

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 945**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2009** **E 09725345 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013** **EP 2274009**

54 Título: **Métodos de tratamiento**

30 Prioridad:

28.03.2008 US 40363 P

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

07.02.2014

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102, US**

72 Inventor/es:

**HARGREAVE, FREDRICK E. y
VENTRESCA, GIAMPIETRO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 441 945 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 de tratamiento

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere en general a composiciones para uso en el tratamiento de afecciones mediadas por IL-5 y exceso de producción de eosinófilos, y más específicamente al tratamiento de la bronquitis eosinofílica con un anticuerpo anti-IL-5.

Antecedentes de la Invención

10 Los eosinófilos han sido implicados en la patogénesis de una gran diversidad de estados de enfermedad inflamatoria que incluyen trastornos alérgicos asociados con reacciones de hipersensibilidad en el tejido pulmonar (Butterfield et al., en: Immunopharmacology of Eosinophils, H. Smith y R. Cook, Eds., p.151-192, Academic Press, Londres (1993)). Un ejemplo notable es el asma, una enfermedad caracterizada por obstrucción reversible de las vías respiratorias que conduce a hipersensibilidad bronquial inespecífica. Ésta es dependiente a su vez de la generación de una reacción inflamatoria crónica al nivel de la mucosa bronquial y una infiltración característica por macrófagos, linfocitos y eosinófilos. Los eosinófilos parecen jugar un papel fundamental en la iniciación del deterioro mucosal típico de la enfermedad (Corrigan et al., Immunol. Today, 13:501-507 (1992)). Se han observado números crecientes de eosinófilos activados en la circulación, las secreciones bronquiales y el parénquima pulmonar de pacientes con asma crónica, y la gravedad de la enfermedad, como se mide por una diversidad de tests de la función pulmonar, está correlacionada con los números de eosinófilos en sangre (Griffen et al., J. Aller. Clin. Immunol., 67: 548-557 (1991)). Se han recuperado también números incrementados de eosinófilos, a menudo en el proceso de desgranulación, en fluidos de lavado broncoalveolar (BAL) de pacientes que sufren reacciones asmáticas tardías, y la reducción de los números de eosinófilos, usualmente como consecuencia de terapia con esteroides, está asociada con mejoras en los síntomas clínicos (Bousquet et al., N. Eng. J. Med., 323: 1033-1039 (1990)).

25 La interleuquina 5 (IL-5) es una glicoproteína homodímera producida predominantemente por linfocitos T CD4+ activados. En el hombre, IL-5 es en gran parte responsable del control del crecimiento y la diferenciación de los eosinófilos. Niveles elevados de IL-5 se detectan en los líquidos de lavado del lavado broncoalveolar de los asmáticos (Motojima et al., Allergy, 48: 98 (1993)). Ratones que son transgénicos para IL-5 exhiben una eosinofilia acusada en la sangre periférica y los tejidos en ausencia de estimulación antigénica (Dent et al., J. Exp. Med., 172: 1425 (1990)) y se ha observado que los anticuerpos monoclonales anti-IL5 murina tienen cierto efecto en la reducción de la eosinofilia en la sangre y los tejidos de los ratones (Hitoshi et al., Int. Immunol., 3: 135 (1991)) así como la eosinofilia asociada con infección parasitaria y enfrentamiento al alérgeno en animales experimentales (Coffman et al., Science, 245:308-310 (1989), Sher et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 83:61-65 (1990), Chand et al., Eur. J. Pharmacol., 211:121-123 (1992)).

35 La inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, una bronquitis eosinofílica, es el componente del asma que se sabe predice la respuesta al tratamiento con corticosteroides (Hargreave, FE, J. Allergy Clin. Immunol., 102: S102-5 (1998)). La misma se identifica por eosinofilia en el esputo y puede ocurrir también en pacientes sin asma (Hargreave, FE, y Paramerwaran, K. Eur. Respir J., 28: 264-7 (2006)). En pacientes con asma (Jayaram, et al., Eur Respir J., 27: 883-94 (2006)) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Siva, et al. Eur. Respir J., 29: 906-13 (2007)), la normalización de los eosinófilos en las vías respiratorias mejora el control del asma y evita la exacerbación.

40 Aunque los corticosteroides son extremadamente eficaces en la supresión de los números de eosinófilos y otros componentes inflamatorios del asma y la bronquitis eosinofílica, existen preocupaciones acerca de sus efectos secundarios en asmáticos raves y más recientemente en asmáticos leves a moderados. Las únicas otras terapias con fármacos anti-inflamatorios importantes - cromoglicatos (cromolin-sodio y nedocromil) - son considerablemente menos eficaces que los corticosteroides y su mecanismo preciso de acción sigue siendo desconocido.

45 En el momento actual, no existe ningún fármaco destacado que pueda tener un efecto de disminución del consumo de prednisona en el tratamiento de la bronquitis eosinofílica. Así pues, existe necesidad de los métodos de la presente invención para reducir los eosinófilos en un humano que se encuentra en necesidad de ello.

Flood-Page et al (2007, Am J Resp Crit Care, 176, 1062-1071) muestran la eficacia del tratamiento de la eosinofilia bronquial utilizando anticuerpos anti-IL-5. Los autores sugieren utilizar anti-IL5 para tratamiento del asma.

50 Borish et al (1996, J Allerg Clin Immunol, 97 (3), 719-733) dan a conocer el uso de mepolizumab (un anticuerpo neutralizante humanizado anti-IL5 humana) para el tratamiento del asma (título). El autor indica que no se obtiene beneficio clínico importante alguno (efectos sobre la función pulmonar), pero sí se observa una tendencia hacia la reducción de las exacerbaciones asmáticas (observada por una reducción de los eosinófilos en el esputo) con la dosis creciente de mepolizumab. El documento guarda silencio acerca de una posible reducción en el tratamiento con corticosteroides (prednisona) de dichos pacientes.

Sumario de la Invención

En el sentido más amplio, la presente invención se refiere a la materia objeto que se define en las reivindicaciones adjuntas.

Breve Descripción de los Dibujos

5 Figura 1: Diseño del estudio

Figura 2: Tiempo hasta la primera exacerbación después de aleatorización.

Figura 3: Eosinófilos en el Espujo (Panel A) y en la Sangre (Panel B).

Descripción Detallada de la Invención

I. Definiciones.

10 Como se utiliza en esta memoria, un "anticuerpo anti-IL-5" se refiere a cualquier anticuerpo, fragmento de anticuerpo o anticuerpo monocatenario que se fija a IL-5 de cualquier especie. Fragmentos de anticuerpo incluyen anticuerpos que carecen de la totalidad o parte de una región constante de inmunoglobulina, v.g., Fv, Fab, o F(ab)₂ y análogos. Un anticuerpo anti-IL-5 puede ser murino, quimérico, humanizado o totalmente humano. El anticuerpo puede ser neutralizante. Varios ejemplos de anticuerpos anti-IL-5 se describen en las Patentes U.S. Núms. 5.683.892,
15 5.693.323, 5.783.184, 5.851.525, 6.129.913, 5.096.071, 6.056.957 y 6.451.982. Adicionalmente, se describen anticuerpos humanizados anti-IL-5 en diversas referencias que incluyen relizumab (SCH55700) y mepolizumab (SB240563) (Greenfeder, et al., Respiratory Research, 2 (2): 71-79 (2001)). Mepolizumab (SB-240563) es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado (IgG₁, kappa, mAb) que es específico para la interleuquina-5 (IL-5) humana. Otros anticuerpos anti-IL-5 se describen en las Patentes U.S. núms. 7.422.742 y 7.141.653.

20 "Neutralizante" hace referencia a un anticuerpo que inhibe la actividad de IL-5 por prevención de la fijación de IL-5 humana a su receptor específico o por inhibición de la señalización de IL-5 por su receptor, en caso de que ocurra fijación. Un mAb es neutralizante si el mismo es eficaz en un 90%, eficaz en el 95% o eficaz en 100% en la inhibición de la actividad de IL-5 como se mide en el bioensayo de las células B13. La fijación del anticuerpo puede medirse por cierto número de ensayos conocidos en la técnica que incluyen la utilización de un biosensor óptico BIAcore
25 (Pharmacia Biosensor, Uppsala, Suecia) y/o un ensayo ELISA.

El término "afinidad alta" se refiere a un anticuerpo que tiene una afinidad de fijación caracterizada por un valor K_d igual a o menor que 3,5 x 10⁻¹¹ M para IL-5 humana como se determina por análisis con biosensor óptico. El valor K_d para IL-5 de un fragmento Fab podría estimarse en aproximadamente 9 x 10⁻¹¹ M como se determina por biosensor óptico.

30 Por "especificidad de fijación para IL-5 humana" se entiende que el anticuerpo contiene una mayor afinidad para IL-5 humana comparada con cualquier ortólogo de IL-5 no humano tal como, pero sin carácter limitante, IL-5 murina. Por ejemplo, un anticuerpo con especificidad de fijación para IL-5 humana podría tener un valor K_d igual a o menor que 2,2 x 10⁻¹¹ M para IL-5 humana, mientras que tendría un valor K_d mayor que 2,2 x 10⁻¹¹ M para un ortólogo de IL-5 no humano.

35 Los términos Fv, Fc, Fd, Fab, o F(ab)₂ se utilizan con sus significados estándar (véase, v.g., Harlow et al., Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)).

