención, la expresión "inmunodepresor sistémico" incluye, pero sin limitación, ciclosporina A, metotrexato, micofenolato de mofetilo, azatioprina, corticoesteroides sistémicos u orales e interferón gamma. En determinadas realizaciones, la expresión también incluye inmunobiológicos, tales como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF α tal como infliximab), inhibidores de CD11a (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD11a tal como efalizumab), los inhibidores de IgE (por ejemplo, omalizumab), inhibidores de CD20 (por ejemplo, rituximab). El tratamiento sistémico, incluidos los inmunodepresores sistémicos, se puede utilizar para el tratamiento a corto plazo de los brotes o como medida temporal para controlar la enfermedad, pero su uso está limitado por efectos secundarios importantes, por ejemplo, retraso del crecimiento en niños, síndrome de Cushing, hipertensión, intolerancia a la glucosa, miopatía, osteonecrosis, glaucoma y cataratas. El uso de inmunodepresores sistémicos también conlleva el riesgo de fenómeno de rebote, en donde los síntomas de la enfermedad pueden empeorar significativamente tras la interrupción del tratamiento. En determinadas realizaciones, las expresiones "tratamiento sistémico", "producto terapéutico sistémico" e "inmunodepresor sistémico" se han utilizado indistintamente a lo largo de esta divulgación.

En determinadas realizaciones, la expresión "sujeto que lo necesita" incluye pacientes con DA de moderada a grave o grave a quienes se les ha administrado uno o más CET durante más de 6 meses, más de 1 año, más de 2 años, más de aproximadamente 5 años, más de aproximadamente 7 años o más de aproximadamente 10 años, además de tratamiento periódico con un inmunodepresor. En determinadas realizaciones, la expresión "sujeto que lo necesita" incluye pacientes con DA de moderada a grave o grave a los que se le ha tratado previamente con un producto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en ciclosporina A, un inhibidor de IgE, un inhibidor de TNF- α , un inhibidor de CD11a, un inhibidor de CD20, un inhibidor de IL-4R (por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-4R, tal como dupilumab), un antibiótico, un inmunodepresor sistémico, un corticoesteroide tópico, un corticoesteroide oral, un inhibidor de la calcineurina y fototerapia. Los pacientes pueden desear minimizar o evitar los efectos secundarios adversos del CET y/o inmunodepresor. La presente invención incluye la composición farmacéutica para su uso en el método para tratar la DA de moderada a grave o grave en un paciente, comprendiendo el método administrar el inhibidor de IL-4R de manera simultánea con un CET en donde la dosis se ajusta para minimizar o prevenir los efectos secundarios adversos del CET. En determinadas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica para su uso en métodos para reducir la dependencia de CET en un paciente con DA de moderada a grave o grave; comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de IL-4R de manera simultánea con un CET potente en donde la cantidad de CET utilizada por el paciente se reduce en aproximadamente un 50 % en comparación con un paciente al que no se le ha administrado el inhibidor de IL-4R. En determinadas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica para su uso en el método para reducir la dependencia de CET en un paciente con DA de moderada a grave o grave, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de IL-4R de manera simultánea con un CET potente en donde la cantidad de CET utilizada por el paciente se reduce en al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 % o al menos un 50 % en comparación con la cantidad utilizada por el paciente antes del tratamiento con el inhibidor de IL-4R. En determinadas realizaciones, la administración del inhibidor de IL-4R y un CET da como resultado una actividad aditiva o sinérgica en el tratamiento de la DA en comparación con la monoterapia.

El término "CET", como se utiliza en el presente documento, incluye corticoesteroides tópicos del grupo I, grupo II, grupo III y grupo IV. De acuerdo con el sistema de clasificación anatómica y terapéutica de la Organización Mundial de la Salud, los corticoesteroides se clasifican como débiles (grupo I), moderadamente potentes (grupo II) y potentes (grupo III) y muy potentes (grupo IV), en función de su actividad en comparación con la hidrocortisona. Los CET del grupo IV (muy potentes) son hasta 600 veces más potentes que la hidrocortisona e incluyen propionato de clobetasol y halcinonida. Los CET del grupo III (potentes) son de 50 a 100 veces más potentes que la hidrocortisona e incluyen, pero sin limitaciones, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, valerato de diflucortolona, hidrocortisona-17-butarato, furoato de mometasona y aceponato de metilprednisolona. Los CET del grupo II (moderadamente potentes) son de 2 a 25 veces más potentes que la hidrocortisona e incluyen, pero sin limitaciones, butirato de clobetasol y acetónido de triamcinolona. Los CET del grupo I (débiles) incluyen hidrocortisona.

A los pacientes con DA grave a menudo se les prescribe CET de potencia media o elevada para el tratamiento de la DA. Dicho tratamiento puede ser, por ejemplo, durante más de 2 meses, durante más de 3 meses, más de 4 meses, más de 5 meses o más de 6 meses. Se sabe en la materia anterior que el tratamiento con CET conduce a efectos secundarios adversos. En determinados aspectos, la presente invención incluye la composición farmacéutica para su uso en donde el método reduce el uso de CET o la dependencia de CET y/o reduce los efectos secundarios adversos

de los CET en un paciente con DA grave, comprendiendo el método administrar una o más dosis del inhibidor de IL-4R al paciente que lo necesita. En determinadas realizaciones, el inhibidor de IL-4R se administra en combinación con un CET de potencia media o elevada, en donde la cantidad de CET administrada se reduce gradualmente de manera que se trata la DA grave del paciente y/o uno o más parámetros asociados a la DA mejoran significativamente, así como se minimizan o previenen los efectos secundarios y la toxicidad debidos a los CET. En determinadas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica para su usar, en donde el método reduce o elimina el riesgo de rebote tras la reducción o interrupción del CET o inmunodepresor, comprendiendo el método seleccionar un paciente con DA grave que no está controlada con un tratamiento de base y administrar una o más dosis del inhibidor de IL-4R al paciente que lo necesita. En determinadas realizaciones adicionales, al paciente se le administra inicialmente una o más dosis del inhibidor de IL-4R en combinación con un tratamiento de base administrado de manera simultánea; seguido de una reducción gradual del tratamiento de base. En determinadas realizaciones, el tratamiento de base comprende un producto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en CET, inhibidores de calcineurina, un inmunodepresor sistémico y emolientes. En una realización, al paciente con DA grave se le ha tratado anteriormente con un inmunodepresor sistémico en donde el inmunodepresor sistémico es ciclosporina A. En determinadas realizaciones, la cantidad de tratamiento de base se reduce en al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 % o al menos un 50 % en comparación con un paciente al que no se le administra un inhibidor de IL-4R.

La presente invención incluye la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de IL-4R para su uso, en donde el método trata la DA grave mediante la mejora de uno o más parámetros asociados a la dermatitis atópica (DA) en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende seleccionar un paciente con DA grave, en donde el paciente es resistente, no responde de manera adecuada o es intolerante al tratamiento inmunodepresor sistémico, y la administración de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de IL-4R al sujeto. En una realización, la composición farmacéutica que comprende un inhibidor de IL-4R se administra en combinación con un CET potente.

Ejemplos de "parámetros asociados a DA" incluyen: (a) Evaluación global del investigador (EGI); (b) Afectación de la superficie corporal (SC) por dermatitis atópica; (c) índice de intensidad y extensión del eccema (EASI); (d) SCORAD; (e) escala de prurito 5-D; y (f) escala numérica (NRS) del prurito. Una "mejora en un parámetro asociado a la DA" significa una disminución desde el inicio de uno o más de EGI, SC, EASI, SCORAD, escala de prurito 5-D o NRS. Como se utiliza en el presente documento, el término "inicial", con respecto a un parámetro asociado a la DA, significa el valor numérico del parámetro asociado a la DA para un sujeto antes o en el momento de la administración de una composición farmacéutica de la presente invención.

Para determinar si un parámetro asociado a DA ha "mejorado", el parámetro se cuantifica al inicio y en uno o más puntos temporales después de la administración de la composición farmacéutica de la presente invención. Por ejemplo, un parámetro asociado a la DA puede medirse el día 1, día 2, día 3, día 4, día 5, día 6, día 7, día 8, día 9, día 10, día 11, día 12, día 14, día 15, día 22, día 25, día 29, día 36, día 43, día 50, día 57, día 64, día 71, día 85; o al final de la semana 1, semana 2, semana 3, semana 4, semana 5, semana 6, semana 7, semana 8, semana 9, semana 10, semana 11, semana 12, semana 13, semana 14, semana 15, semana 16, semana 17, semana 18, semana 19, semana 20, semana 21, semana 22, semana 23, semana 24, o más, después del tratamiento inicial con una composición farmacéutica de la presente invención. La diferencia entre el valor del parámetro en un momento particular después del inicio del tratamiento y el valor del parámetro al inicio se utiliza para establecer si ha habido una "mejora" (por ejemplo, una disminución) en el parámetro asociado a la DA. Los parámetros asociados a la DA se describen en la publicación de patente de EE. UU. n.º S20140072583. En el contexto de la presente invención, "un sujeto que lo necesita" puede incluir, por ejemplo, sujetos que, antes del tratamiento, presentan (o han presentado) uno o más parámetros asociados a la DA, tales como, por ejemplo, EGI elevadas, SC, EASI, SCORAD, escala de prurito 5D y/o puntuación NRS. Por ejemplo, los métodos pueden comprender administrar un inhibidor de IL-4R a pacientes con EGI ≥ 3 o ≥ 4 ; o SC de más del 10 %.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de IL-4R para su uso en el método de tratar la DA de moderada a grave o grave o reducir el prurito o mejorar un parámetro asociado a la DA, en donde los métodos comprenden: (1) seleccionar un paciente con DA de moderada a grave o grave en donde el paciente tiene un atributo seleccionado del grupo que consiste en: (a) el paciente tiene antecedentes documentados de respuesta inadecuada o intolerancia a la ciclosporina A (CsA); (b) el paciente tiene una NRS del prurito máxima inicial ≥ 4 ; (c) el paciente tiene una puntuación EGI inicial ≥ 3 ; (d) el paciente tiene una puntuación EGI inicial = 4; y (e) el paciente tiene una enfermedad o trastorno simultáneo seleccionado del grupo que consiste en asma, rinitis alérgica, alergia alimentaria, conjuntivitis alérgica, urticaria, alergia y alérgenos ambientales; y (2) administrar una o más dosis de la cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IL-4R al paciente que lo necesita. En determinadas realizaciones, la administración del inhibidor de IL-4R conduce a un efecto seleccionado del grupo que consiste en: (i) una disminución con respecto al valor inicial de más de un 70 % en el EASI; (ii) una disminución con respecto al valor inicial de aproximadamente un 75 % en el EASI en la semana 2 después de la administración de la primera dosis del inhibidor de IL-4R; (iii) una disminución con respecto al valor inicial de más de un 50 % en la NRS del prurito en la semana 16 después de la administración de la primera dosis del inhibidor de IL-4R; (iv) una mejora ≥ 4 puntos en la NRS del prurito máximo en la semana 2 después de la administración de la primera dosis del inhibidor de IL-4R; (v) una mejora de 2 puntos en la puntuación EGI en la semana 16 después de la administración de la primera dosis del inhibidor de IL-4R; (vi) una disminución con respecto al valor inicial en la EGI

para lograr una puntuación de la EGI de 0 o 1 en la semana 16 después de la administración de la primera dosis del inhibidor de IL-4R; (vii) una reducción en el número de brotes o exacerbaciones; y (viii) reducción de la incidencia de infecciones de la piel; y (ix) mejora de la calidad de vida según lo determinado por, por ejemplo, el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) o cualquier otro resultado informado por el paciente divulgado en el presente documento. En determinadas realizaciones, el inhibidor de IL-4R es un anticuerpo anti-IL-4R o un fragmento de unión a antígeno del mismo (tal como dupilumab). En determinadas realizaciones, el inhibidor de IL-4R se administra en combinación con un segundo producto terapéutico. En determinadas realizaciones, el segundo producto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en corticoesteroides tópicos e inhibidores de calcineurina tópicos. En determinadas realizaciones, cada dosis del inhibidor de IL-4R comprende de 50 a 600 mg y cada dosis se administra una semana o 2 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. En una realización, cada dosis del anticuerpo anti-IL-4R comprende 300 mg y en donde cada dosis se administra una vez a la semana o una vez cada 2 semanas. En determinadas realizaciones específicas, la una o más dosis comprenden una primera dosis que comprende 600 mg seguida de una o más dosis secundarias en donde cada dosis secundaria comprende 300 mg y en donde cada dosis secundaria se administra 1 semana o 2 semanas después de la dosis inmediatamente anterior.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada para su uso en el método para tratar la DA o para reducir el prurito o para mejorar un parámetro asociado a la DA en un paciente con DA de moderada a grave o grave en donde al paciente se le ha tratado previamente con un inhibidor de IL-4R (por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-4R tal como dupilumab). En determinadas realizaciones, al paciente se le ha tratado previamente hace más de 4 semanas, hace más de 8 semanas, hace más de 12 semanas o hace más de 20 semanas con dupilumab. En determinadas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada para su uso en el método, en donde el método es para tratar la DA de moderada a grave o grave en pacientes cuyo tratamiento previo con un inhibidor de IL-4R se ha interrumpido hace más de 4 semanas, hace más de 8 semanas o hace más de 12 semanas. Los métodos, de acuerdo con este aspecto, comprenden volver a tratar al paciente que lo necesita con un inhibidor de IL-4R en donde el retratamiento comprende administrar una o más dosis del inhibidor de IL-4R de modo que se trate la enfermedad del paciente o se mejore al menos un parámetro asociado a la DA. En determinadas realizaciones, el retratamiento del paciente conduce a una reducción de más del 70 % con respecto al valor inicial en la puntuación EASI y/o a una reducción de más del 50 % con respecto al valor inicial en la puntuación de la NRS del prurito tras la administración del inhibidor de IL-4R.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se proporciona para su uso en un método para tratar pacientes que muestran niveles elevados de uno o más biomarcadores asociados a la DA (por ejemplo, IgE). Los biomarcadores asociados a la DA se describen en la publicación de patente EE. UU. n.º US20140072583. Por ejemplo, el método puede comprender administrar un inhibidor de IL-4R a pacientes con niveles elevados de IgE o TARC o periostina. En el contexto de la presente invención, "un paciente que lo necesita" puede incluir, por ejemplo, sujetos que, antes del tratamiento, presentan (o han presentado) un nivel elevado de uno o más biomarcadores asociados a la DA, tal como, por ejemplo, IgE y/o TARC. En determinadas realizaciones, "un sujeto que lo necesita" puede incluir un subconjunto de población que es más susceptible a la DA o que puede mostrar un nivel elevado de un biomarcador asociado a la DA.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede utilizarse en un método para tratar la DA grave en niños que tienen ≤ 1 año de edad. Por ejemplo, los presentes métodos pueden utilizarse para tratar a lactantes que tengan menos de 1 mes, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses o menos de 12 meses. En otras realizaciones, los niños y/o adolescentes tienen ≤ 18 años de edad. Por ejemplo, los niños o adolescentes tratados pueden tener menos de 17 años, 16 años, 15 años, 14 años, 13 años, 12 años, 11 años, 10 años, 9 años, 8 años, 7 años, 6 años, 5 años, 4 años, 3 años o menos de 2 años de edad.

De acuerdo con determinados aspectos, la presente invención incluye la composición farmacéutica para su uso en un método para tratar la dermatitis atópica (DA) de moderada a grave o grave o mejorar un parámetro asociado a la DA, comprendiendo el método: (a) seleccionar un paciente con DA de moderada a grave o grave en donde el paciente tiene un atributo seleccionado del grupo que consiste en: (i) el paciente tiene una puntuación EGI inicial = 4; (ii) el paciente tiene una puntuación EGI inicial ≥ 3 ; (iii) el paciente tiene entre 6 y 18 años de edad; (iv) el paciente tiene una enfermedad que no se controla con el tratamiento tópico para la DA; (v) el paciente tiene antecedentes documentados de respuesta inadecuada al tratamiento tópico contra la DA o para quien el tratamiento tópico no es aconsejable debido a efectos secundarios adversos o riesgos de seguridad; (vi) al paciente se le ha tratado previamente con un medicamento o procedimiento seleccionado del grupo que consiste en un corticoesteroide tópico, un inhibidor de la calcineurina tópico, un antihistamínico, un emoliente, un tratamiento dermatológico, un glucocorticoide sistémico, un inmunosupresor sistémico no esteroideo, ciclosporina A, azatioprina, terapia con luz ultravioleta y fototerapia; y (vii) el paciente tiene una enfermedad o trastorno simultáneo seleccionado del grupo que consiste en alergia alimentaria, asma, alergia estacional, rinitis alérgica, alergia al polvo doméstico y conjuntivitis alérgica; y (b) administrar una o más dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IL-4R al paciente que lo necesita. En determinadas realizaciones, la administración del inhibidor de IL-4R conduce a un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: (i) una reducción de más del 30 % con respecto al valor inicial en la puntuación EASI en la semana 2 después de la administración de la primera dosis del inhibidor de IL-4R; (ii) una reducción de más del 50 % con respecto al valor inicial en la NRS del prurito; y (iii) una reducción con respecto al valor inicial en la puntuación de la EGI para lograr una puntuación de la EGI de 0 o 1 en la semana 12 después de la administración de la primera dosis

del inhibidor de IL-4R. En determinadas realizaciones, el inhibidor de IL-4R se administra en combinación con un segundo producto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un corticoesteroide tópico, un inhibidor de la calcineurina tópico, un antihistamínico, un emoliente, un producto terapéutico antibacteriano y un producto terapéutico para la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, un trastorno pulmonar y/o una reacción alérgica.

Inhibidores del receptor de interleucina 4

La composición farmacéutica proporcionada es para su uso en un método que comprende administrar a un sujeto que lo necesita la composición farmacéutica que comprende un inhibidor del receptor de interleucina 4 (IL-4R). El inhibidor de IL-4R empleado en la presente invención es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-4R, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de 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.

Como se utiliza en el presente documento, un "inhibidor de IL-4R" (también denominado en el presente documento "inhibidor de IL-4R", un "antagonista de IL-4R α ", un "bloqueador de IL-4R", un "bloqueador de IL-4R α ", etc.) es cualquier agente que se 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. La IL-4R α humana tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11. 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 inhibidores de IL-4R que se pueden utilizar en los métodos de la presente invención pueden actuar mediante el bloqueo de la señalización mediada por IL-4, la señalización mediada por IL-13 o la señalización mediada tanto por IL-4 como por IL-13. Por lo tanto, los inhibidores de IL-4R de la presente invención pueden evitar la interacción de IL-4 y/o IL-13 con un receptor de tipo 1 o tipo 2.

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

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

El inhibidor de IL-4R empleado es un anticuerpo anti-IL-4R α o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en particular el inhibidor de IL-4R es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une de manera específica a IL-4R, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de 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.

El término "anticuerpo", como se utiliza en el presente documento, incluye moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como multímeros de las mismas (por ejemplo, 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, del inglés *complementarity determining regions*), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco conservadas (FR, del inglés *framework regions*). 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 utiliza 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 utilizan en el presente documento, incluyen cualquier polipéptido o glucoproteína de origen natural, obtenible de manera enzimática, sintético o modificado por ingeniería genética que se une de manera específica a un antígeno para formar un complejo. Pueden obtenerse fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo, por ejemplo, de moléculas de anticuerpo completas, mediante cualquier técnica convencional adecuada tal como digestión proteolítica o técnicas recombinantes de ingeniería genética que implican la manipulación y expresión de ADN que codifica los dominios variables y, opcionalmente, los constantes, de un anticuerpo. Dicho ADN se conoce y/o se puede adquirir fácilmente de, por ejemplo, fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (incluidas, por ejemplo, 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.

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

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

Un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente a al menos un dominio constante. Las configuraciones ilustrativas, no limitantes, de dominios variables y constantes que se pueden encontrar 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, que incluye 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 (por ejemplo, 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 dominios variables y constantes enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios V_H o V_L monoméricos (por ejemplo, mediante un enlace (o enlaces) disulfuro).

El término "anticuerpo", como se utiliza en el presente documento, también incluye anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, 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 mediante técnicas habituales disponibles en la materia. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos que comprenden el uso de anticuerpos biespecíficos en donde una rama de una inmunoglobulina es específica para IL-4Rα o un fragmento del mismo, y la otra rama de la inmunoglobulina es específica para una segunda diana terapéutica o está conjugada con una fracción terapéutica. Los formatos biespecíficos ilustrativos que se pueden utilizar en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, por ejemplo, formatos biespecíficos basados en scFv o de diacuerpo, fusiones IgG-scFv, dominio variable doble (DVD)-Ig, cuádrima, botón en ojal, cadena ligera común (por ejemplo, cadena ligera común con botones en ojales, etc.), CrossMab, CrossFab, (SEED) cuerpo, cremallera de leucina, Duocuerpo, IgG1/IgG2, Fab de acción doble (DAF)-IgG y formatos biespecíficos de Mab² (véase, por ejemplo, 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, por ejemplo, en donde se utilizan aminoácidos no naturales con reactividad química ortogonal para generar conjugados de anticuerpo y oligonucleótido específicos de sitio que

después se autoensamblan en complejos multiméricos con composición, valencia y geometría definidas. (Véase, por ejemplo, Kazane *et al.*, J. Am. Chem. Soc. [Epub: 4 de diciembre de 2012]).

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

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

De acuerdo con determinadas realizaciones, los anticuerpos utilizados en la presente invención se unen de manera específica 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 de manera específica a" IL-4R α , como se utiliza en el contexto de la presente invención, incluye anticuerpos que se unen a IL-4R α o parte del mismo con una K_D inferior a aproximadamente 1000 nM, inferior a aproximadamente 500 nM, inferior a aproximadamente 300 nM, inferior a aproximadamente 200 nM, inferior a aproximadamente 100 nM, inferior a aproximadamente 90 nM, inferior a aproximadamente 80 nM, inferior a aproximadamente 70 nM, inferior a aproximadamente 60 nM, inferior a aproximadamente 50 nM, inferior a aproximadamente 40 nM, inferior a aproximadamente 30 nM, inferior a aproximadamente 20 nM, inferior a aproximadamente 10 nM, inferior a aproximadamente 5 nM, inferior a aproximadamente 1 nM, inferior a aproximadamente 0,5 nM, inferior a aproximadamente 0,25 nM, inferior a aproximadamente 0,1 nM o inferior a aproximadamente 0,05 nM, medida en un ensayo con resonancia de plasmón superficial. Un anticuerpo aislado que se une de manera específica a IL-4R α humana puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de IL-4R α de otras especies (no humanas).

De acuerdo con determinadas realizaciones ilustrativas de la presente invención, el inhibidor de IL-4R es un anticuerpo anti-IL-4R α , o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR), una región variable de cadena ligera (LCVR) y/o regiones determinantes de la complementariedad (CDR) que comprenden cualquiera de las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos anti-IL-4R como se establece en la publicación de patente de EE. UU. n.º 7.608.693. En determinadas realizaciones ilustrativas, el anticuerpo anti-IL-4R α o fragmento de unión a antígeno del mismo que se puede utilizar en el contexto de los métodos de la presente invención comprende las regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR) de una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y las regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR) de una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. En particular, el anticuerpo anti-IL-4R α o fragmento de unión a antígeno del mismo empleado por 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 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, los métodos de la presente invención comprenden el uso del anticuerpo anti-IL-4R que comprende las secuencias de aminoácidos de HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-

LCDR3 de SEQ ID NO: 3-4-5-6-7-8, o un bioequivalente del mismo. En determinadas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-4R comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-4R comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10. Un anticuerpo ilustrativo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 es el anticuerpo anti-IL-4R completamente humano denominado y conocido en la materia como "dupilumab". De acuerdo con determinadas realizaciones ilustrativas, el anticuerpo anti-IL-4R para su uso en la presente invención comprende el uso de dupilumab, o un bioequivalente del mismo. El término "bioequivalente", como se utiliza en el presente documento, se refiere a anticuerpos anti-IL-4R o a proteínas de unión a IL-4R o a fragmentos de los mismos que son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya velocidad y/o grado de absorción no muestran una diferencia significativa con los de dupilumab cuando se administran a la misma dosis molar en condiciones experimentales similares, bien en una sola dosis o en múltiples dosis. En el contexto de la invención, el término se refiere a proteínas de unión al antígeno que se unen a IL-4R, que no tienen diferencias clínicamente significativas con dupilumab en cuanto a su seguridad, pureza y/o potencia.

Otros anticuerpos anti-IL-4R α incluyen, por ejemplo, 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 MEDI 9314 o cualquiera de los anticuerpos anti-IL-4R α como se establecen en la patente de EE. UU. n.º 7.186.809, la patente de EE. UU. n.º 7.605.237, la patente de EE. UU. n.º 7.638.606, la patente de EE. UU. n.º 8.092.804, la patente de EE. UU. n.º 8.679.487 o la patente de EE. UU. n.º 8.877.189.

Los anticuerpos anti-IL-4R α utilizados en el contexto de los métodos de la presente invención pueden tener características de unión dependientes del pH. Por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-4R α para su uso en los métodos 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, por ejemplo, aproximadamente 6,0, 5,95, 5,9, 5,85, 5,8, 5,75, 5,7, 5,65, 5,6, 5,55, 5,5, 5,45, 5,4, 5,35, 5,3, 5,25, 5,2, 5,15, 5,1, 5,05, 5,0 o inferior. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "pH neutro" significa un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,4. La expresión "pH neutro" incluye valores de pH de aproximadamente 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35 y 7,4.

En determinados casos, "unión reducida a IL-4R α a pH ácido en comparación con pH neutro" se expresa en términos de una proporción del valor de K_D del anticuerpo que se une a IL-4R α a pH ácido con respecto al valor de K_D del anticuerpo que se une a IL-4R α a pH neutro (o viceversa). Por ejemplo, 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, por ejemplo, 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 (por ejemplo, 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 utiliza en el presente documento, la expresión "pH ácido" significa un pH de 6,0 o inferior.

50 Composiciones farmacéuticas

El inhibidor de IL-4R empleado por la presente invención está contenido en una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados que proporcionan una transferencia, administración, tolerancia y similares adecuados. 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 de anticuerpo administrada a un paciente de acuerdo con los métodos de la presente invención puede variar dependiendo 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 entre especies de dosificaciones usando métodos bien conocidos en la materia (por ejemplo, Mordenti *et al.*, 1991, *Pharmaceut. Res.* 8:1351). Dosis ilustrativas específicas de anticuerpos anti-IL4R y de pautas terapéuticas de administración que implican a los mismos que se pueden utilizar en el contexto de la presente invención se divulgan en otra parte del presente documento.

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

Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con una aguja y una jeringa convencionales. Asimismo, 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 la presente invención. Los 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, Copenhagen, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Alemania), por nombrar solo 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), la FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y la KWIKPEN™ (Eli Lilly), el autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), la PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), la EPIPEN (Dey, L.P.) y la pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park IL), por nombrar solo algunos.

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

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas farmacéuticas para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse por métodos conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, mediante disolución, suspensión o emulsión del anticuerpo o su sal descrita anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio oleoso utilizado de manera convencional para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones existen, por ejemplo, solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que pueden utilizarse junto con un agente de solubilización adecuado, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol y polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleoso se emplean, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que pueden utilizarse junto con un agente de solubilización, 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 formas farmacéuticas en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc.

Se divulgan composiciones farmacéuticas ilustrativas que comprenden un anticuerpo anti-IL-4R que se puede utilizar en el contexto de la presente invención en, por ejemplo, la patente de EE. UU. 8.945.559.

5 Pautas de administración

La presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada para su uso en métodos que comprenden administrar a un sujeto el inhibidor de IL-4R con una frecuencia de dosificación de aproximadamente cuatro veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco semanas, una vez cada seis semanas, una vez cada ocho semanas, una vez cada doce semanas o con menos frecuencia siempre que se logre una respuesta terapéutica. En determinadas realizaciones que implican la administración de un anticuerpo anti-IL-4R, se emplea una dosificación una vez a la semana en una cantidad de aproximadamente 25 mg, 50 mg, 150 mg, 200 mg o 300 mg. En determinadas realizaciones que implican la administración de un anticuerpo anti-IL-4R, se emplea una dosificación una vez cada 2 semanas en una cantidad de aproximadamente 25 mg, 50 mg, 150 mg, 200 mg o 300 mg.

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

Las expresiones "dosis inicial", "dosis secundarias", y "dosis terciarias", se refieren a la secuencia temporal de administración del inhibidor de IL-4R. 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 inhibidor de IL-4R, pero generalmente pueden diferir entre sí en términos de frecuencia de administración. En determinadas realizaciones, sin embargo, la cantidad de inhibidor de IL-4R contenida en las dosis inicial, secundaria y/o terciaria varían entre sí (por ejemplo, se ajustan al alza o a la baja según corresponda) durante el transcurso 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 1,5x, 2x, 2,5x, 3x, 3,5x, 4x o 5x la segunda cantidad del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En determinadas realizaciones, se administran uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) dosis al inicio 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, se puede administrar un inhibidor de IL-4R a un paciente que lo necesite en una dosis de carga de aproximadamente 300 mg o aproximadamente 600 mg seguida de una o más dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 400 mg. En una realización, la dosis inicial y la una o más dosis secundarias incluyen cada una de 10 mg a 600 mg del inhibidor de IL-4R, por ejemplo, de 100 mg a 400 mg del inhibidor de IL-4R, por ejemplo, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del inhibidor de IL-4R.

En una realización ilustrativa de la presente invención, cada dosis secundaria y/o terciaria se administra de 1 a 14 (por ejemplo, 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 utiliza en el presente documento, significa, en una secuencia de administraciones múltiples, la dosis de inhibidor de IL-4R que se administra a un paciente antes de la administración de la siguiente dosis en la secuencia sin dosis intermedias.

La composición farmacéutica para su uso en métodos de acuerdo con este aspecto de la invención puede comprender administrar a un paciente cualquier número de dosis secundarias y/o terciarias de un inhibidor de IL-4R. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, al paciente se le administra únicamente una sola dosis secundaria. En otras realizaciones, al paciente se le administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis secundarias. Del mismo modo, en determinadas realizaciones, al paciente se le administra únicamente una sola dosis terciaria. En otras realizaciones, al paciente se le administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis terciarias.

En realizaciones que implican múltiples dosis secundarias, cada dosis secundaria puede administrarse a la misma frecuencia que las otras dosis secundarias. Por ejemplo, cada dosis secundaria puede administrarse al paciente de 1 a 6 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. De manera similar, en realizaciones que implican múltiples dosis terciarias, cada dosis terciaria puede administrarse a la misma frecuencia que las otras dosis terciarias. Por ejemplo, cada dosis terciaria puede administrarse al paciente de 2 a 4 semanas después de la dosis inmediatamente

anterior. Como alternativa, la frecuencia a la que se administran las dosis secundarias y/o terciarias a un paciente puede variar durante el transcurso del tratamiento.

La composición farmacéutica puede utilizarse en un método de la presente invención, de acuerdo con determinadas realizaciones, que comprende administrar al sujeto un corticoesteroide tópico (CET) en combinación con el inhibidor de IL-4R que es un anticuerpo anti-IL-4R). Como se utiliza en el presente documento, la expresión "junto con" significa que el CET se administra antes, después o de manera simultánea con el inhibidor de IL-4R. La expresión "junto con" también incluye la administración secuencial o simultánea del inhibidor de IL-4R y el CET.

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

Posología

La cantidad de anticuerpo anti-IL-4R administrada a un sujeto es, en general, una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de inhibidor de IL-4R que produce uno o más de: (a) una mejora en uno o más parámetros asociados a la DA (como se menciona en otra parte del presente documento); y/o (b) una mejora detectable en uno o más síntomas o indicios de la dermatitis atópica. En el contexto de la invención, una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de inhibidor de IL-4R que produce uno o más de: (a) una disminución de al menos un 70 % con respecto al valor inicial en el EASI; (b) una reducción del prurito en al menos un 30 %; (c) una disminución con respecto al valor inicial de ≥ 2 puntos en la EGI; (d) una disminución con respecto al valor inicial de ≥ 4 puntos en la NRS; (e) una disminución en la colonización de la piel de *Staphylococcus aureus*; (f) una reducción en el nivel de un biomarcador asociado a la DA, tal como IgE o TARC; (g) una reducción en el uso de CET en al menos un 20 %; y/o (h) una reducción en el número de brotes o exacerbaciones de la DA.

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

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

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de proporcionar a los expertos familiarizados con 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 (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio, la temperatura está en grados centígrados y la presión es atmosférica o cercana a la atmosférica.

Ejemplo 1: Ensayo clínico del anticuerpo anti-IL-4R en pacientes adultos con dermatitis atópica (DA) grave que no están adecuadamente controlados con ciclosporina A o son intolerantes a ella, o cuando este tratamiento no es aconsejable desde el punto de vista médico

Se trata de un estudio de 32 semanas con doble ocultación, aleatorizado, controlado con placebo, con grupos en paralelo para confirmar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dupilumab administrado en adultos con DA grave para quienes la ciclosporina A (CSA) no ha demostrado una eficacia adecuada, tuvo efectos secundarios inaceptables o para quienes iniciar CSA no es aconsejable desde el punto de vista médico.

El dupilumab es un anticuerpo anti-IL-4R completamente humano que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; un par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR que comprende las SEQ ID NO: 1/2; y secuencias CDR de cadena pesada y ligera que comprenden las SEQ ID NO: 3 a 8.

El estudio comprende un período de selección de 2 semanas, un período de normalización con CET de potencia media de 2 semanas, un período de tratamiento de 16 semanas y un período de seguimiento de seguridad de 12 semanas. Este estudio se realiza para evaluar el tratamiento con dupilumab en estos pacientes, quienes también han demostrado previamente una respuesta inadecuada CET. Todos los pacientes reciben de manera simultánea CET de potencia media como terapia simultánea de fondo para reflejar el tratamiento convencional de esta población grave.

Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia de 2 pautas terapéuticas de dosis de dupilumab en comparación con un placebo, administradas con corticosteroides tópicos (CET) simultáneos, en pacientes adultos con DA grave que no están adecuadamente controlados con CSA oral, o son intolerantes a ella, o cuando este tratamiento no sea actualmente aconsejable desde el punto de vista médico.

El objetivo secundario del estudio es evaluar la seguridad y tolerabilidad de 2 pautas terapéuticas de dosis de dupilumab en comparación con un placebo, administradas con CET simultáneos, en pacientes adultos con DA grave que no están adecuadamente controlados con CSA oral, o son intolerantes a ella, o cuando este tratamiento no sea actualmente aconsejable desde el punto de vista médico.

Diseño del estudio

El estudio comprende un período de selección de 2 semanas, un período de normalización con CET de potencia media de 2 semanas, un período de tratamiento de 16 semanas y un período de seguimiento de seguridad de 12 semanas. Este estudio se realiza para evaluar el tratamiento con dupilumab en estos pacientes con DA grave que también han demostrado previamente una respuesta inadecuada a CET. Todos los pacientes reciben de manera simultánea CET de potencia media como terapia simultánea de fondo para reflejar el tratamiento convencional de esta población grave.