40 Como se utiliza en esta memoria, un "anticuerpo de diseño" describe un tipo de anticuerpo alterado, es decir, un anticuerpo sintético de longitud total (v.g., un anticuerpo quimérico o humanizado en oposición a un fragmento de anticuerpo) en el cual una porción de los dominios variables de la cadena ligera y/o la cadena pesada de un anticuerpo aceptor seleccionado están reemplazados por partes análogas de uno o más anticuerpos donantes que tienen especificidad para el epítoto seleccionado. Por ejemplo, tales moléculas pueden incluir anticuerpos caracterizados por una cadena pesada humanizada asociada con una cadena ligera sin modificar (o cadena ligera quimérica), o viceversa. Los anticuerpos de diseño pueden caracterizarse también por alteración de las secuencias de ácido nucleico que codifican las regiones de entramado de los dominios variables ligero y/o pesados de un anticuerpo aceptor a fin de retener especificidad de fijación del anticuerpo donante. Estos anticuerpos pueden comprender el reemplazamiento de una o más CDRs (preferiblemente todas) del anticuerpo aceptor con CDRs de un anticuerpo donante descrito en esta memoria.

50 Un "anticuerpo quimérico" se refiere a un tipo de anticuerpo de diseño que contiene la región variable existente naturalmente (cadena ligera y cadenas pesadas) derivada de un anticuerpo donante en asociación con regiones constantes de cadena ligera y pesada derivadas de un anticuerpo aceptor.

Un "anticuerpo humanizado" se refiere a un tipo de anticuerpo de diseño que tiene sus CDRs derivadas de una inmunoglobulina donante no humana, derivándose las partes restantes derivadas de inmunoglobulina de la molécula de una (o más) inmunoglobulina(s) humana(s). Adicionalmente, los residuos de soporte del entramado pueden estar alterados para preservar la afinidad de fijación (véase, v.g., Queen et al., Proc. Natl Acad Sci USA, 86:10029-10032

(1989), Hodgson et al., Bio/Technology. 2:421 (1991)).

El término "anticuerpo donante" se refiere a un anticuerpo (monoclonal o recombinante) que aporta las secuencias de ácido nucleico de sus regiones variables, CDRs, u otros fragmentos funcionales o análogos de los mismos a una primera pareja de inmunoglobulina, a fin de proporcionar la región codificante de inmunoglobulina alterada y que da como resultado un anticuerpo alterado expresado con la especificidad antigénica y la característica de actividad neutralizante del anticuerpo donante. Un anticuerpo donante adecuado para uso en esta invención es un anticuerpo monoclonal neutralizante no humano (por ejemplo, murino) designado como 2B6 (véanse las Patentes U.S. núms. 5.683.892, 5.693.323, 5.783.184, 5.851.525, y 6.129.913). El anticuerpo 2B6 se define como un anticuerpo neutralizante de afinidad alta, específico de IL-5 humana (es decir, que no reconoce IL-5 murina), de isotipo IgG₁, que tiene las secuencias de DNA y aminoácidos de la cadena ligera variable de SEQ ID N0s: 2 y 16, respectivamente, y las secuencias de DNA y aminoácidos de la cadena pesada variable de SEQ ID N0s: 1 y 15, respectivamente, en una región constante de IgG murina adecuada.

El término "anticuerpo aceptor" se refiere a un anticuerpo (monoclonal o recombinante) heterólogo al anticuerpo donante, que aporta la totalidad (o cualquier porción, pero preferiblemente la totalidad) de las secuencias de ácido nucleico que codifican sus regiones de entramado de cadena pesada y/o ligera y/o sus regiones constantes de cadena pesada y/o ligera a la primera pareja de inmunoglobulina. Preferiblemente, el anticuerpo aceptor es un anticuerpo humano.

Las "CDRs" se definen como las secuencias de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad de un anticuerpo que son las regiones hipervariables de las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina. Véase, v.g., Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4^a Ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987).

Existen tres CDRs (o regiones CDR) de cadena pesada y otras tres de cadena ligera en la porción variable de una inmunoglobulina. Así, "CDRs" como se utiliza en esta memoria se refiere a la totalidad de las tres CDRs de cadena pesada, o las tres CDRs de cadena ligera (o a la totalidad de ambas CDRs de cadena pesada y de cadena ligera, en caso apropiado).

Las CDRs proporcionan la mayor parte de los residuos de contacto para la fijación del anticuerpo al antígeno o epítipo. Las CDRs de interés en esta invención se derivan de secuencias de cadena pesada y ligera variables del anticuerpo donante, e incluyen análogos de las CDRs existentes naturalmente, análogos que comparten o retienen también la misma especificidad de fijación de antígeno y/o capacidad neutralizante que el anticuerpo donante del que se derivaron.

Por 'compartición de la especificidad de fijación de antígeno o capacidad neutralizante' se entiende, por ejemplo, que aunque mAb 2B6 (véanse las Patentes U.S. Núms. 5.683.892, 5.693.323, 5.783.184, 5.851.525, y 6.129.913) puede caracterizarse por cierto nivel de afinidad de antígeno, una CDR codificada por una secuencia de ácido nucleico de 2B6 en un entorno estructural apropiado puede tener una afinidad menor o mayor. Se espera que las CDRs de 2B6 en tales entornos reconozcan sin embargo el o los mismos epítopes que 2B6. CDRs ilustrativas de cadena pesada de 2B6 incluyen SEQ ID N0 7; SEQ ID N0 8; SEQ ID N0 9; y CDRs ilustrativas de cadena pesada de 2B6 incluyen SEQ ID N0 10; SEQ ID N0 11; y SEQ ID N0 12.

un "fragmento funcional" es una secuencia parcial variable de cadena pesada o ligera (v.g., deleciones menores en el término amino o carboxi de la región variable de inmunoglobulina) que retiene la misma especificidad de fijación de antígeno y/o capacidad neutralizante que el anticuerpo del que se derivaba el fragmento.

Un "análogo" es una secuencia de aminoácidos modificada por al menos un aminoácido, en donde dicha modificación puede ser química o una sustitución o transposición de unos pocos aminoácidos (a saber, no más de 10), modificación que permite que la secuencia de aminoácidos retenga las características biológicas, v.g. especificidad de antígeno y afinidad alta, de la secuencia no modificada. Por ejemplo, pueden construirse mutaciones (silenciosas), por vía de sustituciones, cuando se crean ciertos sitios de restricción con endonucleasas en el interior o alrededor de las regiones codificantes de CDR.

Los análogos pueden generarse también como variaciones alélicas. Una "variación o modificación alélica" es una alteración en la secuencia de ácido nucleico que codifica las secuencias de aminoácidos o péptidos de la invención. Tales variaciones o modificaciones pueden ser debidas a degeneración en el código genético o pueden ser diseñadas deliberadamente a fin de proporcionar las características deseadas. Estas variaciones o modificaciones pueden dar o no como resultado alteraciones en cualquier secuencia de aminoácidos codificada.

El término "agentes efectores" se refiere a moléculas portadoras no proteínicas a las que pueden asociarse por medios convencionales los anticuerpos alterados, y/o cadenas ligeras o pesadas naturales o sintéticas del anticuerpo donante u otros fragmentos del anticuerpo donante. Tales portadores no proteínicos pueden incluir portadores convencionales utilizados en el campo diagnóstico, v.g. cuentas de poliestireno u otros plásticos, polisacáridos, v.g., como los utilizados en el sistema BIAcore [Farmacia], u otras sustancias no proteínicas útiles en el campo médico y seguras para administración a humanos y animales. Otros agentes efectores pueden incluir un

macrociclo, para quelación de un átomo de metal pesado, o radioisótopos. Tales agentes efectores pueden ser útiles también para aumentar la semi-vida de los anticuerpos alterados, v.g., polietilenglicol.

"Polipéptido" se refiere a cualquier péptido o proteína que comprende dos o más aminoácidos unidos uno a otro por enlaces peptídicos o enlaces peptídicos modificados, p.ej. isósteros de péptidos. "Polipéptido" se refiere tanto a cadenas cortas, a las que se hace referencia comúnmente como péptidos, oligopéptidos u oligómeros, como a cadenas más largas, a las que se hace referencia generalmente como proteínas. Los polipéptidos pueden contener aminoácidos distintos de los 20 aminoácidos codificados en los genes. Los "polipéptidos" incluyen secuencias de aminoácidos modificadas sea por procesos naturales, tales como procesamiento posterior a la traducción, o por métodos de modificación química que son bien conocidos en la técnica. Tales modificaciones están perfectamente descritas en textos básicos y en monografías más detalladas, así como en una bibliografía de investigación voluminosa. Las modificaciones pueden producirse en cualquier punto en un polipéptido, con inclusión de la cadena principal del péptido, las cadenas laterales de aminoácidos y los términos amino o carboxilo. Se apreciará que el mismo tipo de modificación puede estar presente en grados iguales o variables en varios sitios en un polipéptido dado. Asimismo, un polipéptido dado puede contener muchos tipos de modificaciones. Los polipéptidos pueden estar ramificados como resultado de ubiquitinación, y pueden ser cíclicos, con o sin ramificación. Polipéptidos cíclicos, ramificados y cíclicos ramificados pueden resultar de procesos naturales posteriores a la traducción o pueden ser producidos por métodos de síntesis. Las modificaciones incluyen acetilación, acilación, ribosilación de ADP, amidación, unión covalente de flavina, unión covalente de un resto hemo, unión covalente de un nucleótido o derivado de nucleótido, unión covalente de un lípido o derivado de lípido, unión covalente de fosfatidilinositol, reticulación, ciclación, formación de enlaces disulfuro, desmetilación, formación de reticulaciones covalentes, formación de cisteína, formación de piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, glicosilación, formación de anclas de GPI, hidroxilación, yodación, metilación, miristoilación, oxidación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación, adición de aminoácidos a proteínas mediada por RNA de transferencia tal como arginilación, y ubiquitinación. Véase, por ejemplo, PROTEINS - STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES, 2ª Ed., T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, Nueva York, 1993 y Wold, F., Posttranslational Protein Modifications: Perspectives and Prospects, pgs. 1-12 en POSTTRANSLATIONAL COVALENT MODIFICATION OF PROTEINS, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; Seifter, *et al.*, "Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors", *Meth. Enzymol.* (1990) 182:626-646 y Rattan, *et al.*, "Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging", *Ann NY Acad Sci* (1992) 663:48-62.