Después de dar su consentimiento informado, los pacientes son evaluados para determinar la elegibilidad del estudio en la visita de selección. Los pacientes se someten a pruebas de detección entre el día -28 y el día -15, antes de la aleatorización. Durante este período de selección de 2 semanas, el tratamiento con CET se permite a discreción del investigador.

A partir del día -14, todos los pacientes inician una pauta estandarizada de tratamiento con CET y continúan la pauta estandarizada de potencia media hasta el final del período de tratamiento (semana 16). Durante el período de seguimiento de 12 semanas, pueden continuar recibiendo CET a discreción del investigador, en caso de actividad de la DA intolerable.

También se necesita que los pacientes se apliquen cremas hidratantes al menos dos veces al día durante al menos los 7 días consecutivos inmediatamente antes de la aleatorización (situación inicial/día 1) y continuar al menos dos veces al día durante todo el estudio.

Los pacientes que continúan cumpliendo con los criterios de elegibilidad al inicio (día 1) se someten a evaluaciones y son aleatorizados en una proporción de 1:1:1 para recibir inyecciones subcutáneas (s.c.) de 300 mg de dupilumab una

vez a la semana (cs) o cada 2 semanas (c2s) (después de una dosis de carga s.c. de 600 mg el día 1), o placebo inyectable equivalente, incluido el placebo para la dosis de carga. Durante las semanas en las que no se administra dupilumab (en el régimen cada dos semanas), los pacientes reciben placebo inyectable. Para mantener la ocultación, todos los pacientes reciben una inyección (activa o placebo) cada semana desde el día 1 hasta la semana 16 (período de tratamiento).

Los pacientes se estratifican por: 1) Evaluación inicial de la gravedad de la enfermedad (Evaluación global del investigador [EGI] 3 frente a EGI 4) y 2) antecedentes documentados de no exposición previa a CSA y no ser actualmente candidato para tratamiento con CSA o exposición previa a CSA que no debe continuarse ni reiniciarse.

Se realiza un seguimiento de los pacientes durante 12 semanas adicionales por motivos de seguridad una vez finalizado el período de tratamiento.

Población del estudio

Pacientes adultos masculinos y femeninos con DA grave cuya enfermedad no se puede controlar de manera adecuada con CET, que no están controlados de manera adecuada con CSA oral o son intolerantes a ella, o cuando un médico considera que el tratamiento CSA no es actualmente aconsejable desde el punto de vista médico, de acuerdo con lo siguiente:

(A) Sin exposición previa a CSA (que actualmente no son candidatos para el tratamiento con CSA) debido a:

- Contraindicaciones médicas;
- Hipersensibilidad al principio activo o excipientes de la CSA;
- Uso de medicamentos simultáneos prohibidos con CSA; o
- Mayor susceptibilidad al daño renal inducido por CSA, mayor riesgo de infecciones graves, etc.

(B) Expuestos previamente a CSA y para quienes CSA no debe continuarse ni reiniciarse debido a:

- Intolerancia previa y/o toxicidad inaceptable
- Respuesta inadecuada: definida como un brote de DA al reducir la CSA después de un máximo de 6 semanas de dosis elevada (5 mg/kg/día) a una dosis de mantenimiento (de 2 a 3 mg/kg/día) o un brote después de un mínimo de 3 meses con dosis de mantenimiento. El brote se define como un aumento de los signos y/o síntomas que conducen a un aumento del tratamiento, lo que puede ser un aumento en la dosis de CSA, un cambio a una clase de CET de mayor potencia o el inicio de otro fármaco inmunodepresor oral; o
- Requisito de CSA en dosis o duración superiores a las especificadas en la información de prescripción.

Criterios de inclusión: Un paciente debe cumplir los siguientes criterios para ser elegible para su inclusión en el estudio:

(1) Hombre o mujer, de 18 años de edad o más con DA crónica grave (de acuerdo con los criterios de consenso de la Academia Estadounidense de Dermatología [Eichenfield *et al.*, 2014, J. Am. Acad. Dermatol. 70: 338-351]) para los que está indicado el tratamiento con CET potentes;

(2) Puntuación del índice de intensidad y extensión del eccema (EASI) ≥ 20 en las visitas de selección y la situación inicial (Leshem *et al.*, 2015, doi:10.1111/bjd.13662 [publicación electrónica antes de la impresión]). Se permite una única reevaluación de la puntuación EASI en las 48 horas posteriores a la evaluación inicial, si la puntuación EASI en la visita de selección inicial es 18 o 19;

(3) puntuación EGI ≥ 3 (en la escala EGI de 0 a 4) en las visitas de selección y la situación inicial;

(4) Superficie corporal (SC) de afectación de la DA ≥ 10 % en las visitas de selección y la situación inicial;

(5) Antecedentes documentados por un médico de:

(A) Sin exposición previa a CSA y actualmente no es candidato para el tratamiento con CSA debido a:

- contraindicaciones médicas (por ejemplo, hipertensión no controlada con medicación), o
- uso de medicamentos simultáneos prohibidos (por ejemplo, estatinas, digoxina, antibióticos macrólidos, barbitúricos, anticonvulsivo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, hierba de San Juan, etc.), o
- mayor susceptibilidad al daño renal inducido por CSA (creatinina elevada) y daño hepático (pruebas de función elevadas), o
- mayor riesgo de infecciones graves, o
- hipersensibilidad al principio activo o excipientes de CSA, o

(B) Expuesto previamente a CSA y el tratamiento con CSA no debe continuarse ni reiniciarse debido a:

- intolerancia y/o toxicidad inaceptable (por ejemplo, creatinina elevada, pruebas de función hepática

- elevadas, hipertensión no controlada, parestesia, cefalea, náuseas, hipertrichosis, etc.), o
- respuesta inadecuada a la CSA (definida como un brote de DA al reducir la CSA después de un máximo de 6 semanas de dosis elevada [5 mg/kg/día] a una dosis de mantenimiento [de 2 a 3 mg/kg/día] o un brote después de un mínimo de 3 meses con dosis de mantenimiento). El brote se define como un aumento de los signos y/o síntomas que conducen a un aumento del tratamiento, lo que puede ser un aumento de la dosis, un cambio a una clase de CET de mayor potencia o el inicio de otro fármaco inmunodepresor sistémico no esteroideo; o

- requerimiento de CSA en dosis >5 mg/kg/día, o duración mayor a la especificada en la información de prescripción (>1 año);

(6) Antecedentes recientes documentados (en los 6 meses anteriores a la visita de selección) de respuesta inadecuada al tratamiento con CET.

NOTA: La respuesta inadecuada se define como la imposibilidad de lograr y mantener la remisión o un estado de baja actividad de la enfermedad (comparable con EGI 0 = normal a 2 = leve) a pesar del tratamiento con una pauta diaria de CET de potencia media a elevada (\pm ITC según corresponda), aplicada durante al menos 28 días o durante la duración máxima recomendada por la información de prescripción del producto (por ejemplo, 14 días para CET superpotentes), lo que sea más corto;

(7) Haber aplicado una dosis estable de emoliente tópico (humectante) dos veces al día durante al menos 7 días consecutivos inmediatamente antes de la visita inicial;

(8) Dispuesto y capaz de cumplir con las visitas a la clínica y los procedimientos relacionados con el estudio;

(9) Proporcionar consentimiento informado firmado; y

(10) Capaz de comprender y completar cuestionarios relacionados con el estudio.

Criterios de exclusión: Un paciente que cumpla cualquiera de los siguientes criterios se le excluirá del estudio: (1) Participación en un estudio clínico previo con dupilumab; (2) Tratamiento con un fármaco en investigación en las 8 semanas o en las 5 semividas (si se conocen), el que sea más largo, antes de la selección; (3) Hipersensibilidad y/o intolerancia a los corticoesteroides o a cualquier otro ingrediente contenido en el producto CET utilizado en el estudio; (4) CSA sistémica, corticoesteroides sistémicos o fototerapia en las 4 semanas previas a la selección, e inhibidores de azatioprina (AZA), metotrexato (MTX), micofenolato de mofetilo (MMF) o Janus cinasa (JAK) en las 8 semanas previas a la selección; (5) Tratamiento con un ITC 1 semana antes de la visita de selección; (6) Tratamiento con productos biológicos de la siguiente manera: (a) Cualquier agente que agote las células, incluido, pero sin limitación, rituximab: en los 6 meses anteriores a la visita de selección, o hasta que el recuento de linfocitos vuelva a la normalidad, lo que sea más largo; (b) Otros productos biológicos: en las 5 semividas (si se conocen) o 16 semanas antes de la visita de selección, lo que sea más largo; (7) En la visita inicial, ≥ 30 % de la superficie lesional total ubicada en zonas de piel fina que no pueden tratarse de forma segura con CET de potencia media (por ejemplo, cara, cuello, áreas intertriginosas, áreas genitales, áreas de atrofia de la piel); (8) Inicio del tratamiento de la DA con cremas hidratantes recetadas o cremas hidratantes que contengan aditivos tales como ceramida, ácido hialurónico, urea o productos de degradación de filagrina durante el período de selección (los pacientes pueden continuar utilizando dosis estables de dichas cremas hidratantes si se inician antes de la visita de selección); (9) Uso regular (más de 2 visitas por semana) de una cabina/sala de bronceado en las 4 semanas anteriores a la visita de selección; (10) Uso planificado o anticipado de cualquier medicamento y procedimiento prohibidos durante el tratamiento del estudio; (11) Tratamiento con una vacuna viva (atenuada) en las 12 semanas anteriores a la visita de selección; (12) Infección crónica o aguda activa que necesite tratamiento con antibióticos sistémicos, antivíricos, antiparasitarios, antiprotozoarios o antifúngicos en las 2 semanas anteriores a la visita de selección, o infecciones superficiales de la piel 1 semana antes de la visita de selección. NOTA: Los pacientes pueden ser evaluados de nuevo no antes de 2 semanas después de que se resuelva la infección y con el permiso del monitor médico del patrocinador; (13) Antecedentes conocidos de inmunodepresión o sospecha de ella, incluidos antecedentes de infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, tuberculosis [TB], histoplasmosis, listeriosis, coccidioidomicosis, neumocistosis y aspergilosis) a pesar de la resolución de la infección; o infecciones inusualmente frecuentes, recurrentes o prolongadas, por criterio del investigador; (14) Presencia de 1 cualquiera de los siguientes criterios de TB: (a) Una prueba cutánea de tuberculina positiva en la visita de selección; (b) Una prueba QuantiFERON®-TB o T-Spot en sangre positiva en la visita de selección; o (c) Radiografía de tórax (vistas posterior-anterior y lateral) en el momento de la selección o en los 3 meses anteriores a la visita de selección (el informe radiológico debe estar disponible) con resultados coherentes con una infección de tuberculosis previa (incluidas, pero sin limitación, cicatrices apicales, fibrosis apical o granuloma calcificado múltiple). Esto no incluye los granulomas no caseificantes. NOTA: Cualquiera de estas 3 pruebas de tuberculosis se realizará en cada país de acuerdo con las directrices locales solo si lo requieren las autoridades reguladoras o los comités de ética; (15) Antecedentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o serología positiva para el VIH en el momento de la selección; (16) Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpo del núcleo de la hepatitis B (HBcAb) o anticuerpo de la hepatitis C (HCV Ab) positivos en la visita de selección; (17) Al inicio, presencia de cualquier afección enumerada como criterio para la interrupción del fármaco del estudio; (18) Presencia de características de la piel que puedan interferir con las evaluaciones del estudio; (19) Antecedentes de neoplasias malignas en los 5 años anteriores a la visita de selección, excepto carcinoma de cuello uterino localizado completamente tratado, carcinoma basocelular o epidermoide no metastásico de la piel completamente tratado y resuelto; (20) Infecciones endoparasitarias activas diagnosticadas; sospecha o alto riesgo de infección endoparasitaria, a menos que la evaluación clínica y (si es necesario) de laboratorio haya descartado una infección

- activa antes de la aleatorización; (21) Antecedentes de abuso de alcohol o drogas en los 2 años anteriores a la visita de selección; (22) Enfermedades simultáneas graves que, a juicio del investigador, afectarían negativamente la participación del paciente en el estudio. Los ejemplos incluyen, pero sin limitaciones, pacientes con esperanza de vida corta, pacientes con diabetes no controlada (hemoglobina A1c [HbA1c] $\geq 9\%$), pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardíaca en estadio III o IV de acuerdo con la clasificación de la New York Heart Association), afecciones renales graves (por ejemplo, pacientes en diálisis), afecciones hepatobiliares (por ejemplo, clase B o C de Child-Pugh), afecciones neurológicas (por ejemplo, enfermedades desmielinizantes), enfermedades autoinmunitarias importantes activas (por ejemplo, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, etc.), enfermedad neuroinflamatoria, otras enfermedades endocrinológicas, gastrointestinales, metabólicas, pulmonares o linfáticas graves. La justificación específica para los pacientes excluidos según este criterio se anotará en los documentos del estudio (notas del expediente, cuadernos de recogida de datos [CRD], etc.); (23) Cualquier otra afección médica o psicológica (incluidas anomalías de laboratorio relevantes en la selección) que, en opinión del investigador, pueda sugerir una enfermedad nueva y/o insuficientemente comprendida, pueda presentar un riesgo irrazonable para el paciente del estudio como resultado de su participación en este ensayo clínico, pueda hacer que la participación del paciente no sea fiable o pueda interferir con las evaluaciones del estudio. La justificación específica para los pacientes excluidos según este criterio se anotará en los documentos del estudio (notas del expediente, los CRD, etc.); (24) Procedimiento quirúrgico mayor planificado o previsto durante la participación del paciente en este estudio; (25) El paciente es miembro del equipo de investigación o su familia inmediata; (26) Mujeres embarazadas o en período de lactancia, o mujeres que planean quedarse embarazadas o amamantar durante el estudio; y (27) Mujeres que no están dispuestas a utilizar métodos anticonceptivos adecuados, si tiene potencial reproductivo y es sexualmente activa.

Tratamientos del estudio

- 25 **Fármaco de estudio:** Los pacientes reciben inyecciones s.c. de 300 mg de dupilumab cada semana (después de una dosis de carga de 600 mg el día 1) o inyecciones s.c. de 300 mg de dupilumab cada dos semanas (después de una dosis de carga de 600 mg el día 1) durante el período de tratamiento de 16 semanas. Durante las semanas en las que no se administra dupilumab (en el régimen cada dos semanas), los pacientes reciben placebo inyectable.
- 30 **Placebo:** Los pacientes reciben inyecciones semanales de placebo equivalente (después de una "dosis de carga" de placebo el día 1) durante el período de tratamiento de 16 semanas.

Tratamiento de fondo

- 35 **Corticoesteroides tópicos:** A partir del día -14, todos los pacientes deben someterse a tratamiento con CET utilizando una pauta terapéutica estandarizada de acuerdo con las siguientes directrices:

- Aplicar el CET de potencia media una vez al día en zonas con lesiones activas
- 40 ▪ Los CET de baja potencia deben utilizarse una vez al día en zonas de piel fina (cara, cuello, áreas intertriginosas y genitales, áreas de atrofia de la piel, etc.) o para zonas donde el tratamiento continuo con CET de potencia media se considera inseguro
- Vigilar al paciente para detectar signos de toxicidad local o sistémica por CET y suspender el tratamiento según sea necesario
- 45

- Se recomienda que los pacientes utilicen acetónido de triamcinolona al 0,1 % en crema o acetónido de fluocinolona al 0,025 % en pomada para potencia media, y crema de hidrocortisona al 1 % para potencia baja. Si los pacientes tienen problemas de tolerancia con alguno de estos esteroides o si no están disponibles comercialmente en algunos países, podrán sustituirse por productos de la misma potencia de la lista proporcionada en el manual de referencia del estudio. En las zonas tratadas con CET, las cremas hidratantes deben aplicarse una vez al día solo en el momento en que no se aplican los CET (es decir, no usar cremas hidratantes y CET en las mismas zonas al mismo tiempo durante el día). Por ejemplo, si los CET se aplican por la noche, las cremas hidratantes no deben utilizarse por la noche en zonas tratadas con los CET, pero se aplican en esas zonas por la mañana. En zonas no tratadas con los CET, se aplicarán cremas hidratantes dos veces al día: por la mañana y por la noche.
- 50
- 55

- El tipo, cantidad, frecuencia y potencia de los productos tópicos utilizados durante el estudio se registran en casa por los pacientes en un diario de medicación. Los pacientes devuelven los tubos de CET en cada visita a la clínica hasta la semana 16, y el personal del sitio pesa estos tubos para determinar la cantidad real de CET utilizada. Durante el período de seguimiento de seguridad de 12 semanas, ya no es necesario pesar los tubos.
- 60

- Durante el período de tratamiento del estudio controlado con placebo de 16 semanas, la frecuencia de dosificación de CET de potencia media se ajustará en función de los síntomas (puntuación EGI) cada 4 semanas según el siguiente algoritmo de reducción gradual especificado en el protocolo:
- 65

El día 29 (semana 4): * Si un paciente que recibe una dosis diaria (cd) alcanza una EGI de 0, se le cambiará a una

dosis cada dos días (c2d) hasta el día 57 (semana 8); * Si un paciente que recibe una dosis cd no alcanza una EGI de 0, permanecerá con una dosis cd hasta el día 57 (semana 8)

- 5 El día 57 (semana 8): * Si un paciente que recibe una dosis cd alcanza una EGI de 0, se le cambia a una dosis c2d hasta el día 85 (semana 12); * Si un paciente que recibe una dosis cd no alcanza una EGI de 0, permanece con una dosis cd hasta el día 85 (semana 12); * Si un paciente que recibe una dosis c2d sigue teniendo una EGI de 0, se le cambia a una dosis dos veces por semana hasta el día 85 (semana 12); * Si un paciente que recibe una dosis c2d no permanece en EGI 0, cambia a dosis cd hasta el día 85 (semana 12)
- 10 El día 85 (semana 12): * Si un paciente que recibe una dosis cd no alcanza una EGI de 0, permanece con una dosis cd hasta el día 113 (semana 16); * Si un paciente que recibe una dosis cd alcanza una EGI de 0, se le cambia a una dosis c2d hasta el día 113 (semana 16); * Si un paciente que recibe una dosis c2d sigue teniendo una EGI de 0, se le cambia a una dosis dos veces por semana hasta el día 113 (semana 16); * Si un paciente que recibe una dosis dos veces por semana sigue teniendo una EGI de 0, permanecerá con una dosis dos veces por semana hasta el día 113 (semana 16); * Si un paciente que recibe una dosis dos veces por semana no mantiene una EGI de 0, cambia a una dosis c2d hasta el día 113 (semana 16)

- 20 **Emolientes:** Todos los pacientes deben aplicarse cremas hidratantes (emolientes) al menos dos veces al día durante al menos los 7 días consecutivos inmediatamente antes de la aleatorización (situación inicial/día 1) y continuar durante todo el estudio (las 32 semanas). Sin embargo, para permitir una evaluación adecuada de la sequedad de la piel, no se deben aplicar cremas hidratantes en las zonas de piel no lesionadas designadas para dichas evaluaciones durante al menos 8 horas antes de cada visita a la clínica. Se permiten todo tipo de cremas hidratantes, pero los pacientes no pueden iniciar el tratamiento con cremas hidratantes recetadas o cremas hidratantes que contengan aditivos durante el período de selección o durante el estudio. Los pacientes pueden continuar utilizando dosis estables de cremas hidratantes recetadas o cremas hidratantes que contengan aditivos, si se inicia antes de la visita de selección.