"Variante", como se utiliza el término en esta memoria, es un polinucleótido o polipéptido que difiere de un polinucleótido o polipéptido de referencia respectivamente, pero retiene propiedades esenciales. Una variante típica de un polinucleótido difiere en secuencia de nucleótidos de otro polinucleótido de referencia. Los cambios en la secuencia de nucleótidos de la variante pueden alterar o no la secuencia de aminoácidos de un polipéptido codificado por el polinucleótido de referencia. Los cambios de nucleótidos pueden dar como resultado sustituciones, adiciones, deleciones, fusiones y truncaciones de aminoácidos en el polipéptido codificado por la secuencia de referencia, como se expone más adelante. Una variante típica de un polipéptido difiere en secuencia de aminoácidos de otro polipéptido de referencia. Generalmente, las diferencias son limitadas, de tal modo que las secuencias del polipéptido de referencia y la variante son globalmente muy similares y, en muchas regiones, idénticas. Una variante y un polipéptido de referencia pueden diferir en secuencia de aminoácidos por una o más sustituciones, adiciones, deleciones en cualquier combinación. Un residuo de aminoácido sustituido o insertado puede ser o no uno codificado por el código genético. Una variante de un polinucleótido o polipéptido puede ser existente naturalmente tal como una variante alélica, o puede ser una variante que no se sabe que ocurra naturalmente. Variantes de polinucleótidos y polipéptidos que no ocurren naturalmente pueden producirse por técnicas de mutagénesis o por síntesis directa.

Como se utiliza en esta memoria, "bronquitis eosinofílica" se refiere a una condición en la cual un mamífero tiene recuentos cuantitativos de células en el esputo (eosinófilos mayores que 2%) que es sensible a tratamiento con corticosteroides. Dicha condición puede existir sola o en asociación con asma o en algunos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Típicamente, en comparación con los pacientes asmáticos, aquéllos que padecen bronquitis eosinofílica experimentan el síntoma de tos sola y tienen tanto función pulmonar como sensibilidad de las vías respiratorias normales (Thomson y Chaudhuri *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170:4-5 (2004), y Gibson, *et al.* *Thorax* 57:178-182 (2002)). En la mayoría de los pacientes, la bronquitis eosinofílica responde a tratamiento con esteroides inhalados, pero en algunos requiere una dosis mínima de prednisona para mantenerla controlada. La bronquitis eosinofílica y/o el asma pueden considerarse graves en un paciente cuando el paciente requiere al menos 35-40 mg/día de prednisona para controlar los síntomas de cualquiera de las afecciones.

Como se utiliza en esta memoria "eosinofilia de las vías respiratorias" se refiere a cualquier enfermedad o trastorno en el cual un paciente tiene cualquier cantidad de eosinófilos en cualquier vía aérea, con inclusión, pero sin carácter limitante, del pulmón. Los eosinófilos pueden detectarse, por ejemplo, en o por biopsia, esputo, y/o lavado. Las enfermedades asociadas con eosinofilia de las vías respiratorias incluyen, pero sin carácter limitante, asma eosinofílica, COPD eosinofílica, bronquitis eosinofílica, y eosinofilia de las vías respiratorias asociada con infecciones virales, con inclusión, pero sin carácter limitante, de rinovirus. (Shinohara, *et al.* *Allergol Int.* 1 diciembre 2008; 57(4); Wos, *et al.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; Handzel, *et al.* *T cells. J Immunol.* 1 febrero 1998; 160(3): 1279-84. PMID; Mercer, *et al.* *Respir Res.* 2005; 6: 151; y Saetta, *et al.* *Clin Exp Allerg* 1996; 26: 766-774).

Como se utiliza en esta memoria "asma refractaria" se refiere a una condición en la que un paciente tiene uno o ambos criterios mayores y dos criterios menores como se indican a continuación:

Características Mayores

Con objeto de conseguir control hasta un nivel de asma persistente leve-moderada:

- 5 1. Tratamiento con corticosteroides orales continuo o cuasicontinuo ($\geq 50\%$ del año)
2. Requerimiento de tratamiento con corticosteroides inhalados a dosis alta:

Fármaco	Dosis ($\mu\text{g}/\text{d}$)	Dosis (soplos/ d)
a. Dipropionato de beclometasona	> 1260	> 40 soplos (42 $\mu\text{g}/\text{inhalación}$) > 20 soplos (84 $\mu\text{g}/\text{inhalación}$)
b. Budesonida	> 1200	> 6 soplos
c. Flunisonida	> 2000	> 8 soplos
d. Propionato de fluticasona	> 880	> 8 soplos (110 μg) > 4 soplos (220 μg)
e. Triamcinolona-acetonido	> 2000	> 20 soplos

Características Menores

1. Requerimiento de tratamiento diario con una medicación controladora además de corticosteroides inhalados, v.g., β -agonista de acción prolongada, teofilina o antagonista de leucotrienos
- 10 2. Síntomas de asma que requieren uso de β -agonista de acción breve sobre una base diaria o cuasi-diaria
3. Obstrucción persistente de las vías respiratorias ($\text{FEV}_1 < 80\%$ predicho; variabilidad diurna de PEF > 20%)
4. Una o más visitas de atención urgente por asma al año
5. Tres o más "estallidos" de esteroides orales por año
6. Deterioro temprano con $\leq 25\%$ de reducción en la dosis de corticosteroide oral o inhalada
- 15 7. Evento de asma cuasi-fatal en el pasado.

* Requiere que se hayan excluido otras condiciones, tratado los factores exacerbantes, y que se sienta que el paciente cumple el tratamiento en general.

Fahy, J. Am. J. Respir. Crit. Care Med., Volumen 162, Número 6, diciembre 2000, 2341-2351.

- 20 Como se utiliza en esta memoria, debe entenderse que "asma grave" incluye pacientes con asma refractaria. Los pacientes con asma grave pueden no tener necesariamente obstrucción del flujo de aire todo el tiempo, y pueden tener o no hipersensibilidad de las vías respiratorias, pero pueden deteriorarse bruscamente con antecedentes de enfermedad relativamente estable (con tratamiento). Debe entenderse también en la técnica que el "asma grave" está definida por diversas escalas clínicas distintas de la ATS tales como las directrices establecidas por *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2007, así como otras directrices conocidas en la técnica.
- 25

Como se utiliza en esta memoria, "reducir" o "reducción de" los eosinófilos se refiere a una disminución en la cantidad de eosinófilos observada en la sangre y/o el esputo de un paciente después de administración de al menos un anticuerpo anti-IL-5.

- 30 Como se utiliza en esta memoria "co-administración" o "co-administrar", como se utiliza en esta memoria, hace referencia a la administración de dos o más compuestos al mismo paciente. La co-administración de tales compuestos puede ser simultánea o aproximadamente simultánea (v.g., dentro de la misma hora) o puede ser dentro de varias horas o días uno de otro. Por ejemplo, un primer compuesto puede administrarse una vez por semana mientras que un segundo compuesto se co-administra diariamente.

- 35 Como se utiliza en esta memoria, "trastorno asociado con exceso de producción de eosinófilos" significa cualquier trastorno o enfermedad en la cual pueden manifestarse síntomas atípicos debido a la producción de eosinófilos. Trastornos asociados con exceso de producción de eosinófilos incluyen, pero sin carácter limitante, bronquitis eosinofílica, asma atópica, dermatitis atópica, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, asma, asma grave, neumonía eosinofílica crónica, aspergillosis broncopulmonar alérgica, enfermedad celiaca, síndrome de Churg-Strauss

(periarteritis nodosa más atopía), síndrome de mialgia eosinofílica, síndrome hipereosinofílico, reacciones edematosas que incluyen angioedema episódico, infecciones helmínticas, eosinofilia asociada con infección parasitaria y/o el tratamiento de infección parasitaria, dermatitis por oncocercosis y Trastornos Gastrointestinales Asociados con Eosinófilos, con inclusión, pero sin carácter limitante, de esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, enteritis eosinofílica y colitis eosinofílica, micropoliposis y poliposis nasal, intolerancia a la aspirina, asma y apnea obstructiva del sueño. Productos secretorios derivados de eosinófilos han sido asociados también con la promoción de angiogénesis y formación de tejido conectivo en tumores y las respuestas fibróticas observadas en afecciones tales como asma crónica, enfermedad de Crohn, escleroderma y fibrosis endomiocárdica (Munitz A, Levi-Schaffer F. Allergy 2004; 59: 268-75, Adamko et al. Allergy 2005; 60: 13-22, Oldhoff, et al. Allergy 2005; 60: 693-6).