Tratamiento de rescate

- 30 Si es médicamente necesario (es decir, para controlar los síntomas intolerables de la DA), se puede proporcionar tratamiento de rescate para la DA a los pacientes del estudio, empezando con CET de alta potencia y, si es necesario, aumentando progresivamente a medicamentos sistémicos para los pacientes que no respondan adecuadamente después de al menos 7 días de tratamiento tópico.

Criterios de valoración del estudio

- 35 El criterio de valoración principal del estudio es: la proporción de pacientes con índice de intensidad y extensión del eccema (EASI) 75 (mejoría ≥ 75 % con respecto al valor inicial) en la semana 16.

Los criterios de valoración secundarios son:

- 40 **Eficacia:** • Proporción de pacientes con EASI 75 (mejoría ≥ 75 % con respecto al valor inicial) en la semana 16 para pacientes con uso previo de CSA; • Proporción de pacientes con EGI de 0 o 1 (en una escala de 5 puntos) y una reducción desde el inicio de ≥ 2 puntos en la semana 16; • Cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 16 en la escala numérica (NRS) del prurito; • Proporción de pacientes con mejoría (reducción) en la NRS del prurito ≥ 3 en la semana 16; • Cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 16 en la puntuación EASI; • Cambio desde el inicio hasta la semana 16 en el porcentaje de superficie corporal (SC); • Cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 16 en la puntuación de dermatitis atópica (SCORAD); • Proporción de pacientes con SCORAD 50 (mejoría ≥ 50 % respecto al valor inicial) en la semana 16; • Cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 16 en la puntuación global de signos individuales (GISS) (eritema, infiltración/papulación, excoriaciones y liquenización); • Cambio desde el inicio hasta la semana 16 en el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI); • Cambio desde el inicio hasta la semana 16 en la medición del eccema orientada al paciente (POEM); • Cambio desde el inicio hasta la semana 16 en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (EADH); • Cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 2 en la NRS del prurito; • Dosis semanal media de CET hasta la semana 16

- 55 **Seguridad y tolerabilidad:** • Incidencia de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) de infecciones de la piel que requieren tratamiento sistémico desde el inicio hasta el período de tratamiento; • Incidencia de acontecimientos adversos graves surgidos durante el tratamiento (AAGST) desde el inicio hasta el período de tratamiento; • Incidencia de AAST que conducen a la interrupción del tratamiento desde el inicio hasta el período de tratamiento; • Incidencia general de AAST desde el inicio hasta el período de tratamiento

Procedimientos y evaluaciones

- 60 La seguridad general se evalúa mediante el seguimiento/evaluación de los AAST, las constantes vitales, las exploraciones físicas, los electrocardiogramas (ECG) y las pruebas de laboratorio de seguridad clínica.
- 65 Otras medidas incluyen evaluaciones farmacocinéticas (FC), la posible aparición de anticuerpos antifármaco (AAF) contra dupilumab y las pruebas de investigación.

Procedimientos de la eficacia

Durante el estudio se recopilan una variedad de parámetros para evaluar la eficacia/efectividad de dupilumab, incluidas mediciones de la gravedad de la DA, uso de tratamiento simultáneo para la DA y mediciones informadas por el paciente de los síntomas de la DA y la calidad de vida. La eficacia se evalúa mediante la NRS del prurito, la escala categórica de prurito, la POEM, la EADH, el DLQI, la calidad de vida europea en 5 dimensiones (EQ-5D), la evaluación global de la enfermedad por parte del paciente, la evaluación global del tratamiento por parte del paciente, el cuestionario de control del asma (ACQ-5), la prueba de resultados sino-nasal (SNOT-22), la evaluación de las bajas por enfermedad/días escolares perdidos, la EGI, el EASI, la SC de afectación de la DA, la GISS y la SCORAD.

La NRS del prurito, la escala categórica de prurito, la POEM, la EADH, el DLQI, la calidad de vida europea en 5 dimensiones (EQ-5D), la evaluación global de la enfermedad por parte del paciente, la evaluación global del tratamiento por parte del paciente, la EGI, el EASI, la SC de afectación de la DA, la GISS y la SCORAD se han descrito en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. 20140072583.

Cuestionario de control del asma de Juniper: La versión de 5 preguntas del ACQ de Juniper es un cuestionario validado para evaluar el control del asma. El cuestionario se administra únicamente al subconjunto de pacientes con antecedentes médicos de asma y que hablan con fluidez el idioma en el que se presenta el cuestionario (según la disponibilidad de traducciones validadas en los países participantes).

Prueba de resultado sino-nasal: El SNOT-22 es un cuestionario validado para evaluar el impacto de la rinosinusitis crónica en la calidad de vida. El cuestionario se administra únicamente al subconjunto de pacientes con afecciones inflamatorias crónicas de la mucosa nasal y/o de los senos paranasales (por ejemplo, rinitis/rinosinusitis crónica, pólipos nasales y rinitis alérgica) que hablen con fluidez el idioma en el que se presenta el cuestionario.

Evaluación de las bajas por enfermedad/días escolares perdidos: A los pacientes que están empleados o matriculados en la escuela se les pide que informen del número de bajas por enfermedad/días escolares perdidos desde la última evaluación del estudio.

Puntuación global de signos individuales: Componentes individuales de las lesiones de la DA (eritema, infiltración/papulación, excoriaciones y liquenización) se clasifican globalmente (es decir, cada uno evaluado para todo el cuerpo, no por región anatómica) en una escala de 4 puntos (de 0 = ninguno a 3 = grave) utilizando los criterios de clasificación de gravedad del EASI.

Pruebas exploratorias de biomarcadores

Los biomarcadores que se analizarán en este estudio son TARC e IgE total en suero. Se trata de evaluaciones exploratorias para mejorar la comprensión de los biomarcadores asociados a la DA y la respuesta al tratamiento con dupilumab. Las quimiocinas reguladas por el timo y por activación y la IgE total son marcadores de la actividad Th2 y son posteriores a la señalización de IL-4/13. Estos analitos se evalúan como medidas de la actividad Th2 y el efecto farmacodinámico del fármaco. Estos resultados también se pueden utilizar para modelar la actividad de dupilumab con los niveles del fármaco. Los niveles de quimiocinas reguladas por el timo y por activación también se han asociado estrechamente con la actividad y la gravedad de la DA, y se evaluarán como un marcador exploratorio de eficacia. Estos marcadores también pueden evaluarse por su valor potencial para predecir la respuesta al tratamiento.

Evaluación de seguridad

La seguridad se evalúa durante todo el estudio mediante el seguimiento de 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 y no deseado (incluido un resultado anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada al uso de un medicamento, 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.

Resultados

Se espera que al final del período de estudio, la administración de dupilumab tratará la DA, incluida la DA grave y/o

resistente, en pacientes con DA grave que no están adecuadamente controlados con ciclosporina A oral, o son intolerantes a ella, o cuando este tratamiento no sea actualmente aconsejable desde el punto de vista médico. Los pacientes tratados con dupilumab muestran una mejora significativa en al menos un parámetro asociado a la DA en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con dupilumab utilizan hasta un 50 % menos de CET que el placebo.

Las características demográficas y de la enfermedad iniciales fueron similares entre los grupos de tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1: Características demográficas y de enfermedad iniciales en todos los grupos de tratamiento

	Placebo + CET (N = 108)	300 mg de dupilumab c2s + CET (N = 107)	300 mg de dupilumab cs + CET (N = 110)
Edad, media \pm DT, años	38,9 (13,35)	37,5 (12,89)	38,7 (13,21)
Sexo masculino, n (%)	68 (63,0)	65 (60,7)	66 (60,0)
Duración de la DA (años), media (DT)	29,2 (14,72)	29,6 (15,61)	32,3 (14,00)
Puntuación del EASI, media \pm DT	32,9 \pm 10,80	33,3 \pm 9,93	33,1 \pm 11,02
Pacientes con EGI = 4 ^a , n (%)	52 (48,1)	50 (46,7)	52 (47,3 %)
NRS del prurito promedio semanal máximo, media \pm DT	6,4 \pm 2,23	6,6 \pm 2,10	6,2 \pm 2,01
SC, media \pm DT	55,0 \pm 20,51	56,1 \pm 17,83	56,0 \pm 19,26
Puntuación del SCORAD, media (DT)	67,0 (12,20)	68,6 (11,91)	66,0 (12,70)
Puntuación del POEM, media \pm DT	19,1 \pm 5,99	19,3 \pm 6,21	18,6 (6,97)
Puntuación del DLQI, media (DT)	13,2 (7,60)	14,5 (7,63)	13,8 (8,03)

En comparación con el placebo, ambas pautas de dosis de dupilumab (300 mg cs + CET; 300 mg c2s + CET) demostraron una eficacia sólida en múltiples resultados clínicos, lo que refleja mejoras en los signos objetivos de la DA, prurito, calidad de vida y salud mental. El criterio de valoración principal en la semana 16 se alcanzó para ambas pautas de dosis de dupilumab. En comparación con el placebo + CET, dupilumab c2s + CET mejoró significativamente la picazón informada por el paciente, el sueño, los síntomas de la piel, la calidad de vida (CdV) y el estado de salud medido mediante la escala numérica del prurito; la puntuación de la escala analógica visual de dermatitis atópica para la pérdida de sueño; la medición del eccema orientada al paciente; y el índice de calidad de vida en dermatología. En la tabla 2 se presentan los resultados de eficacia primarios y secundarios para los criterios de valoración en la jerarquía de criterios de valoración especificada en el SAP.

Tabla 2: Efecto de dupilumab en los parámetros clínicos en todos los grupos de tratamiento

Criterio de valoración	Pauta de la dosis	Placebo + CET	Dupilumab + CET
% pacientes con EASI-75	300 mg cs	29,6 %	59,1 %
	300 mg c2s		62,6 %
% de cambio en la puntuación de EASI desde el inicio hasta la semana 16	300 mg cs	-46,6	-78,2
	300 mg c2s		-79,8
% de cambio en el valor inicial en el promedio semanal de la NRS del prurito máximo diario	300 mg cs	-25,4	-51,7
	300 mg c2s		-53,9
% de cambio desde el inicio en SCORAD	300 mg cs	-29,5	-62,4
	300 mg c2s		-58,3
% de pacientes con reducción del promedio semanal de la NRS del prurito máximo diario ≥ 4 desde el inicio	300 mg cs	14,3 % (N = 91)	40,4 % (N = 94)
	300 mg c2s		45,7 % (N = 94)
Cambio desde el inicio en el % de SC	300 mg cs	-19,6	-37,5
	300 mg c2s		-39,2
% de pacientes con EGI de 0 o 1 y reducción desde el inicio de ≥ 2 puntos	300 mg cs	13,9 %	39,1 %
	300 mg c2s		40,2 %
Cambio desde el inicio en DLQI	300 mg cs	-4,5	-8,9
	300 mg c2s		-9,6
Cambio desde el inicio en POEM	300 mg cs	-4,3	-11,4
	300 mg c2s		-11,9
% de pacientes con EASI-75 para pacientes con uso previo de CSA	300 mg cs	26,4 % (N = 72)	56,5 % (N = 69)
	300 mg c2s		58,0 % (N = 69)

(continuación)

Criterio de valoración	Pauta de la dosis	Placebo + CET	Dupilumab + CET
Dosis semanal media de uso de CET durante el período de tratamiento	300 mg cs	25,1	17,5 (0,0003)
	300 mg c2s		15,0
Cambio desde el inicio en HADS	300 mg cs	-2,3	-5,2
	300 mg c2s		-6,1
El valor de <i>p</i> , si no se muestra, para los criterios de valoración de eficacia en las jerarquías de pruebas fue <0,0001			

El orden de los criterios de valoración siguió el orden de prueba de jerarquía preespecificado en el SAP. Todos los criterios de valoración secundarios, excepto los relacionados con los AA, fueron estadísticamente significativos al nivel de significancia del 5 %.

En la tabla 3 se resumen algunos de los resultados informados por los pacientes y las mejoras con respecto a los valores iniciales

Tabla 3: Efecto de dupilumab en resultados seleccionados informados por los pacientes

		Placebo + CET (N = 108)	300 mg de dupilumab c2s + CET (N = 107)		
Valor inicial					
VAS de SCORAD de pérdida de sueño, media ± DT		4,3 ± 3,29	4,6 ± 3,27		
Puntuación del POEM, media ± DT		19,1 ± 5,99	19,3 ± 6,21		
NRS del prurito					
Proporción de pacientes con una mejora de ≥4 puntos en la semana 16, n/N1 ^b (%)		13/91 (14,3)	43/94 (45,7)***		
Proporción de pacientes con una mejora de ≥3 puntos en la semana 16, n/N1 ^c (%)		19/98 (19,4)	56/99 (56,6)***		
VAS de SCORAD					
Cambio medio de LS desde el inicio hasta la semana 16 (± EE)					
Pérdida de sueño ^d		-0,7 (0,25)	-3,0 (0,25)***		
Cambio porcentual medio de LS desde el inicio hasta la semana 16 (± EE)					
Pérdida de sueño ^e		85,8 (34,3)	-61,2 (34,38)*		
Puntuación de POEM					
Cambio medio desde el inicio hasta la semana 16 (± EE)		-3,5 (0,65)	-11,7 (0,68)***		
Proporción de pacientes con una mejora de ≥4 puntos en la semana 16, n (%)			45 (41,7)		89 (83,2)***
Proporción de pacientes que informaron "ningún día" o "1-2 días", n (%)		Valor inicial	Semana 16	Valor inicial	Semana 16
La semana pasada me picó la piel		3 (2,8)	19 (17,6)	3 (2,8)	49 (45,8)***
La semana pasada se perturbó el sueño		47 (43,5)	59 (54,6)	41 (38,3)	89 (83,2)***
La semana pasada la piel sangraba		44 (40,7)	52 (48,1)	37 (34,6)	90 (84,1)***
La semana pasada estuvieron llorando/exudando		54 (50,0)	56 (51,9)	45 (42,1)	94 (87,9)***
La semana pasada la piel se agrietó		20 (18,5)	36 (33,3)	25 (23,4)	81 (75,7)***
La semana pasada la piel se descamó		15 (13,9)	28 (25,9)	17 (15,9)	70 (65,4)***
La semana pasada notó la piel seca o áspera		8 (7,4)	21 (19,4)	9 (8,4)	64 (59,8)***
Puntuación de DLQI					

(continuación)

	Placebo + CET (N = 108)	300 mg de dupilumab c2s + CET (N = 107)		
Proporción de pacientes con DLQI 0 o 1 en la semana 16, n (%)	12 (11,1)		32 (29,9)**	
Cambio medio desde el inicio hasta la semana 16 (\pm EE)	-3,1 (0,58)		-9,7 (0,64)***	
Proporción de pacientes con una mejora de ≥ 4 puntos en la semana 16, n (%)	42 (38,9)		85 (79,4)***	
Proporción de pacientes que informaron "ningún impacto" o "poco impacto", n (%)	Valor inicial	Semana 16	Valor inicial	Semana 16
Que pica, escuece, duele	24 (22,2)	46 (42,6)	17 (15,9)	89 (83,2)***
Que avergüenza, cohibe	53 (49,1)	68 (63,0)	51 (47,7)	93 (86,9)***
Interferencias en compras, hogar, patio	68 (63,0)	80 (74,1)	65 (60,7)	100 (93,5)***
Influencia de la ropa que utiliza	47 (43,5)	66 (61,1)	47 (43,9)	90 (84,1)***
Actividad social y de ocio afectada	60 (55,6)	69 (63,9)	56 (52,3)	98 (91,6)***
Dificultad en la práctica de cualquier deporte	69 (63,9)	72 (66,7)	60 (56,1)	97 (90,7)***
Impedimento/problema para trabajar o estudiar	62 (57,4)	77 (71,3)	59 (55,1)	98 (91,6)***
Problemas con la pareja, amigos, parientes	72 (66,7)	76 (70,4)	68 (63,6)	102 (95,3)***
Provocó alguna dificultad sexual	84 (77,8)	80 (74,1)	68 (63,6) [‡]	100 (93,5)***
Hasta qué punto es un problema el tratamiento	64 (59,3)	72 (66,7)	64 (59,8)	96 (89,7)***

[‡]P < 0,05; *P < 0,01; **P < 0,001; ***P ≤ 0,0001. ^aIndica enfermedad grave; ^bEl análisis se realizó para pacientes con NRS del prurito máximo inicial ≥ 4 . N1 representa el número de pacientes con una puntuación NRS inicial ≥ 4 ;
^cEl análisis se realizó para pacientes con NRS del prurito máximo inicial ≥ 3 . N1 representa el número de pacientes con una puntuación NRS inicial ≥ 3 ; ^dPlacebo + CET: n = 107, 300 mg de dupilumab c2s + CET: n = 106; ^ePlacebo + CET: n = 99, 300 mg de dupilumab c2s + CET: n = 98; ^fTérmino preferido por el MedDRA. SC, superficial corporal; DLQI, índice de calidad de vida en dermatología; EQ-5D, cuestionario EuroQol de cinco dimensiones; MedDRA, diccionario médico para actividades de registro farmacéutico; NRS, escala numérica; PGATE, evaluación global del efecto del tratamiento por parte del paciente; POEM, medición del eccema orientada al paciente; c2s, cada 2 semanas; SCORAD, puntuación de la dermatitis atópica; EE, error estándar; CET, corticosteroides tópicos.