La respuesta terapéutica inducida por los métodos de esta invención se produce por la fijación de un anticuerpo anti-IL-5 a la IL-5 humana y por tanto bloqueo subsiguiente de la estimulación de eosinófilos. Así pues, los métodos de la presente invención son muy deseables para aquellas personas que experimentan bronquitis eosinofílica.

Se proporcionan en esta memoria métodos para tratar la bronquitis eosinofílica, que comprenden administrar a dicho humano que padece de bronquitis eosinofílica una composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5. En algunos aspectos, dicho humano que padece bronquitis eosinofílica tiene bronquitis eosinofílica dependiente de esteroides. En algunos aspectos, el esteroide es prednisona y/o prednisolona. El anticuerpo anti-IL puede ser neutralizante. En otro aspecto, el al menos un anticuerpo anti-IL-5 es humanizado. El al menos un anticuerpo anti-IL-5 puede comprender una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 19. El al menos un anticuerpo anti-IL-5 puede comprender una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 21. En otro aspecto adicional, el humano padece al menos un trastorno adicional asociado con exceso de producción de eosinófilos seleccionado del grupo constituido por asma atópica, dermatitis atópica, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, asma, asma grave, neumonía eosinofílica crónica, aspergillosis broncopulmonar alérgica, enfermedad celiaca, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de mialgia eosinofílica, síndrome hipereosinofílico, reacciones edematosas que incluyen angioedema episódico, infecciones helmínticas, eosinofilia asociada con infección parasitaria y/o el tratamiento de infección parasitaria, dermatitis por oncocercosis, esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, enteritis eosinofílica, colitis eosinofílica, micropoliposis nasal, poliposis nasal, asma de intolerancia a la aspirina, apnea obstructiva del sueño, asma crónica, enfermedad de Crohn, escleroderma y fibrosis endomiocárdica.

En otro aspecto adicional, la composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5 se administra por vía intravenosa. La composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5 puede administrarse a una dosis de 750 mg. La dosis intravenosa puede administrarse por vía intravenosa durante 30 minutos. En otro aspecto, la composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5 puede administrarse por vía intravenosa a lo largo de un intervalo tiempo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 4 horas, o más específicamente a lo largo de un intervalo de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 60 minutos. En otro aspecto de la presente invención, la composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5 se administra por vía subcutánea, que puede ser a una dosis de 250 mg. Una dosis subcutánea puede administrarse 1 a 3 veces o más a un humano.

En otro aspecto adicional, el humano recibe prednisona y/o prednisolona para dicha bronquitis eosinofílica dependiente de esteroides, y dicha prednisona se reduce al menos aproximadamente en un 90% en dicho humano que sufre bronquitis eosinofílica dependiente de esteroides después de tratamiento con dicha composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5. El humano que sufre bronquitis eosinofílica dependiente de esteroides experimenta una reducción estadísticamente significativa en las exacerbaciones de bronquitis eosinofílica después de recibir al menos dicha composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5. Los niveles de eosinófilos en dicho humano se reducen hasta quedar dentro de los límites normales, lo que se entiende en la técnica y puede medirse por una diversidad de métodos que incluyen, pero sin carácter limitante, lavado bronquial. A modo de ejemplo, dentro de límites normales podría incluir, pero sin carácter limitante, recuentos cuantitativos de células en el esputo que tienen eosinófilos inferiores a 2%. Los niveles de eosinófilos se mantienen dentro de límites normales durante al menos 8 semanas después de la última dosis de dicha composición que comprende anticuerpo anti-IL-5. Los niveles de eosinófilos pueden ser reducidos en sangre y/o esputo.

En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratamiento de un humano con bronquitis eosinofílica en donde dicha composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5 comprende un primer anticuerpo anti-IL-5 y un segundo anticuerpo anti-IL-5. La composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5 puede co-administrarse con un esteroide.

La presente invención proporciona también métodos para reducir los eosinófilos en un humano que padece bronquitis eosinofílica, que comprenden administrar una composición que comprende un primer anticuerpo anti-IL-5 y un segundo anticuerpo anti-IL-5. Se proporcionan también en esta memoria métodos en los cuales al menos un anticuerpo anti-IL-5 se co-administra con un esteroide.

La presente invención estipula también el uso de al menos un anticuerpo anti-IL-5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la bronquitis eosinofílica. La presente invención estipula el uso de un anticuerpo anti-IL-5 o fragmento del mismo para tratamiento de la bronquitis eosinofílica que comprende administrar a un paciente que se encuentra en necesidad de ello una composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5.

Se proporcionan también en esta memoria composiciones farmacéuticas capaces de tratar bronquitis eosinofílica o aliviar los síntomas producidos por ella y formuladas para los métodos y usos descritos en esta memoria. La presente invención proporciona un anticuerpo anti-IL-5 para uso en el tratamiento de la bronquitis eosinofílica, para administración sola o en combinación con un esteroide. Los anticuerpos anti-IL-5 de la presente invención

5

Ejemplos

Los ejemplos que siguen ilustran diversos aspectos de esta invención, los resultados del Ejemplo 1 se publican en Parameswaran, *et al.* *The New Engl J Med* 360(10):985-993 (2009).

Ejemplo 1

10 El estudio fue una prueba aleatorizada, controlada por placebo, y de grupos paralelos de hasta 26 semanas. Los pacientes se examinaron cada dos semanas y se aleatorizaron para tratamiento en la semana 2. Se administró un anticuerpo monoclonal humanizado para IL-5, mepolizumab, a una dosis de 750 mg o placebo a lo largo de 30 minutos en las semanas 2, 6, 10, 14, y 18. La dosis de prednisona se redujo en las semanas 6, 10, 14, 18 y 22, excepto en los pacientes que habían requerido prednisona en una dosis de diaria de 10 mg o más. Las variables

15 medidas cada 2 semanas eran: Cuestionario de Control de Asma Juniper (ACQ), el registro de síntomas de Likert, curvas flujo-volumen espiratorio máximo para medir el FEV₁, y capacidad vital (VC) lenta antes y 15 minutos después de 200 µg de salbutamol, recuentos cuantitativos de células en el esputo y eosinófilos en sangre. Como resultado de la reducción de prednisona, los pacientes podrían tener una exacerbación clínica o desarrollar síntomas molestos de retirada de los esteroides. Las exacerbaciones se definían por un aumento en el uso de salbutamol de 4 o más soplos/día o de síntomas respiratorios nocturnos o al despertar 2 días consecutivos, o por una disminución en FEV₁ post-salbutamol > 15% desde la visita de aleatorización o por un cambio de 2 puntos en el registro Likert por

20 tos o decidido por el investigador.

La espirometría se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la American Thoracic Society (American Thoracic Society, Standardization of Spirometry, actualización de 1994, *Am. J Respir Crit Care Med*, 152: 1107-1136 (1995)) y los valores predichos se obtuvieron de Crapo, *et al.*, (Crapo *et al.*, *Am Rev Respir Dis*, 123: 659-94 (1981)). El control del asma se evaluó utilizando el Cuestionario de Control de Asma validado (Juniper, *et al.*, *Eur Respir J*, 14:902-7 (1999)). Adicionalmente, los síntomas de tos, respiración sibilante, rigidez torácica, y dificultad de respiración se evaluaron durante los 7 días anteriores a cada visita en una escala de Likert de 7 puntos (sin síntomas, 1 peor) (Guyatt, *et al.*, *J Chronic Dis*, 40: 1129-33 (1987)). Se indujo el esputo y se procesó como ha sido descrito por Pizzichini, *et al.*, (Pizzichini, *et al.*, *Eur Respir J*, 9: 1174-1180 (1996)). Se midió la sensibilidad de las vías respiratorias a metacolina utilizando el método de respiración tidal descrito por Cockcroft, *et al.*, (Cockcroft *et al.*, *Clin Allergy*, 7: 235-43 (1977)) después de retirada de β-agonistas durante 24 horas.

25

30

Las exacerbaciones para este ejemplo se definieron como un aumento iniciado por el paciente en su dosis diaria de albuterol de cuatro o más soplos para control de los síntomas de la rigidez torácica o como uno cualquiera de los siguientes: síntomas respiratorios nocturnos o al despertar durante 2 días consecutivos, una disminución de más de 15% en el FEV₁ desde la marca en la aleatorización después del uso de albuterol, o un empeoramiento de 2 puntos en el registro de Likert para tos por los investigadores a su discreción sobre la base de un empeoramiento clínico general. Para la última exacerbación, los recuentos de células en el esputo no eran conocidos por el médico responsable del tratamiento en el momento de tomar esta decisión, y no se consideraron en la definición de las exacerbaciones.

35

40

Las exacerbaciones, a no ser que fueran acompañadas por neutrofilia en el esputo, se trataron con 30 mg de prednisona durante 7 días. Durante este tiempo, el paciente se retiró del estudio y se examinó de nuevo al cabo de 2 y 4 semanas. Si la exacerbación iba acompañada por inflamación neutrofílica de las vías respiratorias (recuento total de células, > 15 x 10⁶ por gramo de esputo; neutrófilos, > 80%), se trató la misma con 500 mg de amoxicilina-ácido clavulánico dos veces al día durante 10 días; los pacientes con exacerbaciones neutrofílicas no se retiraron del estudio, y continuaron con el protocolo para reducción de prednisona.

45

El tamaño de la muestra estaba basado en el resultado primario de la proporción de pacientes que pudieran tener exacerbaciones en cada grupo de tratamiento. Se esperaba que la totalidad de los pacientes en el grupo de placebo tuvieran exacerbaciones cuando la dosis se redujo en un 50%, mientras que no más de 4 pacientes en el grupo activo sufrieran exacerbación para una reducción similar de la dosis. El estudio tenía una potencia de 90% para detectar esta diferencia. Las comparaciones entre grupos de los datos distribuidos normalmente se compararon utilizando el test t no apareado y los datos no normales se compararon utilizando el test de la Mediana en un análisis de intención de tratamiento. Los datos proporcionales se analizaron utilizando el test exacto de Fisher. La probabilidad acumulada y el tiempo para la exacerbación entre los grupos de tratamiento se compararon por métodos de riesgo proporcional de Cox. Todos los test eran de 2 lados y la significación se aceptó al nivel de 95%, y los análisis se realizaron utilizando el Statistical Package for Social Sciences, versión 13.0 (SPSS, Chicago, IL).

50

55

Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión siguientes se incluyeron en un estudio de terapia con anticuerpos monoclonales anti-IL-5 para eosinofilia en esputo por bronquitis eosinofílica en pacientes con asma tratados crónicamente con corticosteroides sistémicos e inhalados a dosis alta:

- 5 • Pacientes adultos, de 18 a 70 años de edad, que se han seguido como pacientes externos y que se ha encontrado que requieren una dosis mínima de tratamiento con prednisona (además de tratamiento con esteroides inhalados en dosis altas) para prevenir las exacerbaciones frecuentes asociadas con eosinofilia inducida en el esputo.
- 10 • Pacientes que, en las visitas de selección y línea base, demuestran eosinofilia en el esputo y síntomas. Los síntomas pueden afectar a la actividad y al sueño, pero no deberían, en opinión del médico encargado del tratamiento, ser lo bastante graves para ser preocupantes.
- Si bien la FEV₁ después de retirada apropiada de los broncodilatadores, antes y después de salbutamol inhalado (200 mg), y metacolina PC20 se medirá, éstos no precisan ser anormales, dado que la prednisona se requiere para el control de la bronquitis eosinofílica y cualesquiera consecuencias de ésta, y dado que la bronquitis puede ocurrir sin estas características de asma.
- 15 • Con las mismas dosis de corticosteroides durante al menos un mes.

El estudio se dividió en 3 periodos secuenciales de estudio como sigue y se presenta en la Figura 1:

Periodo 1: Bronquitis eosinofílica sintomática (con o sin asma) con la misma dosis de prednisona durante 6 semanas o más.

- 20 Periodo 2: Reducción estandarizada de prednisona (y esteroide inhalado si se interrumpe la prednisona durante el tratamiento de estudio) a intervalos de 4 semanas hasta que se produce una exacerbación clínica y eosinofílica o efectos molestos de la retirada de los esteroides.

Periodo 3: Eliminación por lavado.

- 25 Los pacientes se examinaron cada dos semanas. Se administraron inyecciones intravenosas de un anticuerpo anti-IL-5 (mepolizumab) de 750 mg o placebo en las semanas 2, 6, 10, 14 y 18. Las dosis de prednisona se redujeron de manera estándar. Un sumario de demografía de los pacientes y características en la línea base se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1: Características Demográficas y Clínicas de los Pacientes en la Línea Base*

Características	Mepolizumab (n=9)	Placebo (n=11)
Edad (años)	56,4±10,9	58,2±7,1
Sexo, varón (núm. de pacientes)	4	8
Altura, cm	166,2±14,5	168,6±9,9
Peso, kg	85,8 ±16,7	89,5 ±14,9
Duración de los síntomas, años	13,3 ±10,3	12,5 ±9,59
FEV ₁		
Mínimo previo†		
Valor (litros)	1,4 ±0,6	1,6 ±0,5
% del valor predicho	48±17	52±13
Máximo previo†		
Mejora con broncodilatador (%)	28,4±12,03	24,6±10,6
Disminución durante la exacerbación (%)	42,0±16,9	45,5±13,7
Postbroncodilatación actual		
% del valor predicho	66,6±18,3	74,3±17,9
Ratio de FEV ₁ a capacidad vital (%)	63,8±16,2	65,9±13,1

Características	Mepolizumab (n=9)	Placebo (n=11)
Eosinófilos en esputo		
Mediana	16,6	4,0
Rango	1,6-54,3	0-35,3
Duración de uso diario de prednisona (años)	9,3±7,6	8,9±8,5
Prednisona (mg/día)		
Mediana	10	10
Rango	5-25	2,5-20
Corticosteroides inhalados (µg/día)		
Mediana	1000	1000
Rango	600-2000	1000-2000
β-Agonista de acción breve (núm. de soplos/semana)	10±6	9±8
β-Agonista de acción larga (núm. de pacientes)	9	9
Antagonistas del receptor de leucotrienos (núm. de pacientes)	2	1
Atopía (núm. de pacientes)	3	4
Pólipo nasal (núm. de pacientes)	3	5
Historia de fumador de >10 paquetes-año (núm. de pacientes)	2	3
<p>* Los valores más-menos son valores medios ± SD. Los valores son los registrados en el momento de la selección a no ser que se indique otra cosa. No había diferencia significativa alguna entre los dos grupos para ninguna de las variables excepto el número de eosinófilos en el esputo (P = 0,03). FEV₁ denota el volumen de espiración forzada en un segundo.</p> <p>† Los valores mínimos y máximos previos para FEV₁ se refieren a los valores mínimos y máximos históricos registrados desde que los pacientes fueron examinados por primera vez en la clínica.</p> <p>‡ La dosis de corticosteroide inhalado es el equivalente de fluticasona inhalada.</p>		

Resultados

Diecinueve de los 20 pacientes completaron el estudio. Un individuo que recibió el fármaco activo se retiró del estudio después de la tercera infusión debido a insuficiencia cardiaca, pero se incluyó en el análisis. Así pues, los análisis principales incluían 20 pacientes, y el análisis del per-protocolo incluía solo los 18 individuos que presentaban eosinofilia de las vías respiratorias en la línea base.

Resultados Primarios

Exacerbaciones

Hubo 12 exacerbaciones de asma en el grupo de placebo. Nueve estaban asociadas con eosinofilia en el esputo y tres estaban asociadas con neutrofilia en el esputo, dos de las cuales correspondían a un paciente que se trató finalmente por una exacerbación asociada con eosinofilia en el esputo. Así pues, 10 de los 11 pacientes en el grupo de placebo sufrieron exacerbaciones que condujeron a tratamiento con prednisona o antibióticos. En contraste, hubo dos eventos en el grupo de mepolizumab (una exacerbación neutrofilica y una retirada debida a evento adverso) (p = 0,008). Las exacerbaciones se identificaron por una disminución en el FEV₁ y criterios adicionales en 7 pacientes (uno en el grupo de tratamiento activo y 6 en el grupo de placebo), por un aumento en el rescate del agonista β₂ (3 pacientes en el grupo de placebo), y por síntomas nocturnos (un paciente en el grupo de placebo). Un cambio en la escala de Likert sola o a discreción del médico no se utilizó en ningún paciente para identificar una exacerbación o iniciar un cambio en la dosis de prednisona. El tiempo mediano hasta la exacerbación (con indiferencia del tipo de bronquitis) fue de 12 semanas en el grupo de placebo y 20 semanas en el grupo de mepolizumab (p = 0,003). (Figura 2).

Tampoco se registró ninguna exacerbación asociadas con bronquitis neutrofílica en el grupo de mepolizumab, mientras que se registraron 3 en el grupo de placebo.

Reducción en la Dosis de Prednisona

5 En el grupo de mepolizumab, los pacientes tuvieron una reducción media (\pm SD) de prednisona de 83,8% \pm 33,4% de la reducción máxima posible por protocolo comparada con 47,4% \pm 40,5% en el grupo de placebo ($p < 0,04$). En términos absolutos, la dosis media de prednisona se redujo desde 11,9 mg a 3,9 mg en el grupo de mepolizumab y desde 10,7 a 6,4 mg en el grupo de placebo (reducción mediana en los dos grupos, de 10 a 5 mg) ($P = 0,11$).

Análisis de Subgrupos Pre-Especificados

10 Datos para 8 de los 10 pacientes en el grupo de placebo que tuvieron una exacerbación acompañada por eosinofilia en el esputo y fueron censados en dicho momento, mientras que ninguno de los pacientes que recibieron mepolizumab tuvo una exacerbación asociada con eosinofilia en el esputo ($P = 0,02$). Hubo 3 exacerbaciones en el grupo de placebo asociadas con eosinofilia en el esputo. En el grupo de mepolizumab, hubo 5 episodios de números incrementados de neutrófilos en el esputo (en 4 pacientes) durante las visitas de rutina, pero los episodios no estaban asociados con un cambio en las medidas que definen una exacerbación y por tanto no fueron tratados.

15 En el grupo de mepolizumab hubo una reducción media (\pm SD) en el uso de prednisona de 94,3% \pm 12,9% de la reducción máxima posible por protocolo comparada con 47,5% \pm 42,2% en el grupo de placebo ($p = 0,01$).