Seguridad: El tratamiento con dupilumab más CET simultáneos fue bien tolerado y demostró un perfil de seguridad aceptable durante el período de tratamiento de 16 semanas. En la tabla 4 se resumen los AA seleccionados durante el período de tratamiento de 16 semanas.

Tabla 4: Listado seleccionado de AA

	Placebo + CET (N = 108)	300 mg de dupilumab c2s + CET (N = 107)
Número de pacientes con AAST, n (%)	75 (69,4)	77 (72,0)
Nasofaringitis ^f	18 (16,7)	22 (20,6)
Conjuntivitis alérgica ^f	7 (6,5)	16 (15,0)
Conjuntivitis ^f	3 (2,8)	12 (11,2)
Dolor de cabeza ^f	9 (8,3)	10 (9,3)
Dermatitis atópica ^f	16 (14,8)	8 (7,5)
Rinitis alérgica ^f	1 (0,9)	7 (6,5)

^fTérmino preferido por el MedDRA

No se produjeron muertes durante el estudio. El porcentaje de pacientes con un acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento (AAST) fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los acontecimientos adversos graves se distribuyeron uniformemente entre los grupos de tratamiento (2 acontecimientos en cada grupo). Hubo menos AAST graves en los grupos tratados con dupilumab combinado en comparación con el placebo. El tratamiento con dupilumab no aumentó la tasa de infecciones: los acontecimientos adversos en infecciones e infestaciones ocurrieron a tasas

comparables en todos los grupos de tratamiento. También hubo menos infecciones de la piel en los grupos tratados con dupilumab combinado en comparación con el placebo. Hubo una mayor incidencia de conjuntivitis en los grupos tratados con dupilumab, con más acontecimientos en el grupo de 300 mg c2s que en el grupo de 300 mg cs. Sólo un acontecimiento fue de intensidad grave y ningún paciente interrumpió el tratamiento por un AA de conjuntivitis. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron más comunes en los grupos de dupilumab, con una tasa más elevada en el grupo de 300 mg cada semana frente al grupo de 300 mg cada dos semanas; no hubo ISR graves.

Conclusión

En este estudio de 16 semanas de dupilumab + CET frente a placebo + CET, el criterio de valoración principal de eficacia de EASI-75 en la semana 16 se cumplió para ambas pautas de dosis de dupilumab. Las tasas de respuesta al EASI-75 en la semana 16 fueron del 29,6 % en el grupo de placebo + CET, 62,6 % y 59,1 % en dupilumab 300 mg cada dos semanas + CET y dupilumab 300 mg cada semana + CET, respectivamente. Todos los criterios de valoración secundarios clave y otros criterios de eficacia secundarios preespecificados se cumplieron hasta el criterio de valoración de incidencia de infección de la piel para el grupo de dupilumab 300 mg cada semana + CET.

Dupilumab con el uso simultáneo de CET fue en general bien tolerado y con un perfil de seguridad aceptable.

En pacientes con antecedentes de intolerancia o respuesta inadecuada a la CsA o para quienes el tratamiento con CsA no es aconsejable desde el punto de vista médico, dupilumab y CET simultáneos, en comparación con CET solos, mejora significativamente la picazón, el sueño, los síntomas de la piel y la calidad de vida indicados por el paciente, con un perfil de seguridad aceptable.

Ejemplo 2: Farmacocinética, seguridad y eficacia de dupilumab en una población pediátrica con DA de moderada a grave o grave: resultados de un ensayo clínico de fase 2a

Este ejemplo describe un estudio de fase 2a, multicéntrico, sin ocultación, de dosis ascendente, de cohorte secuencial (NCT02407756) que incluyó adolescentes (de 12 a 17 años de edad) con DA de moderada a grave y niños (de 6 a 11 años de edad) con DA grave, no controlada por medicamentos tópicos. Los pacientes recibieron una dosis única de 2 mg/kg o 4 mg/kg de dupilumab subcutáneo con un seguimiento de 8 semanas, seguido de 4 dosis semanales de 2 mg/kg o 4 mg/kg.

Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio fue caracterizar la seguridad y farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos con DA de moderada a grave (para adolescentes de ≥ 12 a < 18 años de edad) o DA grave (para niños de ≥ 6 a < 12 años de edad). El objetivo secundario del estudio fue explorar la inmunogenicidad y eficacia de dupilumab en pacientes pediátricos con DA de moderada a grave (para adolescentes ≥ 12 a < 18 años) o DA grave (para niños ≥ 6 a < 12 años de edad).

Diseño del estudio

Se llevó a cabo como un estudio de fase 2a, multicéntrico, sin ocultación, de dosis ascendente, de cohorte secuencial que investiga la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética (FC), la inmunogenicidad y la eficacia de dosis únicas y dosis repetidas de dupilumab administrado por vía subcutánea (s.c.) en pacientes pediátricos con DA de moderada a grave (para adolescentes de ≥ 12 a < 18 años de edad) o DA grave (para niños de ≥ 6 a < 12 años de edad) que no se controlaron de manera adecuada con tratamientos tópicos.

Se planificaron dos cohortes secuenciales de dosis ascendentes s.c.: cohorte de dosis 1 (2 mg/kg) y cohorte de dosis 2 (4 mg/kg) hasta una dosis máxima de 300 mg. En cada cohorte de dosis, se planeó inscribir aproximadamente de 36 a 40 pacientes en 2 subconjuntos de edad: subconjunto A (adolescentes ≥ 12 a < 18 años de edad) y subconjunto B (niños ≥ 6 a < 12 años de edad). La inscripción y la dosificación del estudio comenzaron con la cohorte 1A (2 mg/kg, subconjunto de edad adolescente) y siguieron en secuencia la cohorte 1B (2 mg/kg, niños de ≥ 6 a < 12 años de edad), la cohorte 2A (4 mg/kg, subconjunto de edad adolescente) y la cohorte 2B (4 mg/kg, subconjunto de niños de ≥ 6 a < 12 años de edad); se realizó una revisión de seguridad de los datos de las cohortes anteriores antes de pasar a la siguiente cohorte.

El estudio consistió en un período de selección (del día -35 al día -1), una visita inicial, la parte A (que incluye un tratamiento de dosis única seguido de un período de muestreo farmacocinético semidenso de 8 semanas) y la parte B (que incluye un período de tratamiento con dosis repetidas de 4 semanas [4 dosis semanales] seguido de un período de seguimiento de 8 semanas).

Los pacientes recibieron medicamentos simultáneos (excepto medicamentos prohibidos) según fuera necesario, mientras continuaban el tratamiento del estudio. Se documentó la frecuencia de uso y el tipo de tratamiento. Si era médicamente necesario, se proporcionaron tratamientos de rescate a los pacientes del estudio. Los tratamientos de rescate incluyeron un tratamiento tópico más intensivo (medicamentos y/o procedimientos) antes de escalar el rescate.

a medicamentos sistémicos, si era médicamente adecuado. Los pacientes que recibieron rescate con corticoesteroides sistémicos o fármacos inmunodepresores no esteroides sistémicos (por ejemplo, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, azatioprina, etc.) durante la parte A (el tratamiento de dosis única y el período de muestreo de FC semidenso de 8 semanas) debían suspender dicho tratamiento de rescate al menos 2 semanas antes del inicio de la parte B (es decir, antes del inicio de la administración de dosis repetidas del tratamiento del estudio); a los

Aumento progresivo de la dosis: La dosificación comenzó con la cohorte 1A. El paso a la siguiente cohorte (1B) se produjo una vez que los 8 pacientes iniciales inscritos en la cohorte 1A habían sido observados durante al menos 2 semanas, habían completado las evaluaciones de seguridad de la semana 2 (día 15) y se habían revisado los datos. La dosificación aumentó a la cohorte 2A una vez que los 20 pacientes iniciales inscritos en las cohortes 1A y/o 1B habían sido observados durante al menos 2 semanas, habían completado las evaluaciones de seguridad de la semana 2 (día 15) y se habían revisado los datos. El paso a la siguiente cohorte (2B) se produjo una vez que los 8 pacientes iniciales inscritos en la cohorte 2A habían sido observados durante al menos 2 semanas, habían completado las evaluaciones de seguridad de la semana 2 (día 15) y se habían revisado los datos.

Población del estudio

La población de estudio incluyó pacientes pediátricos con DA de moderada a grave (para adolescentes de ≥ 12 a < 18 años de edad en el momento del inicio) o DA grave (para niños de ≥ 6 a < 12 años de edad en el momento del inicio) que no se controlaban adecuadamente con medicamentos tópicos.

Criterios de inclusión: Un paciente tiene que cumplir los siguientes criterios para ser elegible para su inclusión en el estudio: (1) Hombre o mujer ≥ 6 a < 18 años de edad en el momento del inicio; (2) Diagnóstico de DA de acuerdo con los criterios de la Academia Estadounidense de Dermatología (Eichenfield *et al.*, 2014, J. Am. Acad. Dermatol. 70: 338-51) establecidos al menos 1 año antes de la selección; (3) Pacientes con antecedentes recientes documentados (en los 6 meses anteriores a la visita de selección) de respuesta inadecuada a un ciclo suficiente de tratamiento ambulatorio con medicamentos tópicos para la DA, o para quienes las terapias tópicas para la DA no eran aconsejables por otros motivos (por ejemplo, debido a los efectos secundarios o a los riesgos de seguridad). NOTA: A efectos de la presente divulgación, la respuesta inadecuada representó la imposibilidad de lograr y mantener la remisión o un estado de baja actividad de la enfermedad (comparable a la evaluación global del investigador [EGI] 0 = normal a 2 = leve) a pesar del tratamiento durante al menos 28 días con una pauta de CET de potencia media a alta (\pm ITC según corresponda). Los efectos secundarios o riesgos de seguridad que pueden superar los posibles beneficios del tratamiento incluyeron intolerancia al tratamiento, reacciones hipersensibles, atrofia cutánea significativa y efectos secundarios relacionados con la absorción sistémica. La documentación aceptable incluía notas del expediente contemporáneas que registraran CET con o sin prescripción de ITC y el resultado del tratamiento, o documentación del investigador basada en la comunicación con el médico tratante del paciente. Si la documentación era inadecuada, es posible que se haya vuelto a evaluar a los pacientes potenciales después de que se haya demostrado que no tuvieron éxito con los CET de potencia media a alta (\pm ITC) durante la duración prescrita del tratamiento indicada anteriormente. (4) EGI al inicio: a. EGI = 3 o 4 en adolescentes ≥ 12 a < 18 años de edad; b. EGI = 4 en niños ≥ 6 a < 12 años de edad; (5) Al menos un 10 % de la superficie corporal (SC) afectada por lesiones de DA al inicio del estudio. Nota: Este criterio de inclusión se modificó del criterio original para aclarar que la SC afectada por la DA debe basarse en la evaluación realizada al inicio. (6) Dispuesto y capaz de cumplir con las visitas a la clínica y los procedimientos relacionados con el estudio; (7) Con un progenitor/cuidador o tutor legal, capaz de comprender los requisitos del estudio (8) El progenitor o tutor legal debe haber proporcionado el consentimiento informado firmado. Los pacientes ≥ 7 años de edad (o mayores de una edad determinada por el IRB/IEC y de acuerdo con las regulaciones y requisitos locales) también deben haber dado su consentimiento informado para inscribirse en el estudio y deben haber firmado y fechado un FAI o el CI; y (9) El progenitor o tutor legal/paciente, según corresponda, debe haber sido capaz de comprender y completar los cuestionarios relacionados con el estudio.

Criterios de exclusión: Se excluyó del estudio a todo paciente que cumpliera alguno de los siguientes criterios: (1) Tratamiento con un fármaco en investigación en las 8 semanas o en las 5 semividas (si se conocen), lo que fuera más largo, antes de la visita inicial; (2) Los siguientes tratamientos en las 2 semanas anteriores a la visita inicial a. Corticoesteroides sistémicos b. Fármacos inmunodepresores/inmunomoduladores (por ejemplo, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, interferón-gamma, inhibidores de Janus cinasa, azatioprina o metotrexato) c. Fototerapia para la DA; (3) Tratamiento con productos biológicos de la siguiente manera: a. Cualquier agente que agote las células, incluido, pero sin limitación, rituximab en los 6 meses anteriores a la visita inicial o hasta que los linfocitos vuelvan a la normalidad, lo que fuera más largo b. Otros productos biológicos en las 5 semividas (si se conocen) o 4 meses antes de la visita inicial, lo que fuera más largo; (4) Uso planificado o anticipado de cualquier medicamento y procedimiento prohibidos durante el tratamiento del estudio; (5) Tratamiento con una vacuna viva (atenuada) en los 3 meses anteriores a la visita inicial; (6) Infección crónica o aguda activa que necesite tratamiento con antibióticos sistémicos, antivíricos, antiprotzoarios o antifúngicos en las 4 semanas anteriores a la visita inicial, o infecciones superficiales de la piel 1 semana antes de la visita inicial; (7) Inmunodeficiencia conocida o sospechada, incluidos antecedentes de infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, tuberculosis, histoplasmosis, listeriosis, coccidioidomicosis, neumocistosis y aspergilosis) a pesar de la resolución de la infección, o infecciones recurrentes

de frecuencia anormal o duración prolongada que sugieran un estado inmunitario comprometido; (8) Antecedentes conocidos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; (9) Infección activa por hepatitis B o C en el momento de la selección, o antecedentes de infección activa por hepatitis B o C, según lo informado en el momento de la selección; (10) Elevación persistente (confirmada mediante pruebas repetidas con ≥ 2 semanas de diferencia) de las transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT] y/o aspartato aminotransferasa [AST]) más de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) durante el período de selección; (11) Al inicio, presencia de cualquier afección enumerada como criterio para la interrupción del tratamiento del estudio; (12) Presencia de comorbilidades cutáneas que puedan haber interferido con las evaluaciones del estudio; (13) Antecedentes de neoplasias malignas en los 5 años anteriores a la visita inicial, excepto el carcinoma de cuello uterino localizado completamente tratado y el carcinoma basocelular o epidermoide no metastásico de la piel completamente tratado y resuelto; (14) Antecedentes de endoparasitosis clínica (es decir, infección por helmintos) en los 12 meses anteriores a la visita inicial, o riesgo elevado de infección por helmintos, tal como residencia dentro de las zonas endémicas de endoparasitosis o viaje reciente a las mismas (en los 12 meses anteriores a la visita inicial), cuando las circunstancias eran coherentes con la exposición al parásito (por ejemplo, estancia prolongada, zonas rurales o barrios marginales, falta de agua corriente, consumo de alimentos crudos, alimentos poco cocidos o potencialmente contaminados de otro modo, estrecho contacto con portadores y vectores, etc.), a menos que evaluaciones médicas posteriores (por ejemplo, examen de heces, análisis de sangre, etc.) descarten la posibilidad de infección/infestación por parásitos; (15) Antecedentes de abuso de alcohol o drogas en los 2 años anteriores a la visita de selección; (16) Enfermedades simultáneas graves que habrían afectado negativamente la participación del paciente en el estudio. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, pacientes con esperanza de vida corta, pacientes con diabetes no controlada (hemoglobina A1c $\geq 9\%$), pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardíaca en estadio III o IV de acuerdo con la clasificación de la New York Heart Association), afecciones renales graves (por ejemplo, pacientes en diálisis), afecciones hepatobiliares (por ejemplo, clase B o C de Child-Pugh), afecciones neurológicas (por ejemplo, enfermedades desmielinizantes), enfermedades autoinmunitarias importantes activas (por ejemplo, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, etc.) y otras enfermedades endocrinológicas, gastrointestinales, metabólicas, pulmonares o linfáticas graves; (17) Cualquier otra afección médica o psicológica, incluidas anomalías de laboratorio relevantes en la selección, que sugieran una enfermedad nueva y/o insuficientemente comprendida, que pueda haber presentado un riesgo irrazonable para el paciente del estudio como resultado de su participación en este ensayo clínico, que pueda haber hecho que la participación del paciente no sea fiable o que pueda haber interferido con las evaluaciones del estudio; (18) Procedimiento quirúrgico mayor planificado durante la participación del paciente en este estudio; (19) El paciente era miembro del equipo de investigación o su familia inmediata; y (20) mujeres que estaban embarazadas, en período de lactancia o que planeaban quedarse embarazadas o amamantar durante el estudio, o mujeres en edad fértil que no estaban dispuestas a utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la duración del estudio y durante 120 días después de la última dosis del fármaco del estudio.