Resultados Secundarios pre-Especificados

20 Una sola infusión de mepolizumab estaba asociada con una reducción en el número de eosinófilos hasta dentro de límites normales en el esputo ($P = 0,005$) y en la sangre ($P = 0,004$). Los niveles se mantenían dentro de los límites normales después de reducciones en la dosis de prednisona durante hasta 8 semanas después de la última infusión de mepolizumab ($P = 0,01$). En contraste, una reducción en la dosis de prednisona en el grupo de placebo estaba asociada con un aumento importante en el número de eosinófilos en el esputo y la sangre (Figura 3 y Tablas 2A). No se apreciaba efecto significativo alguno de mepolizumab en tipos de células distintos de los eosinófilos en el esputo o la sangre, excepto una reducción significativa de linfocitos en el esputo 4 semanas después de la quinta infusión (25 $P = 0,001$). El tratamiento con mepolizumab estaba asociado con un aumento moderado en FEV₁ (valor medio 300 ml), una mejora no significativa en los síntomas de asma, y una mejora significativa en los registros del Cuestionario de Control de Asma Juniper ($P = 0,01$) (Tabla 2A y Figura 3).

Resultados Secundarios

30 Una sola infusión de mepolizumab reducía los eosinófilos en el esputo y la sangre hasta dentro de límites normales, manteniéndose los mismos después de reducciones en la dosis de prednisona ($p < 0,05$) y durante hasta 8 semanas después de la última infusión de mepolizumab. En contraste, los eosinófilos en el esputo y la sangre aumentaban significativamente con la reducción de prednisona en el grupo de placebo (Tabla 2B). El tratamiento con mepolizumab estaba asociado con la mejora en FEV₁, los síntomas de asma y el registro del cuestionario de control de asma como se muestra en la Tabla 2A.

35 Un sumario de variables antes y después del tratamiento para los pacientes tratados con mepolizumab se presenta en la Tabla 2A. Un sumario de variables antes y después del tratamiento para los pacientes tratados con placebo se presenta en la Tabla 2B.

Tabla 2A. Variables antes y después del tratamiento con mepolizumab.

VARIABLES	Visita 1 Línea Base	Visita 4 4 semanas después de la Primera dosis	Visita 12 4 semanas después de la Última dosis	Visita 14 8 semanas después de la Última dosis
Número de pacientes	9	9	7	7
Eosinófilos en esputo (%)				
Mediana	16,6	0,0†	1,3†	0,3†
Rango	1,6-54,3	0-4,0	0,0-11,3	0,0-4,6
Eosinófilos en sangre \pm por mm ³	664,4 \pm 492,5	49,5 \pm 37,46†	64,5 \pm 37,94†	76,3 \pm 39,36†
FEV ₁ después de broncodilatación				
Valor \pm litros	2,0 \pm 0,88	2,1 \pm 0,99	2,4 \pm 1,06‡	2,3 \pm 0,87
% del valor predicho	66,6 \pm 18,25	69,7 \pm 17,7	71,9 \pm 17,3‡	70,3 \pm 13,2

Variables	Visita 1 Línea Base	Visita 4 4 semanas después de la Primera dosis	Visita 12 4 semanas después de la Última dosis	Visita 14 8 semanas después de la Última dosis
Cuestionario de Control del Asma Juniper ^a	1,9±0,78	1,3±0,91 †	1,2±0,81†	1,3±0,91†
Registro de Tos ^b	6,0±0,82	5,2±0,80†	5,3±0,96†	5,5±1,00
Registro de Síntomas ^c	29,4±2,9	28,7±4,9	31,6±2,30	30,1 ±4,02

Los valores más-menos son valores medios ± SD. FEV₁ denota el volumen de espiración forzada en un segundo.

† P < 0,05 para la comparación con el valor basal.

‡ P < 0,05 para la comparación con el cambio correspondiente respecto a la línea base en el grupo de placebo

^aEl registro del Cuestionario de Control del Asma Juniper abarca de 0 a 6, indicando los registros mayores peor control.

^bEl registro de tos, que se midió únicamente en los pacientes sin asma presente en el momento de la selección, abarca de 1 a 7, indicando los registros más bajos una mayor gravedad de los síntomas.

^cEl registro de síntomas abarca de 7 a 35, indicando los registros más bajos mayor gravedad de los síntomas. Este registro consiste en una evaluación compuesta de dificultad de respiración, rigidez torácica, respiración sibilante, tos y producción de esputo, clasificados cada uno en una escala de Likert de 7 puntos.

Tabla 2B. Variables antes y después del tratamiento con placebo

Variables	Visita 1 Línea Base	Visita 4 4 semanas después de la Primera dosis	Visita 12 4 semanas después de la Última dosis	Visita 14 8 semanas después de la Última dosis	Exacerbación	4 semanas después de la Exacerbación
Número de pacientes	11	10	2	2	9	9
Eosinófilos en esputo (%)						
Mediana	4,0	3,0	3,2	5,0	25,3	4,0
Rango	0-35,3	0,0-16,3	1,3-5,0	1,0-9,0	5,0-63,7	1,3-52,5
Eosinófilos en sangre \pm per mm ³	352,1 \pm 253,74	295,8 \pm 207,39	657,0 \pm 413,23	1224,0 \pm 1383,03	655,5 \pm 254,77	622,4 \pm 498,4
FEV ₁ después de broncodilatación						
Valor \pm litros	2,2 \pm 0,92	2,3 \pm 0,94	2,3 \pm 0,44	2,3 \pm 0,39	2,0 \pm 0,97	2,2 \pm 0,8
% del valor predicho	74,3 \pm 17,8	75,6 \pm 17,0	78,4 \pm 20,9	78,1 \pm 19,2	60,9 \pm 20,7	74,4 \pm 14,4
Cuestionario de Control del Asma Juniper ^a	1,8 \pm 0,92	1,6 \pm 0,88	1,2 \pm 0,52	1,2 \pm 0,28	2,0 \pm 1,04	1,6 \pm 1,4
Registro de Tos ^b	6,3 \pm 0,96	5,2 \pm 1,2	NA	NA	5,8 \pm 1,1	6,2 \pm 1,0
Registro de Síntomas ^c	29,8 \pm 5,14	30,8 \pm 2,9	33,2 \pm 1,56	32,5 \pm 3,54	27,2 \pm 4,18	29,4 \pm 7,3

Los valores más-menos son valores medios \pm SD. FEV₁ denota el volumen de espiración forzada en un segundo.

† P < 0,05 para la comparación con el valor basal.

‡ P < 0,05 para la comparación con el cambio correspondiente respecto a la línea base en el grupo de placebo

^aEl registro del Cuestionario de Control del Asma Juniper abarca de 0 a 6, indicando los registros mayores peor control.

^bEl registro de tos, que se midió únicamente en los pacientes sin asma presente en el momento de la selección, abarca de 1 a 7, indicando los registros más bajos una mayor gravedad de los síntomas.

^cEl registro de síntomas abarca de 7 a 35, indicando los registros más bajos mayor gravedad de los síntomas. Este registro consiste en una evaluación compuesta de dificultad de respiración, rigidez torácica, respiración sibilante, tos y producción de esputo, clasificados cada uno en una escala de Likert de 7 puntos.

Seguridad

Un paciente en el grupo de mepolizumab sufrió dificultad de respiración progresiva después de recibir 3 infusiones del fármaco y se retiró del estudio. Los investigadores, que no conocían las asignaciones de los grupos de estudio, determinaron que este paciente padecía enfermedad preexistente de las arterias coronarias; la falta de aliento era atribuible a insuficiencia cardíaca debida a cardiomiopatía isquémica. El paciente no se sometió a biopsia endocárdica o análisis por imagen de resonancia magnética cardíaca para excluir la cardiomiopatía eosinofílica. Un paciente en el grupo de placebo murió repentinamente en su casa, 6 meses después de la terminación del estudio completo. En la autopsia, la causa de la muerte se identificó como parada cardíaca repentina debida posiblemente a una taquiarritmia ventricular y no se asignó a empeoramiento del asma. Un paciente del grupo de mepolizumab informó que padecía dolores y cansancio cuando se redujo la dosis de prednisona a 2,5 mg. Un paciente del grupo de placebo experimentó hipoadrenalismo durante la reducción de prednisona de 12,5 mg a 5 mg por día (como se demostró por una respuesta débil al cortisol para un test breve de estimulación con corticotropina). No se registró ningún otro evento adverso importante. No había anomalías significativas de ningún tipo en los valores químicos de la sangre atribuibles a mepolizumab.

15 Discusión

Estos datos muestran que en el paciente raro con asma que continúa padeciendo eosinofilia en el esputo incluso después del tratamiento con prednisona oral y corticosteroides inhalados en dosis alta, dicho tratamiento con un anticuerpo monoclonal humanizado contra IL-5 permite una reducción en la dosis de prednisona sin el desarrollo de exacerbaciones del asma. Estos resultados son contrarios a los resultados negativos de estudios anteriores con un anticuerpo similar (Leckie, *et al. Lancet* 2000; 356: 2144-8; Kips, *et al. Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1655-9; y Flood-Page, *et al. Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1062-71) en pacientes con formas más comunes de asma y en concordancia con los del síndrome de hipereosinofilia (HES) (Klion, *et al. Blood* 2004; 103: 2939-2941; Garrett, *et al. J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 115-119; y Rothenberg, *et al. N Engl J Med* 2008; 358: 1215-28), y en dos resúmenes de informes de caso de asma con eosinofilia en el esputo (Korn, *et al. Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A486) y HES con asma (Hargreave, *et al. Clin Exp Allergy (abstract)* 2004; 34: 1807).