Tratamientos del estudio

Se proporcionó el fármaco dupilumab estéril, 150 mg/ml, en un vehículo tamponado acuoso, pH 5,0. Se suministró en un frasco de 5 ml que contenía 2,5 ml (150 mg/ml) con un volumen extraíble de 2,0 ml o 300 mg de dupilumab. El investigador u otro personal calificado del estudio administró el fármaco del estudio por vía s.c. en las siguientes dosis y calendario de dosificación:

- Para la cohorte de dosis 1: 2 mg/kg el día 1 como dosis única en la parte A, después semanalmente desde el día 1 hasta la semana 3 en la parte B como dosis repetidas
- Para la cohorte de dosis 2: 4 mg/kg el día 1 como dosis única en la parte A, después semanalmente desde el día 1 hasta la semana 3 en la parte B como dosis repetidas

Los sitios de inyección subcutánea del fármaco del estudio debían alternarse entre los diferentes cuadrantes del abdomen (evitando las zonas del ombligo y la cintura), parte superior de los muslos y parte superior de los brazos para que no se inyecte el mismo sitio durante 2 semanas consecutivas. Para permitir una evaluación adecuada de las posibles reacciones en el lugar de la inyección, el fármaco del estudio debía administrarse únicamente en zonas de piel de apariencia normal.

Criterios de valoración primarios y secundarios

El objetivo principal fue caracterizar los perfiles farmacocinéticos de dupilumab en pacientes pediátricos con DA de ≥ 6 a < 18 años. Los criterios de valoración secundarios fueron:

- Incidencia de AAST
- Cambio porcentual desde el inicio en el índice de intensidad y extensión del eccema (EASI)
- Cambio porcentual desde el inicio en la puntuación de la dermatitis atópica (SCORAD)
- Cambio porcentual desde el inicio en la escala numérica (NRS) del prurito
- Porcentaje de pacientes con una puntuación EGI de 0 o 1
- Cambio desde el inicio en el % de SC afectada por la DA

Variables y procedimientos de estudio

La seguridad y tolerabilidad se evaluaron mediante signos vitales, exploraciones físicas, pruebas de laboratorio clínico y evaluaciones clínicas. Se pidió a los pacientes que controlaran todos los acontecimientos adversos (AA) experimentados desde el momento del consentimiento/asentimiento informado hasta su última visita del estudio. Se recogieron muestras de suero para analizar los niveles de dupilumab y los parámetros farmacocinéticos se calcularon con los datos de concentración de dupilumab. Se recogieron muestras de suero para analizar los AAF y análisis exploratorios. La eficacia se evaluó durante el estudio en visitas clínicas específicas utilizando la NRS del prurito, SCORAD y EASI que miden el alcance y la gravedad de la DA, y el EGI que clasifica la gravedad general de la DA.

Resultados

(A) Características iniciales de la enfermedad

Este estudio inscribió a pacientes adolescentes de ≥ 12 a < 18 años de edad con DA de moderada a grave (puntuación EGI inicial de 3 o 4) y niños de ≥ 6 a < 12 años de edad con DA grave (puntuación EGI inicial de 4; véanse los criterios de inclusión para cada grupo de edad). Por lo tanto, las características de la enfermedad al inicio del estudio diferían entre los dos grupos de edad.

Pacientes adolescentes de ≥ 12 a < 18 años de edad: La proporción de pacientes adolescentes diagnosticados con DA en los intervalos de edad específicos fue generalmente similar entre las cohortes de dosis, con la mayoría de los pacientes en cada cohorte de dosis diagnosticados antes de los 5 años (Tabla 1). La duración media de la DA también fue similar entre las cohortes de dosis. Como se esperaba, los pacientes de los subconjuntos de mayor edad en cada cohorte de dosis tuvieron una duración más prolongada de la DA que los pacientes más jóvenes. Los valores iniciales medios para todas las evaluaciones de la DA fueron coherentes con la DA de moderada a grave. Las diferencias en la puntuación EASI media al inicio del estudio, la puntuación NRS del prurito media, la puntuación SC media y SCORAD fueron menores y coherentes con la esperada en grupos no aleatorios (Tabla 5). En conjunto, las características iniciales de la enfermedad fueron comparables entre las 2 cohortes de dosis.

Tabla 5: Sumario de las características iniciales de la enfermedad en pacientes adolescentes de ≥ 12 a < 18 años de edad

	2 mg/kg s.c. (N = 20)	4 mg/kg s.c. (N = 20)	Total (N = 40)
Edad del diagnóstico de DA crónica:			
Antes de los 5 años de edad	16 (80 %)	18 (90 %)	34 (85 %)
Entre los 5 y 9 años de edad	3 (15 %)	2 (10 %)	5 (12,5 %)
Entre los 10 y 17 años de edad	1 (5 %)	0	1 (2,5 %)
Duración de la DA (años) media (DE)	11,8 (4,21)	12,5 (2,28)	12,2 (3,36)
Puntuación EASI media (DE)	34,8 (17,00)	28,6 (14,70)	31,7 (16,00)
Número n (%) de pacientes con puntuación EGI 3	8 (40 %)	11 (55 %)	19 (47,5 %)
Número n (%) de pacientes con puntuación EGI 4	12 (60 %)	9 (45 %)	21 (52,5 %)
NRS del prurito media (DE)	6,1 (2,47)	6,9 (2,21)	6,5 (2,34)
Número n (%) de pacientes con NRS del prurito ≥ 3	18 (90 %)	19 (95 %)	37 (92,5 %)
Número n (%) de pacientes con NRS del prurito ≥ 4	15 (75 %)	18 (90 %)	33 (82,5 %)
SC media (DE)	52,2 (24,78)	45,9 (25,34)	49 (24,94)
SCORAD media (DE)	68,0 (13,19)	63,0 (14,43)	65,5 (13,88)
SC, superficial corporal; EASI, índice de intensidad y extensión del eccema; EGI, evaluación global del investigador; NRS, escala numérica; SAF, conjunto de análisis de seguridad; s.c., subcutáneo; SCORAD, puntuación de la dermatitis atópica; DE, desviación estándar			

Pacientes de ≥ 6 a < 12 años de edad: La proporción de pacientes de ≥ 6 a < 12 años de edad diagnosticados con DA en los intervalos de edad específicos fue generalmente similar entre las cohortes de dosis, con la mayoría de los pacientes en cada cohorte de dosis diagnosticados antes de los 5 años (Tabla 2). La duración media de la DA también fue similar entre las cohortes de dosis. Como se esperaba, los pacientes de los subconjuntos de mayor edad en cada cohorte de dosis tuvieron una duración más prolongada de la DA que los pacientes más jóvenes. Los valores iniciales medios para todas las evaluaciones de la DA fueron coherentes con la DA grave/moderada. Las diferencias en la puntuación EASI media al inicio del estudio, la puntuación NRS del prurito media, la puntuación SC media y SCORAD fueron menores y coherentes con la esperada en grupos no aleatorios (Tabla 6). En conjunto, las características iniciales de la enfermedad fueron comparables entre las 2 cohortes de dosis.

Tabla 6: Sumario de las características iniciales de la enfermedad: niños ≥ 6 a <12 años de edad

	2 mg/kg s.c. (N = 18)	4 mg/kg s.c. (N = 19)	Total (N = 37)
Edad del diagnóstico de DA crónica			
Antes de los 5 años de edad	16 (88,9 %)	19 (100 %)	35 (94,6 %)
Entre los 5 y 9 años de edad	2 (11,1 %)	0	2 (5,4 %)
Duración de la DA (años) media (DE)	6,8 (2,46)	7,4 (2,24)	7,1 (2,33)
EASI media (DE)	32,9 (15,53)	38,8 (18,64)	35,9 (17,22)
Número n (%) de pacientes con puntuación EGI 3	1 (5,6 %)	0	1 (2,7 %)
Número n (%) de pacientes con puntuación EGI 4	17 (94,4 %)	19 (100 %)	36 (97,3 %)
NRS del prurito media (DE)	6,4 (2,23)	6,7 (2,35)	6,6 (2,27)
Número n (%) de pacientes con NRS del prurito ≥ 3	18 (100 %)	18 (94,7 %)	36 (97,3 %)
Número n (%) de pacientes con NRS del prurito ≥ 4	18 (100 %)	17 (89,5 %)	35 (94,6 %)
SC media (DE)	59,0 (22,49)	62,3 (30,34)	60,7 (26,49)
SCORAD media (DE)	66,4 (13,06)	72,7 (12,96)	69,7 (13,22)
SC, superficial corporal; EASI, índice de intensidad y extensión del eccema; EGI, evaluación global del investigador; NRS, escala numérica; SAF, conjunto de análisis de seguridad; s.c., subcutáneo; SCORAD, puntuación de la dermatitis atópica; DE, desviación estándar			

(B) Antecedentes médicos

- 5 Los antecedentes médicos se evaluaron mediante un cuestionario general y los antecedentes médicos de la enfermedad atópica específicos se recopilaban mediante un cuestionario dirigido que generó una historia atópica extensa.

Pacientes adolescentes de ≥ 12 a <18 años de edad: Todos los pacientes adolescentes (100 %) tuvieron al menos un hallazgo en los antecedentes médicos mediante el cuestionario general. Los TP del MedDRA no relacionados con la DA más comunes notificados en ≥ 30 % de los pacientes en general fueron alergia alimentaria (45,0 %), asma (45,0 %), alergia al polvo doméstico (35,0 %), alergia estacional (35,0 %), rinitis alérgica (35,0 %) y alergia a animales (30,0 %). Había antecedentes de conjuntivitis alérgica en 11 pacientes (27,5 %).

- 15 A partir del cuestionario específico de enfermedades atópicas, la proporción de pacientes con antecedentes familiares de afecciones atópicas/alérgicas fue similar entre las dos cohortes de dosis. La afección atópica/alérgica más común en los antecedentes familiares del de los pacientes fue la DA (37,5 % en general). La afección atópica/alérgica más común en los antecedentes familiares de los pacientes en la cohorte de dosis de 2 mg/kg fue la DA (50,0 %), mientras que en la cohorte de dosis de 4 mg/kg fueron otras alergias (30,0 %). La afección atópica/alérgica actual más común distinta de la DA fueron otras alergias (60,0 % en general; 55,0 % en la cohorte de dosis de 2 mg/kg y 65,0 % en la cohorte de dosis de 4 mg/kg). En conjunto, el 30,0 % de todos los pacientes indicó antecedentes actuales de conjuntivitis alérgica y el 37,5 % tenía antecedentes actuales de asma, ambos se informaron en proporciones más elevadas de pacientes en la cohorte de dosis de 4 mg/kg. El cinco por ciento de todos los pacientes tenía una afección atópica/alérgica actualmente resuelta. La afección atópica/alérgica más común resuelta actualmente fue el asma, que se informó con una frecuencia similar en ambas cohortes de dosis.

- 30 Pacientes de ≥ 6 a <12 años de edad: Todos los pacientes de ≥ 6 a <12 años de edad (100 %) tuvieron al menos un hallazgo en los antecedentes médicos mediante el cuestionario general. Los TP del MedDRA no relacionados con la DA más comunes notificados en ≥ 30 % de los pacientes en general fueron alergia alimentaria (67,6 %), rinitis alérgica (51,4 %), alergia al polvo doméstico (48,6 %), asma (43,2 %) y alergia estacional (35,1 %). Había antecedentes de conjuntivitis alérgica en 9 pacientes (24,3 %). En general, los antecedentes médicos fueron similares entre las cohortes de dosis. Las diferencias entre las cohortes de dosis incluyeron una mayor incidencia de alergia alimentaria (73,7 %, 61,1 %), alergia a la leche (15,8 %, 5,6 %) y conjuntivitis alérgica (31,6 %, 16,7 %) en la cohorte de dosis de 4 mg/kg que en la cohorte de dosis de 2 mg/kg, respectivamente. La incidencia de alergia a los animales (38,9 %, 5,3 %), alergia micótica (16,7 %, 5,3 %) y rinitis alérgica (61,1 %, 42,1 %) fue mayor en la cohorte de dosis de 2 mg/kg que en la cohorte de dosis de 4 mg/kg, respectivamente.

- 40 A partir del cuestionario específico de enfermedades atópicas, la proporción de pacientes con antecedentes familiares de afecciones atópicas/alérgicas fue mayor en la cohorte de dosis de 4 mg/kg que en la cohorte de dosis de 2 mg/kg. La afección atópica/alérgica más común en los antecedentes familiares del de los pacientes fue la DA (32,4 % en general). La afección atópica/alérgica más común en los antecedentes familiares de los pacientes en la cohorte de dosis de 2 mg/kg fue rinitis alérgica (33,3 %), mientras que en la cohorte de dosis de 4 mg/kg fue la DA (36,8 %). Las afecciones atópicas/alérgicas actuales más comunes distintas de la DA fueron otras alergias y alergia alimentaria (64,9 % en general cada una). La incidencia de alergia alimentaria actual fue mayor en la cohorte de dosis de 4 mg/kg (73,7 %) que en la cohorte de dosis de 2 mg/kg (55,6 %). En conjunto, el 21,6 % de todos los pacientes indicó

antecedentes actuales de conjuntivitis alérgica y el 43,2 % tenía antecedentes actuales de asma, ambos se informaron en proporciones más elevadas de pacientes en la cohorte de dosis de 4 mg/kg.

(C) Medicamentos/procedimientos previos

5 Los medicamentos/procedimientos previos se definieron como medicamentos tomados o procedimientos realizados antes de la primera administración del fármaco del estudio.

10 Pacientes adolescentes de ≥ 12 a < 18 años de edad: Todos los pacientes adolescentes recibieron al menos 1 medicación previa. Los medicamentos previos más utilizados (≥ 50 % de todos los pacientes) por clase terapéutica fueron preparados dermatológicos con corticoesteroides (97,5 %), antihistamínicos de uso sistémico (67,5 %) y otros preparados dermatológicos (67,5 %). El uso previo de medicación fue, en general, similar entre las 2 cohortes de dosis. Los preparados dermatológicos con corticoesteroides incluyeron potentes (Grupo III; 87,5 % de pacientes en total), débiles (Grupo I; 35,0 % de pacientes en total), moderadamente potentes (Grupo II; 27,5 % de pacientes en total) y muy potentes (Grupo IV; 12,5 %). Un total de 7 (17,5 %) pacientes adolescentes tenían antecedentes de uso de glucocorticoides sistémicos. Trece pacientes informaron del uso previo de un inmunodepresor sistémico no esteroideo, que incluía ciclosporina y azatioprina. Nueve (22,5 %) pacientes adolescentes informaron de al menos 1 procedimiento previo. Los procedimientos previos notificados con más frecuencia en > 1 paciente fueron la terapia con luz ultravioleta (UV) (7,5 % de los pacientes en general) y la fototerapia (5,0 % de los pacientes en general).

20 Pacientes de ≥ 6 a < 12 años de edad: Todos los pacientes de ≥ 6 a < 12 años de edad recibieron al menos 1 medicación previa. Los medicamentos previos más utilizados (≥ 50 % de todos los pacientes) por clase terapéutica fueron preparados dermatológicos con corticoesteroides (97,3 %), antihistamínicos de uso sistémico (91,9%), emolientes y protectores (70,3 %) y otros preparados dermatológicos (70,3 %). El uso previo de medicación fue, en general, similar entre las 2 cohortes de dosis. Los preparados dermatológicos con corticoesteroides incluyeron potentes (Grupo III; 83,8 % de pacientes en total), moderadamente potentes (Grupo II; 43,2 % de pacientes en total), débiles (Grupo I; 29,7 % de pacientes en total) y muy potentes (Grupo IV; 10,8 %). 11 (29,7 %) pacientes informaron del uso previo de glucocorticoides sistémicos. Diez pacientes informaron del uso previo de un inmunodepresor sistémico no esteroideo, que incluía ciclosporina y azatioprina. Siete (18,9 %) pacientes informaron de al menos 1 procedimiento previo. Los procedimientos previos informados por > 1 paciente en total incluyeron terapia con luz ultravioleta (10,8 % de los pacientes en total) y fototerapia (5,4 % de los pacientes en general).

(D) Medicamentos y procedimientos simultáneos

35 Pacientes adolescentes de ≥ 12 a < 18 años de edad: La mayoría de los pacientes adolescentes (97,5 %) recibieron al menos 1 medicación simultánea durante todo el estudio. Los medicamentos simultáneos utilizados con mayor frecuencia (≥ 25 % de los pacientes en general) por clase terapéutica durante todo el estudio fueron preparados dermatológicos con corticoesteroides (75,0 %), antihistamínicos de uso sistémico (67,5 %), emolientes y protectores (45,0 %), otros preparados dermatológicos (42,5 %) y medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias (27,5 %). En conjunto, el 77,5 % de los pacientes utilizaron tratamientos simultáneos para la DA durante el estudio, incluido el 85,0 % de los pacientes en la cohorte de dosis de 2 mg/kg y el 70,0 % de los pacientes en la cohorte de dosis de 4 mg/kg. El uso de cualquier CET fue mayor en la cohorte de dosis de 2 mg/kg que en la cohorte de dosis de 4 mg/kg. El CET más utilizado en ambas cohortes de dosis fue el CET potente (Grupo III). El uso de ITC también fue mayor en la cohorte de dosis de 2 mg/kg que en la cohorte de dosis de 4 mg/kg. Tacrolimus fue el ITC más utilizado en ambas cohortes de dosis. El número de pacientes adolescentes que utilizaron algún medicamento simultáneo para la DA fue mayor durante el período de la parte A (31 [77,5 %]) que durante el período de la parte B (11 [27,5 %]). El uso de CET e ITC en adolescentes fue mayor para ambas cohortes de dosis durante el período de la parte A en comparación con el período de la parte B. El uso de corticoesteroides sistémicos fue bajo y comparable entre la parte A y la parte B.

50 Pacientes de ≥ 6 a < 12 años de edad: La mayoría de los pacientes de ≥ 6 a < 12 años de edad (97,3 %) recibieron al menos 1 medicación simultánea durante todo el estudio. Los medicamentos simultáneos utilizados con mayor frecuencia (≥ 25 % de los pacientes en general) por clase terapéutica durante todo el estudio fueron antihistamínicos de uso sistémico (89,2 %), preparados dermatológicos con corticoesteroides (89,2%), emolientes y protectores (75,7 %), otros preparados dermatológicos (48,6 %), medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías aéreas (40,5 %), que pueden representar un solapamiento con el asma como comorbilidad, y antibacterianos de uso sistémico (27,0 %). En conjunto, el 91,9 % de los pacientes de ≥ 6 a < 12 años de edad utilizaron tratamientos simultáneos para la DA durante el estudio, incluido el 88,9 % de los pacientes en la cohorte de dosis de 2 mg/kg y el 94,7 % de los pacientes en la cohorte de dosis de 4 mg/kg. El uso de cualquier CET fue similar entre las cohortes de dosis, y el CET más comúnmente utilizado en ambas cohortes de dosis fue CET potente (Grupo III). El uso de ITC fue mayor en la cohorte de dosis de 2 mg/kg que en la cohorte de dosis de 4 mg/kg. Tacrolimus fue el ITC más utilizado en ambas cohortes de dosis. El número de pacientes de ≥ 6 a < 12 años de edad que necesitaron el uso de cualquier medicamento simultáneo para la DA fue mayor durante el período de la parte A (33 [89,2 %]) que durante el período de la parte B (10 [27 %]). El uso de CET e ITC también fue mayor durante el período de la parte A que durante el período de la parte B para ambas cohortes de dosis. No se necesitó el uso de inmunodepresores sistémicos ni durante la parte A ni la parte B en el grupo de edad de ≥ 6 a < 12 años.

(E) Eficacia

Se inscribieron 40 adolescentes/38 niños (índice de gravedad y extensión del eccema [EASI] medio \pm DE = $31,7 \pm 16,00/35,9 \pm 17,22$); 22,5 % adolescentes/16,2 % niños no respondieron a ≥ 1 tratamiento sistémico previo. El perfil farmacocinético de dupilumab fue similar al de los adultos (disposición del fármaco mediada por la diana). No se detectaron nuevas señales de seguridad en comparación con los adultos.

En el grupo de pacientes adolescentes, el dupilumab administrado como una dosis única de 2 mg/kg o 4 mg/kg indujo una reducción rápida y significativa de la actividad de la enfermedad en los pacientes en la semana 2 (reducción del 34 % y del 51 % en la puntuación EASI con respecto al valor inicial para las dosis de 2 mg/kg y 4 mg/kg respectivamente). Las dosis semanales repetidas de dupilumab condujeron a una mejora adicional en la gravedad de la enfermedad en los pacientes de ambas cohortes de dosis. En la semana 12, en las cohortes de adolescentes de 2 mg/4 mg, el EASI inicial mejoró significativamente en un 66,4 %/69,7 %, y la escala numérica (NRS) del prurito máximo en un 30,8 %/37,6 %; el 10 %/35 % logró una evaluación global del investigador (EGI) de 0 a 1.

El dupilumab administrado como una dosis única de 2 mg/kg o 4 mg/kg indujo una reducción rápida y significativa de la actividad de la enfermedad en los pacientes en la semana 2 (reducción del 37 % y del 33 % en la puntuación EASI con respecto al valor inicial para 2 mg/kg y 4 mg/kg, respectivamente). Las dosis semanales repetidas de dupilumab condujeron a una mejora adicional en la gravedad de la enfermedad en pacientes de ambas cohortes de dosis. En la semana 12 en niños de las cohortes de 2 mg/4 mg, el EASI inicial mejoró significativamente en un 76,2 %/63,4 % y la NRS del prurito máximo en un 41,6 %/39,6 %; el 16,7 %/21,1 % logró una EGI de 0 a 1.

En conjunto, ambas pautas de dosis estudiadas mostraron un beneficio clínico significativo en ambos grupos de edad pediátrica. Las dosis únicas de 2 mg/kg y 4 mg/kg de dupilumab condujeron a una reducción rápida de los signos y síntomas de la DA en ambos grupos de edad. Las dosis semanales repetidas proporcionaron una respuesta mejor y más sostenida que una dosis única en ambos grupos de edad. Esta respuesta clínica se observó en pacientes con actividad elevada de la enfermedad al inicio del estudio y en quienes no habían respondido todas las terapias disponibles aprobadas para su enfermedad.

Conclusiones

El dupilumab administrado en dosis únicas y repetidas semanales de 2 mg/kg y 4 mg/kg durante 4 semanas fue generalmente seguro y bien tolerado en ambos grupos de edad pediátrica incluidos en este estudio. En pacientes pediátricos con DA, el perfil farmacocinético de dupilumab fue coherente con el de los adultos; dupilumab proporcionó beneficios clínicos (incluida la mejora del picor) más rápidamente que las tasas observadas en ensayos clínicos en adultos con un perfil de seguridad similar.

Ejemplo 3: La interrupción del tratamiento no afectó la eficacia ni la seguridad a largo plazo de dupilumab: un ensayo de fase 3 sin ocultación

En la práctica clínica puede producirse una interrupción del tratamiento. El objetivo de este estudio es presentar el efecto de la interrupción del tratamiento en la seguridad y eficacia a largo plazo de dupilumab.

Este ejemplo presenta un análisis intermedio de un ensayo multicéntrico y sin ocultación en curso (NCT01949311) del tratamiento con dupilumab durante u máximo de 3 años. Se inscribieron adultos con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave después de participar en ensayos previos de dupilumab. Se evaluó la seguridad y eficacia en la semana [S] 52 para pacientes sin tratamiento previo con dupilumab (no expuestos previamente) y tratados nuevamente (brecha >13 semanas entre el estudio original y el sin ocultación).

De los 1.491 pacientes tratados, en este análisis se incluyeron 116 pacientes sin tratamiento previo y 290 tratados de nuevo (incluye pacientes que terminaron o se retiraron antes de la semana 52). Los pacientes sin tratamiento previo y los tratados de nuevo tuvieron 432,5 y 371,0 acontecimientos adversos/100 pacientes-año (AA/100PA), 11,7 y 5,4 AA graves/100PA, y un 2,6 % y un 2,8 % de interrupciones del tratamiento debido a AA, respectivamente; no hubo muertes. En la semana 52, el 49,1 %/50,7 % de los pacientes sin tratamiento previo/tratados de nuevo tenían una puntuación de evaluación global del investigador de 0 o 1, y el 73,3 %/80,7 % alcanzaron un EASI-75 (desde el inicio del estudio original); las puntuaciones máximas de la escala numérica del prurito en la semana 52 disminuyeron en un 64,9 % y un 60,6 % con respecto al valor inicial del estudio original para pacientes sin tratamiento previo y tratados de nuevo. En conjunto, la evaluación de la eficacia en todos los momentos anteriores a la S52 mostró resultados similares entre los grupos.

En conclusión, la interrupción del tratamiento con dupilumab durante más de 3 meses no tuvo ningún efecto en los criterios de valoración de seguridad o eficacia en adultos con DA de moderada a grave en comparación con pacientes sin tratamiento previo.

Ejemplo 4: Eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes adultos con dermatitis atópica candidatos a tratamiento sistémico con ciclosporina: análisis de subgrupos de un ensayo de un año

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que puede persistir durante décadas y necesita terapia sistémica durante períodos prolongados. La ciclosporina (CsA) proporciona un efecto inmunodepresor rápido y amplio, pero su uso a largo plazo es limitado debido a problemas de seguridad que incluyen hipertensión y función renal y hepática alterada. El dupilumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra el receptor alfa de interleucina (IL)-4, inhibe las citocinas de tipo 2 IL-4 e IL-13. La seguridad y eficacia a largo plazo de dupilumab se investigaron en un ensayo clínico de fase 3 (NCT02260986).

Este ejemplo describe un estudio de 1 año, con doble ocultación, aleatorizado, controlado con placebo, con grupos en paralelo en adultos con DA de moderada a grave y antecedentes de respuesta inadecuada a corticoesteroides tópicos (CET). Los pacientes se aleatorizaron 3:1:3 (dupilumab 300 mg semanales [cs], cada dos semanas [c2s], o placebo). Los pacientes recibieron de manera simultánea CET de potencia baja y/o media, que podría reducirse gradualmente y suspenderse según la respuesta clínica. Los inhibidores tópicos de la calcineurina podrían utilizarse en áreas consideradas desaconsejables para los CET.

Se comparó la eficacia y seguridad de dupilumab frente al placebo en dos subconjuntos de pacientes de la población: pacientes que tenían antecedentes documentados de respuesta inadecuada o intolerancia a la CsA, o que se habían considerado para la CsA, según la gravedad de la DA, pero no habían recibido tratamiento con CsA porque estaba contraindicado o era inapropiado (no elegible para CsA, n = 126) y el subconjunto restante elegible para CsA (n = 497).

Los pacientes no elegibles para CsA tenían, en promedio, enfermedad más grave que los pacientes elegibles para CsA, según lo evaluado por el índice de intensidad y extensión del eccema (EASI) (puntuación EASI inicial media \pm DE 36,9 \pm 13,09 frente a 31,5 \pm 12,66; p nominal <0,001 [análisis *a posteriori*]). En la semana 52 en ambos subconjuntos, el tratamiento con dupilumab aumentó la proporción de pacientes que lograron una mejora del 75 % en el EASI (no elegibles para CsA: 18,6 % con placebo, 52,4 %/50,0 % con dupilumab cada dos semanas/cada semana; elegibles para CsA: 22,4 % con placebo, 69,1 %/67,0 % con dupilumab cada dos semanas/cada semana). El tratamiento con dupilumab también aumentó la proporción de pacientes que lograron una mejora de ≥ 4 puntos en la escala numérica del prurito máximo en la semana 52 (no elegibles para CsA: 12,3 % con placebo, 42,9 %/35,6 % con dupilumab cada dos semanas/cada semana; elegibles para CsA: 13,0 % con placebo, 53,8 %/39,7 % con dupilumab cada dos semanas/cada semana). Los grupos de tratamiento tuvieron tasas similares de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) (no elegibles para CsA: 88,5 %, 91,7 %/88,5 %; elegibles para CsA: 88,3 %, 87,2 %/81,7 %).

En un análisis adicional, se comparó la eficacia y seguridad de dupilumab frente a placebo (PBO) a las 52 semanas en dos subconjuntos de pacientes (pt) de la población: pacientes que fueron tratados anteriormente con CsA pero respondieron de manera inadecuada o fueron intolerantes a la CsA (subconjunto A; n = 114) y el resto de la población de estudio (subconjunto B; n = 509). Los pacientes del subconjunto A tenían, en promedio, enfermedad más grave que los pacientes del subconjunto B, según lo evaluado por el índice de intensidad y extensión del eccema (EASI) (puntuación EASI inicial media \pm DE 37,0 \pm 12,70 frente a 31,6 \pm 12,77; p nominal <0,0001 [análisis *a posteriori*]). En la semana 52 en ambos subconjuntos, el tratamiento con dupilumab aumentó la proporción de pacientes que lograron una mejora del 75 % en el EASI; y la proporción de pacientes que lograron una mejora de ≥ 4 puntos en la escala numérica del prurito máximo (Tabla 7). Los grupos de tratamiento tuvieron tasas similares de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) (Subconjunto A: 88,9 %, 90,9 %/87,0 %; Subconjunto B: 83,5 %, 87,5 %/82,2 %).

Tabla 7: Comparación de la eficacia de dupilumab en pacientes expuestos a CsA (subconjunto A) y pacientes sin tratamiento previo con CsA (subconjunto B)

	Subconjunto A (n = 114) Respuesta inadecuada o intolerancia a la CsA			Subconjunto B (n = 509) Población de estudio restante		
	PBO \pm CET (N = 52)	Dupilumab 300 mg c2s \pm CET (N = 19)	Dupilumab 300 mg cs \pm CET (N = 43)	PBO \pm CET (N = 212)	Dupilumab 300 mg c2s \pm CET (N = 70)	Dupilumab 300 mg cs \pm CET (N = 227)
Pacientes que alcanzaron EASI-75, n (%)	10 (19,2)	10 (52,6)	21 (48,8)	47 (22,2)	48 (68,6)	152 (67,0)
Pacientes que lograron una mejora en la puntuación NRS del prurito máximo ≥ 4 puntos desde el inicio, n/N1 (%)†	6/51 (11,8)	9/19 (47,4)	16/42 (38,1)	26/198 (13,1)	35/67 (52,2)	81/207 (39,1)

(continuación)

	Subconjunto A (n = 114) Respuesta inadecuada o intolerancia a la CsA			Subconjunto B (n = 509) Población de estudio restante		
Pacientes con al menos un acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento, n/N (%)‡	48/54 (88,9)	20/22 (90,9)	40/46 (87,0)	218/261 (83,5)	77/88 (87,5)	221/269 (82,2)
† El análisis se realizó para pacientes con una NRS del prurito máximo inicial ≥ 4 . N1 representa el número de pacientes con una puntuación NRS inicial ≥ 4 . EASI-75, mejora del 75 % en EASI desde el inicio; NRS, escala numérica. ‡						
N representa el número de pacientes incluidos en el conjunto de análisis de seguridad						

Los AAST más comunes fueron infecciones de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, conjuntivitis, exacerbaciones de la DA y reacción en el lugar de la inyección.

En conclusión, el tratamiento a largo plazo con dupilumab mejoró significativamente los signos y síntomas de la DA independientemente de los antecedentes documentados de respuesta inadecuada o intolerancia a la CsA y a pesar de que estos pacientes tenían una actividad de la enfermedad significativamente mayor al inicio del estudio. De manera similar, dupilumab mejoró los signos y síntomas de la DA en pacientes elegibles para recibir CsA.

Ejemplo 5: Eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes adultos con dermatitis atópica candidatos a tratamiento con ciclosporina: análisis de subgrupos secundarios agrupados de dos ensayos aleatorios de fase 3

Introducción: Los pacientes (pt) con dermatitis atópica (DA) resistente al tratamiento tópico son candidatos para el tratamiento sistémico. La ciclosporina (CsA) está aprobada para esta indicación; sin embargo, su uso clínico está limitado principalmente debido a problemas de seguridad, incluida la hipertensión y la función renal y hepática alterada. El dupilumab, un anticuerpo monoclonal antirreceptor alfa de interleucina (IL)-4 totalmente humano, inhibe potently la señalización de IL-4 e IL-13. Se ha informado que dupilumab mejora los resultados de la DA y al mismo tiempo tiene un perfil de seguridad aceptable en 2 ensayos de fase 3 diseñados de manera idéntica en pacientes con DA de moderada a grave (NCT02277743 y NCT02277769).

Objetivo y métodos: Evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab frente a un placebo en dos subconjuntos de la población agrupada: pacientes que tenían antecedentes documentados de respuesta inadecuada o intolerancia a CsA, o que se habían considerado para la CsA, según la gravedad de la DA, pero no habían recibido tratamiento con CsA porque estaba contraindicado o era inapropiado (no elegible para CsA, n = 288) y el subconjunto restante elegible para CsA (n = 1091). Los pacientes (N = 1379) con DA de moderada a grave cuya enfermedad no se controló de manera adecuada con medicamentos tópicos o para quienes el tratamiento tópico no es aconsejable desde el punto de vista médico fueron aleatorizados para recibir inyecciones subcutáneas de placebo (PBO) o dupilumab 300 mg cada 2 semanas (c2s) o semanalmente (cs) durante 16 semanas.

Resultados: Los pacientes no elegibles para CsA tenían, en promedio, enfermedad más grave que los pacientes elegibles para CsA, según lo evaluado por el índice de intensidad y extensión del eccema (EASI; puntuación de EASI media inicial \pm DE 36,1 \pm 14,54 frente a 32,1 \pm 13,35; p nominal $<0,0001$). En ambos subconjuntos, el tratamiento con dupilumab aumentó la proporción de pacientes que alcanzaron una mejora del 75 % en el EASI; que lograron la evaluación global del investigador de 0 a 1; o que informaron de una mejora de ≥ 4 puntos en la escala numérica del prurito máximo (Tabla 8). Los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento más comunes en estos estudios fueron nasofaringitis, exacerbaciones de la DA y reacciones en el lugar de la inyección. En ambos subconjuntos, la conjuntivitis bacteriana (no elegible para CsA 1,1 %, 3,8 %/4,2 % PBO, dupilumab c2s/cs; elegibles para CsA 0,3 %, 0,6 %/1,1 %) y las tasas de conjuntivitis (no elegibles para CsA 2,3 %, 1,9 %/4,2 %; elegibles para CsA 0,3 %, 5 %/3,3 %) fueron numéricamente mayores en los grupos de dupilumab que en los grupos de PBO.

Tabla 8: Comparación de la eficacia de dupilumab en pacientes elegibles y no elegibles para CsA

	Subconjunto no elegible para CSA			Subconjunto elegible para CSA		
	PBO (N = 88)	Dupilumab 300 mg c2s (N = 104)	Dupilumab 300 mg cs (N = 96)	PBO (N = 372)	Dupilumab 300 mg c2s (N = 353)	Dupilumab 300 mg cs (N = 366)
Pacientes que logran EASI 75, n (%)	10 (11,4)	42 (40,4)	34 (35,4)	51 (13,7)	176 (49,9)	198 (54,1)

(continuación)

	Subconjunto no elegible para CSA			Subconjunto elegible para CSA		
	PBO (N = 88)	Dupilumab 300 mg c2s (N = 104)	Dupilumab 300 mg cs (N = 96)	PBO (N = 372)	Dupilumab 300 mg c2s (N = 353)	Dupilumab 300 mg cs (N = 366)
Pacientes que logran EGI 0-1, n (%)	6 (6,8)	32 (30,8)	27 (28,1)	37 (9,9)	137 (38,8)	143 (39,1)
Pacientes que logran una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito máximo, n/N1 (%)†	7/88 (8,0)	33/98 (33,7)	33/91 (36,3)	40/345 (11,6)	135/340 (39,7)	137/338 (40,5)
† El análisis se realizó para pacientes con una NRS del prurito máximo inicial ≥ 4 . N1 representa el número de pacientes con una puntuación NRS inicial ≥ 4 . EASI-75, mejora del 75 % en EASI desde el inicio; EGI, evaluación global del investigador; NRS, escala numérica.						