En los pacientes del estudio presente, con asma de comienzo en la edad adulta, la eosinofilia en el esputo que persistía en presencia de tratamiento con corticosteroides orales e inhalados se invirtió por el tratamiento con anti-IL-5 y los pacientes mejoraron clínicamente. En contraste, en los estudios anteriores, los eosinófilos en el esputo o bien no se midieron, o se apreciaba poca o ninguna eosinofilia en el esputo al comienzo del estudio (Kips, *et al. Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1655-9 y Flood-Page, *et al. Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1062-71). Ninguno de los estudios anteriores consignaba el efecto de este tratamiento sobre el pequeño subconjunto de pacientes con eosinofilia de las vías respiratorias en la línea base. Por tanto, es posible que la falta de beneficio clínico en las pruebas anteriores fuese debida a que la mayoría de los pacientes aleatorizados no tenían el fenotipo clínico estudiado por los autores de esta invención, eosinofilia persistente de las vías respiratorias a pesar del tratamiento con corticosteroides.

Este estudio tiene limitaciones importantes. En primer lugar, había un desequilibrio en el porcentaje inicial de eosinófilos en el esputo entre los dos tratamientos, teniendo el grupo de mepolizumab un mayor recuento de eosinófilos en el esputo. Es posible que los pacientes que responden a mepolizumab sean aquéllos que presentan los números más altos de eosinófilos en el esputo a pesar de tratamiento con corticosteroides. En segundo lugar, aunque el estudio demostraba un efecto importante de reducción del consumo de prednisona, no había una diferencia estadísticamente significativa en el resultado clínicamente más valioso de las dosis finales de prednisona en los dos grupos de tratamiento. En tercer lugar, el estudio estaba basado en la evidencia objetiva pasada de asma como se indicaba por la limitación del flujo variable de aire. Dado que la mayoría de los pacientes tenían exacerbaciones frecuentes en el pasado y estaban sometidos a una dosis de mantenimiento de broncodilatador de acción prolongada o padecían una obstrucción moderada del flujo de aire en la línea base, el estudio no se comprobó de nuevo en cuanto a reversibilidad de albuterol o de la hipersensibilidad de las vías respiratorias a metacolina en todos los pacientes en la línea base. En cuarto lugar, los pacientes estudiados representan únicamente una pequeña proporción de pacientes con asma y eosinofilia persistente en el esputo, y los resultados de la presente invención probablemente no sean aplicables a la mayoría de los pacientes con asma. En quinto lugar, a pesar de los esfuerzos realizados, los investigadores pueden no haberse mantenido completamente a ciegas en cuanto a la asignación del tratamiento, dado que estaban parcialmente advertidos de los recuentos de células en el esputo. En sexto lugar, el estudio es muy pequeño y no puede considerarse como clínicamente directivo.

En resumen, el mepolizumab intravenoso reduce los eosinófilos en sangre y esputo y reduce el consumo de prednisona en pacientes con asma que presentaban eosinófilos en el esputo a pesar de tratamiento oral con prednisona y con esteroides inhalados en dosis alta. Este pequeño estudio piloto tiene valor potencial clínicamente directivo y pone de manifiesto la importancia de seleccionar los individuos con eosinofilia de las vías respiratorias para estudiar un fármaco anti-eosinófilos en el asma.

Listado de Secuencias

<110> HARGREAVE, Fredrick

VENTRESCA, Giampietro

<12> Métodos de tratamiento

<130> PU62905

<150>

<151>

<150> US 61/040363

<151> 2008-03-28

<160> 21

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 334

<212> DNA

<213> Murino

<400> 1

```

acctggcctg gtggcgccct cacagagcct gtccatcact tgcactgtct ctgggttttc 60
attaaccagc tatagtgtac actgggttcg ccagcctcca ggaaagggtc tggagtggct 120
gggagtaata tgggctagtg gaggcacaga ttataattcg gctctcatgt ccagactgag 180
catcagcaaa gacaactcca agagccaagt tttcttaaaa ctgaacagtc tgcaaaactga 240
tgacacagcc atgtactact gtgccagaga tcccccttct tccttactac ggettgacta 300
ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 334
    
```

<210> 2

<211> 315

<212> DNA

<213> Murino

<400> 2

```

tctcctga gtgtgtcagc aggagagaag gtcactatga gctgcaagtc cagtcagagt 60
ctgttaaaca gtggaaatca aaagaactac ttggcctggg accagcagaa accagggcag 120
octcctaaac ttttgatcta cggggcatcc actaggggat ctgggggtccc tgatcgcttc 180
acaggcagtg gatotggaac cgatttcaact ctttccatca gcagtgtgca ggctgaagac 240
ctggcagttt attactgtca gaatgttcat agttttccat tcacgttcgg ctcggggaca 300
gagttggaaa taaaa 315
    
```

<210> 3

<211> 334

<212> DNA

<213> Murino

<400> 3

```

acctggcctg gtggcgccct cacagagcct gtccatcact tgcactgtct ctgggttttc 60
attaaccagt tatagtgtac actgggttcg ccagcctcca ggaaagggtc tggagtggct 120
gggagtaata tgggctagtg gaggcacaga ttataattcg gctctcatgt ccagactgag 180
catcagcaaa gacaactcca agagccaagt tttcttaaaa ctgaacagtc tgcaaaactga 240
tgacacagcc atgtactact gtgccagaga tcccccttct tccttactac ggettgacta 300
ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 334
    
```

<210> 4

<211> 315

ES 2 441 945 T3

<212> DNA

<213> Murino

<400> 4

```
tcttccctga gtgtgtcagc aggagagaag gtcactatga gctgcaagtc cagtcagagt 60
ctattaaaca gtggaaatca aaagaactac ttggcctggg accaacagaa accagggcag 120
cctcctaaac ttttgatcta cggggcatcc actaggggat ctgggggtccc tgatcgcttc 180
acaggcagtg gatctggaac cgatttcact cttaccatca gcagtgtgca ggctgaagac 240
ctggcagttt attactgtca gaatgatcat agttttccat tcacgttcgg ctcggggaca 300
gagttggaaa taaaa 315
```

<210> 5

<211> 334

<212> DNA

<213> Murino

<400> 5

```
acctggcctg gtggcgccct cacagagcct gtccatcact tgcactgtct ctgggttttc 60
at'aaccagc tatagtgtac actgggttcg ccagcctcca ggaaagggtc tggagtggct 120
gggagtaatc tgggctagtg gaggcacaga ttataattcg gctctcatgt ccagactgag 180
catcagcaaa gacaactcca agagccaagt tttcttaaaa ctgaacagtc tgcaaaactga 240
tgacgcagcc atgtactact gtgccagaga tccccctttt tccttactac ggcttgactt 300
ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 334
```

<210> 6

<211> 315

<212> DNA

<213> Murino

<400> 6

```
tctctcttga gtgtgtcagc aggagagaag gtcactatga gctgcaagtc cagtcagagt 60
ctgttaaaca gtggaaatca aaaaaactac ttggcctggg accagcagaa accagggcag 120
cctcctaaac ttttgatcta cggggcatcc actaggggat ctgggggtccc tgatcgcttc 180
acaggcagtg gatctggaac cgatttcact cttaccatca gcagtgtgca ggctgaagac 240
ctggcagttt attactgtca gaatgatcat agttttccat tcacgttcgg ctcggggaca 300
gagttggaaa taaaa 315
```

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Murino

<400> 7

```
Ser Tyr Ser Val His
1 5
```

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Murino

<400> 8

```
Val Ile Trp Ala Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
1 5 10 15
```

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Murino

ES 2 441 945 T3

<400> 9
Asp Pro Pro Ser Ser Leu Leu Arg Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> Murino

<400> 10
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Ala

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> Murino

<400> 11
Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Murino

<400> 12
Gln Asn Val His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> Murino

<400> 13
Gln Asn Asp His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> Murino

<400> 14
Asp Pro Pro Phe Ser Leu Leu Arg Leu Asp Phe
1 5 10

<210> 15
<211> 119
<212> PRT

ES 2 441 945 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Murino/Homo sapiens

<400> 15

```

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1          5          10          15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
 20          25          30
Ser Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35          40          45
Gly Val Ile Trp Ala Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Met
 50          55          60
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65          70          75
Lys Leu Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85          90          95
Arg Asp Pro Pro Ser Ser Leu Leu Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100         105         110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115
    
```

<210> 16

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Murino/Homo sapiens

<400> 16

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Ala Gly
 1          5          10          15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20          25          30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35          40          45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50          55          60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
 65          70          75
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85          90          95
Val His Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Glu Leu Glu Ile
 100         105         110
Lys
    
```

<210> 17

<211> 60

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

atggtgttgc agaccaggt cttcatttct ctgttgctct ggatctctgg tgcctacggg 60

<210> 18

<211> 357
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223>

<400> 18
 caggttaacc tgcgtgaatc cggtcggca ctagttaaac cgaccagac cctgacgtta 60
 acctgcaccg tctccggtt ctccctgacg agctatagtg tacactgggt cagtcagccg 120
 ccgggtaaag gtctagaatg gctgggtgta atatgggcta gtggaggcac agattataat 180
 tcggctctca tgtcccgtct gtcgataacc aaagacacct cccgtaacca ggttgttctg 240
 accatgacta acatggacc cggttgacacc gctacctact actgcgctcg agatccccct 300
 tcttccttac tacggcttga ctactggggt cgtggtacc cagttaccgt gagctca 357

<210> 19
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Murino/Homo sapiens - humanizada

<400> 19
 Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Ala Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Met
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val Val Leu
 65 70 75 80
 Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Pro Pro Ser Ser Leu Leu Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
 100 105 110
 Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 20
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Murino/Homo sapiens - humanizada

<400> 20
 gatatcgtga tgaccagtc tccagactcg ctagctgtgt ctctggggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agagctctca gactctgtta aacagtgga atcaaaagaa ctacttggcc 120
 tggtatcagc agaaaccgg gcagctcct aagttgctca ttacggggc gcgactagg 180
 gaatctgggg tacctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtatactact gtcagaatgt tcatagtttt 300
 ccattcacgt tcggcggagg gaccaagttg gagatcaaa 339

<210> 21
 <211> 113
 <212> PRT

ES 2 441 945 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Murino/Homo sapiens - humanizada

<400> 21

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
           20           25           30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
           35           40           45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
           50           55           60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
           65           70           75           80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
           85           90           95
Val His Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
           100           105           110
Lys
    
```

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende al menos un anticuerpo neutralizante humanizado anti-IL-5 humana para uso en el tratamiento de un humano que padece bronquitis eosinofílica dependiente de esteroides, caracterizada porque el esteroide es prednisona y en donde la prednisona se reduce al menos aproximadamente en un 90% en dicho humano después del tratamiento.
2. El uso de al menos un anticuerpo neutralizante humanizado anti-IL-5 humana en la fabricación de una composición para el tratamiento de la bronquitis eosinofílica dependiente de esteroides, caracterizada porque el esteroide es prednisona y en donde la prednisona se reduce al menos aproximadamente en un 90% en dicho humano después del tratamiento.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde dicho al menos un anticuerpo neutralizante humanizado anti-IL-5 humana comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 19.
4. La composición de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde dicho al menos un anticuerpo neutralizante humanizado anti-IL-5 humana comprende una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 21.
- 15 5. La composición de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde dicho al menos un anticuerpo neutralizante humanizado anti-IL-5 humana comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 19 y una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 21.
- 20 6. La composición de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde dicho humano padece al menos un trastorno adicional asociado con exceso de producción de eosinófilos seleccionado del grupo constituido por asma atópica, dermatitis atópica, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, asma, asma grave, neumonía eosinofílica crónica, aspergillosis broncopulmonar alérgica, enfermedad celiaca, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de mialgia eosinofílica, síndrome hipereosinofílico, reacciones edematosas que incluyen angioedema episódico, infecciones helmínticas, eosinofilia asociada con infección parasitaria y/o el tratamiento de infección parasitaria, dermatitis por oncocercosis, esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, enteritis eosinofílica, colitis eosinofílica, micropoliposis nasal, poliposis nasal, asma de intolerancia a la aspirina, apnea obstructiva del sueño, asma crónica, enfermedad de Crohn, escleroderma y fibrosis endomiocárdica, preferiblemente en donde el trastorno adicional es asma o asma grave.
- 25 7. La composición de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde dicha composición se administra por vía intravenosa, preferiblemente en donde dicha composición se administra a una dosis de 750 mg.
- 30 8. La composición o el uso de la reivindicación 7, en donde dicha dosis intravenosa se administra por vía intravenosa durante 30 minutos.
9. La composición de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde el humano que padece bronquitis eosinofílica dependiente de esteroides experimenta una reducción estadísticamente significativa en las exacerbaciones de la bronquitis eosinofílica después de recibir al menos una dosis de dicha composición.
- 35 10. La composición de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde el nivel de eosinófilos en dicho humano se reduce a dentro de los límites normales después de al menos una dosis de dicha composición, preferiblemente en donde dicho nivel de eosinófilos se mantiene dentro de límites normales durante al menos 8 semanas después de la última dosis de dicha composición.
- 40 11. La composición de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde dicha composición comprende un primer anticuerpo neutralizante humanizado anti-IL-5 humana y un segundo anticuerpo neutralizante humanizado anti-IL-5 humana.
12. La composición de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde dicha composición se coadministra con un esteroide.
13. La composición o el uso de la reivindicación 10, en donde dicho nivel de eosinófilos se reduce en dicho humano en sangre y/o esputo.

45

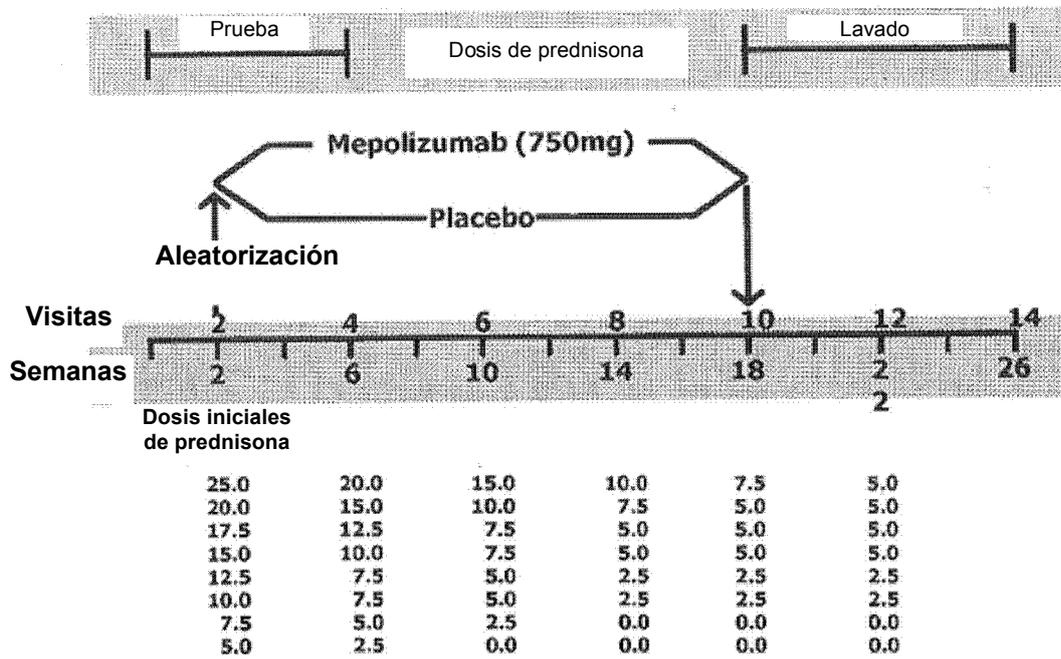
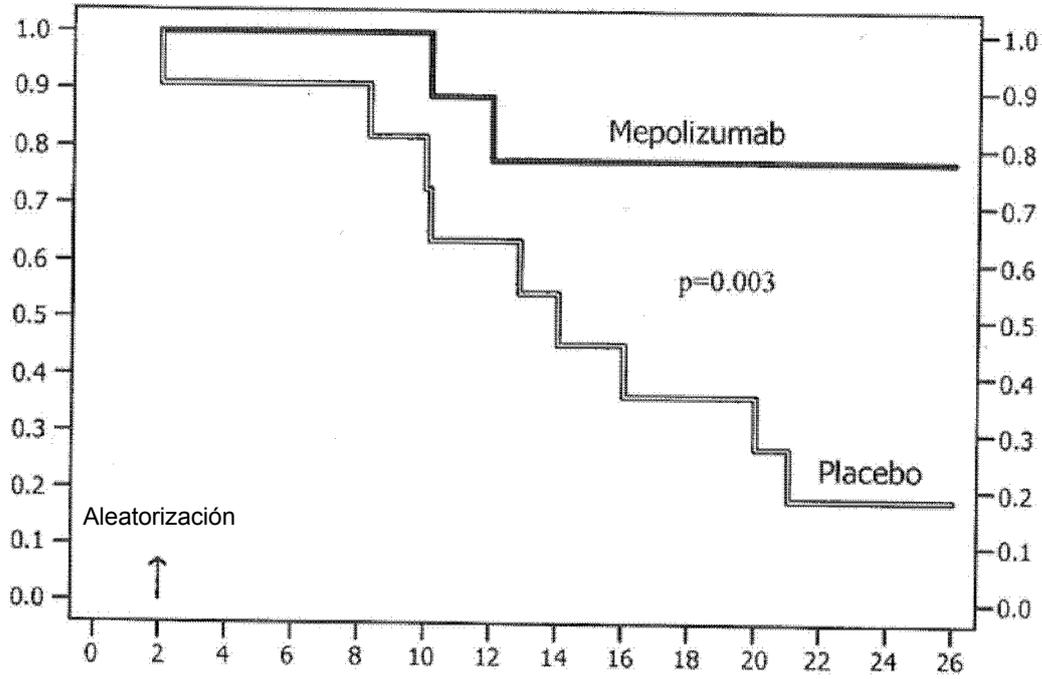


Figura 1



Número en riesgo	Tiempo hasta la Exacerbación (semanas)							
Mepolizumab: 9	9	8	7	7	7	7	7	7
Placebo: 10	9	7	7	5	4	3	2	

Figura 2