En un análisis adicional, se comparó la eficacia y seguridad de dupilumab frente a un placebo en dos subconjuntos de la población agrupada: pacientes que tenían antecedentes documentados de respuesta inadecuada o intolerancia a la CsA (subconjunto A; n = 255) y el resto de la población de estudio (subconjunto B; n = 1124). Los pacientes del subconjunto A tenían, en promedio, enfermedad más grave que los pacientes del subconjunto B, según lo evaluado por el índice de intensidad y extensión del eccema (EASI; puntuación de EASI media inicial \pm DE $37,2 \pm 14,69$ frente a $32,0 \pm 13,29$; p nominal $<0,0001$). En ambos subconjuntos, el tratamiento con dupilumab aumentó la proporción de pacientes que alcanzaron una mejora del 75 % en el EASI (Tabla 5); que lograron la evaluación global del investigador de 0 a 1 (Tabla 9); o que informaron de una mejora de ≥ 4 puntos en la escala numérica del prurito máximo (Tabla 9).

Tabla 9: Comparación de la eficacia de dupilumab en pacientes expuestos a CsA (subconjunto A) y pacientes sin tratamiento previo con CsA (subconjunto B)

	Subconjunto A Respuesta inadecuada o intolerancia a la CsA			Subconjunto B Población de estudio restante		
	PBO (N = 78)	Dupilumab 300 mg c2s (N = 94)	Dupilumab 300 mg cs (N = 83)	PBO (N = 382)	Dupilumab 300 mg c2s (N = 363)	Dupilumab 300 mg cs (N = 379)
Pacientes que logran EASI 75, n (%)	10 (12,8)	36 (38,3)	29 (34,9)	51 (13,4)	182 (50,1)	203 (53,6)
Pacientes que logran EGI 0-1, n (%)	6 (7,7)	28 (29,8)	23 (27,7)	37 (9,7)	141 (38,8)	147 (38,8)
Pacientes que logran una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito máximo, n/N1 (%)†	7/78 (9,0)	30/89 (33,7)	28/82 (34,1)	40/355 (11,3)	138/349 (39,5)	142/379 (40,9)
† El análisis se realizó para pacientes con una NRS del prurito máximo inicial ≥ 4 . N1 representa el número de pacientes con una puntuación NRS inicial ≥ 4 . EASI-75, mejora del 75 % en EASI desde el inicio; EGI, evaluación global del investigador; NRS, escala numérica.						

Conclusión: La monoterapia con dupilumab durante 16 semanas mejora significativamente los signos y síntomas de la DA en ambos pacientes que no son elegibles para el tratamiento con CsA (aunque estos pacientes tenían una actividad de la enfermedad significativamente mayor al inicio del estudio), así como en aquellos que eran elegibles para el tratamiento con CsA.

Ejemplo 6: Farmacocinética de dupilumab en estudios de fase 3 a largo plazo en pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave

En este ejemplo se presentan datos farmacocinéticos (FC) de dos estudios de fase 3 a largo plazo realizados para evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab en adultos con dermatitis atópica de moderada a grave.

Métodos: El ensayo clínico fue un ensayo de 52 semanas, aleatorio, multicéntrico, con doble ocultación, controlado con placebo de dupilumab subcutáneo con corticoesteroides tópicos (CET) simultáneos en 740 pacientes adultos

(NCT02260986) aleatorizados 3:1:3 a placebo, dupilumab 300 mg cada 2 semanas (c2s) y dupilumab 300 mg cada semana (cs); los pacientes asignados al azar a dupilumab recibieron una dosis de carga de 600 mg. Se está llevando a cabo un estudio de extensión sin ocultación de dupilumab 300 mg cs (NCT01949311) en pacientes que participaron en estudios anteriores y también se informan los resultados de 1076 pacientes tratados durante un máximo de 68 semanas. Este ejemplo describe concentraciones funcionales de dupilumab medidas en suero a partir de muestras de sangre en varios puntos temporales y analizadas mediante estadística descriptiva.

Resultados: En el estudio aleatorizado, las concentraciones funcionales medias de dupilumab en suero aumentaron desde la semana 2 hasta la semana 16, alcanzando 80 mg/l y 185 mg/l para los grupos de tratamiento cada 2 semanas y cada semana, respectivamente. Los resultados son coherentes con los datos publicados de pacientes que no recibieron CET, lo que sugiere que el uso simultáneo no afecta la farmacocinética de dupilumab. Las concentraciones en equilibrio se mantuvieron durante el resto del tratamiento. Las concentraciones en el grupo cs del ensayo de 52 semanas fueron similares en el estudio de extensión sin ocultación desde la semana 20 hasta la semana 68.

Conclusiones: Las concentraciones funcionales medias de dupilumab en suero fueron coherentes en ambos estudios, lo que sugiere que no hay cambios dependientes del tiempo en la FC durante el tratamiento a largo plazo.

Ejemplo 7: Farmacocinética de dupilumab en estudios confirmatorios de fase 3 en pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave

Este ejemplo describe datos farmacocinéticos (FC) de dos estudios de fase 3 realizados para evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia con dupilumab en adultos con dermatitis atópica de moderada a grave.

Métodos: Los estudios fueron estudios multicéntricos, aleatorizados, con doble ocultación, controlados con placebo de dupilumab administrado por vía subcutánea en 1379 pacientes adultos; cada uno tuvo una duración de 16 semanas (NCT02277743 y NCT02277769). Los pacientes se asignaron al azar 1:1:1 a placebo, dupilumab 300 mg cada semana (cs) y dupilumab 300 mg cada 2 semanas (c2s); los pacientes asignados al azar a dupilumab recibieron una dosis de carga de 600 mg. Se presentan las concentraciones funcionales de dupilumab medidas en suero a partir de muestras de sangre en varios momentos farmacocinéticos y analizadas mediante estadística descriptiva.

Resultados: Las concentraciones funcionales medias de dupilumab en suero aumentaron desde la semana 2 hasta la semana 16, alcanzando ~75 mg/l y 180 mg/l para los grupos de tratamiento con dupilumab 300 cada dos semanas y dupilumab 300 cada semana, respectivamente, con una relación (cs:c2s) de 2,4 en la semana 16. Los valores de C_{min} medios en la semana 12 indicaron que los valores de C_{min} de dupilumab estuvieron en equilibrio en las semanas 12 a 16 con ambas pautas de dosificación. Una dosis de carga de 600 mg permitió un rápido acercamiento al equilibrio con la dosis cada dos semanas, permitiendo alcanzar -80 % de la C_{min} de la semana 12 en la semana 4. Con la dosis cs, el -67 % de la C_{min} de la semana 12 se alcanzó en la semana 4.

Conclusiones: El perfil farmacocinético de dupilumab en los estudios de fase 3 fue coherente con los estudios clínicos de fase temprana y la proporción de C_{min} en la semana 16 fue casi proporcional a la dosis para las pautas de cada dos semanas y cada semana estudiadas.

Ejemplo 8: Efecto de dupilumab en la farmacocinética de los sustratos del citocromo P450 en pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave: Un ensayo de fase I sin ocultación

Este estudio evaluó el efecto de dupilumab en la farmacocinética de 5 sustratos específicos de la isoforma CYP, así como la seguridad y eficacia de dupilumab en un ensayo de fase 1 sin ocultación (NCT02647086).

Métodos: Los adultos con DA de moderada a grave recibieron un cóctel oral que consistía en midazolam, omeprazol, S-warfarina, cafeína y metoprolol (metabolizado por CYP3A, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2D6, respectivamente), en los días 1 y 36. Se administró dupilumab por vía subcutánea como una dosis de carga de 600 mg el día 8, seguido de una dosis semanal de 300 mg desde el día 15 hasta el día 50. Los parámetros de FC incluyeron relaciones de medias geométricas (CMG) del ABC_{ultima} (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el momento cero hasta el momento de la última concentración cuantificable) y C_{max} (concentración plasmática máxima observada) medidos el día 1 y el día 36, mientras que las evaluaciones de eficacia incluyeron cambios en las puntuaciones del índice de intensidad y extensión del eccema (EASI) (escala de 0 a 72).

Resultados: Se inscribieron en el estudio un total de 14 pacientes (puntuación EASI media inicial [DE] = 29,2 [14,2]), y 13 completaron el estudio. Los CMG e intervalos de confianza del 90 % para el ABC_{ultima} y C_{max} (Tabla 10) no indican ningún efecto significativo de dupilumab sobre la farmacocinética de midazolam, omeprazol, S-warfarina o cafeína. Basado en un ligero aumento en la exposición al metoprolol, el bloqueo de la señalización de IL-4/IL-13 por dupilumab puede tener un pequeño efecto numérico en la actividad de CYP2D6, considerado de poca o ninguna relevancia clínica. Un total de 3 pacientes tuvieron al menos un acontecimiento adverso (AA); hubo 1 AA grave que obligó a la interrupción del tratamiento (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). Las puntuaciones medias del EASI (DE) disminuyeron en un 59,3 % (37,6) y un 87,2 % (13,4) en los días 35 y 50, respectivamente.

Tabla 10: Relaciones de medias geométricas de la farmacocinética (día 36/día 1) para todos los analitos

Analito	Parámetro farmacocinético	Relación de medias geométricas	IC al 90 %
midazolam, n = 13	C _{máx}	1,13	0,93-1,36
	ABC _{última}	0,98	0,89-1,09
omeprazol, n = 13	C _{máx}	0,98	0,83-1,15
	ABC _{última}	1,00	0,88-1,12
warfarina, n = 13	C _{máx}	0,96	0,83-1,11
	ABC _{última}	0,90	0,83-0,98
cafeína, n = 12	C _{máx}	1,05	0,95-1,17
	ABC _{última}	1,12	0,87-1,45
metoprolol, n = 13	C _{máx}	1,22	1,05-1,41
	ABC _{última}	1,29	1,10-1,51
IC al 90 %, intervalo de confianza al 90 %; ABC _{última} , área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el momento cero hasta el momento de la última concentración cuantificable; C _{máx} , concentración plasmática máxima observada			

Conclusiones: Este estudio demostró que el bloqueo de la señalización de IL-4/IL-13 por dupilumab a través de IL-4Rα no tiene un efecto significativo en la actividad de CYP3A, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 o CYP2D6 en pacientes adultos con DA de moderada a grave. De acuerdo con estudios anteriores, dupilumab tuvo un perfil de seguridad aceptable y proporcionó un beneficio clínico sustancial a los pacientes con DA.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor del receptor de interleucina 4 (IL-4R) para su uso en un método para reducir el prurito o tratar la dermatitis atópica (DA) o mejorar al menos un parámetro asociado a la DA en un paciente que padece DA de moderada a grave que sea candidato a tratamiento sistémico, en donde el paciente tiene antecedentes de respuesta inadecuada o intolerancia a un inmunodepresor sistémico y/o en donde no es aconsejable el tratamiento con un inmunodepresor sistémico; y en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica que comprende el inhibidor de IL-4R, en donde el inhibidor de IL-4R es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une de manera específica a IL-4R, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de 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.
2. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde el paciente, antes o en el momento de la administración del inhibidor de IL-4R, tiene o está diagnosticado de una enfermedad o un trastorno seleccionado del grupo que consiste en alergia alimentaria, asma, alergia estacional, rinitis alérgica, alergia al polvo doméstico y conjuntivitis alérgica.
3. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 1 o 2, en donde el inmunodepresor sistémico se selecciona del grupo que consiste en ciclosporina A (CSA), metotrexato, micofenolato de mofetilo, azatioprina, corticosteroides sistémicos e interferón gamma, opcionalmente en donde el inmunodepresor sistémico es ciclosporina A (CSA).
4. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inmunodepresor sistémico es CSA, en donde:
 - (a) el paciente no ha tenido exposición previa a CSA y el tratamiento con CSA no es aconsejable debido a una condición seleccionada del grupo que consiste en contraindicaciones médicas, hipersensibilidad a CSA o excipientes, uso de una medicación simultánea prohibida con CSA, mayor susceptibilidad al daño renal inducido por CSA, mayor susceptibilidad al daño hepático inducido por CSA y mayor riesgo de infecciones graves; o
 - (b) el paciente estuvo expuesto previamente a CSA y el tratamiento con CSA no es aconsejable debido a una condición seleccionada del grupo que consiste en intolerancia, toxicidad inaceptable, respuesta inadecuada, necesidad de CSA en una dosis >5 mg/kg/día del peso corporal del paciente y necesidad de administración de CSA durante una duración >1 año.
5. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el paciente estuvo expuesto previamente al inmunodepresor sistémico y el inmunodepresor sistémico no debe continuarse ni reiniciarse debido a:
 - (a) intolerancia previa y/o toxicidad inaceptable; o
 - (b) respuesta inadecuada definida como un brote de DA al reducir el inmunodepresor después de un máximo de 6 semanas de dosis elevada (5 mg/kg/día) a una dosis de mantenimiento (de 2 a 3 mg/kg/día) o un brote después de un mínimo de 3 meses con dosis de mantenimiento; o
 - (c) necesidad del inmunodepresor en dosis o duración superiores a las especificadas en la información de prescripción del inmunodepresor sistémico.
6. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor de IL-4R se administra a una dosis de aproximadamente 50 a aproximadamente 600 mg, opcionalmente en donde el inhibidor de IL-4R se administra a una dosis de aproximadamente 300 mg.
7. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor de IL-4R se administra a una dosis inicial seguida de una o más dosis secundarias, en donde cada dosis secundaria se administra de 1 a 4 semanas después de la dosis inmediatamente anterior.
8. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 7, en donde:
 - (a) la dosis inicial comprende de aproximadamente 50 a aproximadamente 600 mg del inhibidor de IL-4R;
 - (b) cada dosis secundaria comprende de aproximadamente 25 a aproximadamente 400 mg del inhibidor de IL-4R;
 - (c) la dosis inicial comprende aproximadamente 600 mg del inhibidor de IL-4R y cada dosis secundaria comprende aproximadamente 300 mg del inhibidor de IL-4R; o
 - (d) cada dosis secundaria se administra una semana después de la dosis inmediatamente anterior o cada dosis secundaria se administra 2 semanas después de la dosis inmediatamente anterior.

9. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de IL-4R se administra a una dosis inicial seguida de una o más dosis secundarias, en donde la dosis inicial comprende 600 mg del inhibidor de IL-4R y cada dosis secundaria comprende 300 mg del inhibidor de IL-4R, en donde cada dosis secundaria se administra dos semanas después de la dosis inmediatamente anterior.
10. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor de IL-4R se administra por vía subcutánea.
11. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la administración del inhibidor de IL-4R da como resultado la mejora de un parámetro asociado a la DA seleccionado del grupo que consiste en:
- (a) una disminución con respecto al valor inicial en la puntuación del índice de intensidad y extensión del eccema (EASI) de al menos un 75 %;
 - (b) una disminución con respecto al valor inicial en la puntuación de la escala numérica (NRS) del prurito de al menos un 45 %;
 - (c) una disminución con respecto al valor inicial en la puntuación de dermatitis atópica (SCORAD) de al menos un 50 %;
 - (d) una disminución con respecto al valor inicial en la puntuación de la evaluación global del investigador (EGI) de ≥ 2 puntos; y
 - (e) una disminución con respecto al valor inicial en la puntuación de la NRS de ≥ 3 puntos.
12. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:
- (a) la administración del inhibidor de IL-4R da como resultado una mejora en al menos un resultado relacionado con el paciente seleccionado del grupo que consiste en la puntuación global de signos individuales (GISS), la medición del eccema orientada al paciente (POEM), la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (EADH) evaluada por el paciente y el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) informado por el paciente;
 - (b) la administración del inhibidor de IL-4R da como resultado una disminución en el número de brotes o exacerbaciones en el paciente.
13. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor de IL-4R se administra junto con un segundo producto terapéutico o tratamiento, en donde el segundo producto terapéutico o tratamiento se selecciona del grupo que consiste en corticoesteroides tópicos, inhibidores de la calcineurina y emolientes.
14. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 13, en donde:
- (a) el corticoesteroide tópico (CET) se selecciona del grupo que consiste en CET de potencia baja, CET de potencia media y CET de potencia elevada;
 - (b) la cantidad de CET administrada al paciente se reduce de manera gradual después de la administración de la primera dosis del inhibidor de IL-4R;
 - (c) la cantidad de CET administrada al paciente se reduce en al menos aproximadamente un 20 % 4 semanas después de la administración de la primera dosis del inhibidor de IL-4R; y/o
 - (d) la cantidad de CET administrada al paciente se reduce en aproximadamente un 50 % 4 semanas después de la administración de la primera dosis del inhibidor de IL-4R.
15. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde:
- (a) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo 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; o
 - (b) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.
16. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el inhibidor de IL-4R es dupilumab.
17. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde:

- (a) el inhibidor de IL-4R está contenido en una jeringa; o
 - (b) el inhibidor de IL-4R está contenido en un frasco; o
 - (c) el inhibidor de IL-4R está contenido en un autoinyector para administración subcutánea; o
 - (d) el inhibidor de IL-4R está contenido en un dispositivo inyector de pluma para administración subcutánea,
- 5 opcionalmente en donde el dispositivo inyector de pluma está precargado.