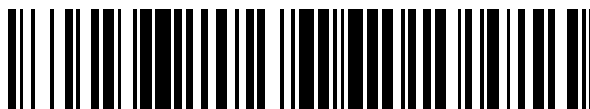


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 779**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2013** **PCT/US2013/057898**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014** **WO14039461**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2013** **E 13765844 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018** **EP 2892927**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de la dermatitis atópica administrando un antagonista de IL-4R**

30 Prioridad:

07.09.2012 US 201261697972 P
18.12.2012 US 201261738715 P
03.01.2013 US 201361748588 P
14.02.2013 US 201361764624 P
22.02.2013 US 201361768229 P
27.02.2013 US 201361770091 P
14.03.2013 US 201361782420 P
26.04.2013 US 201361816191 P 10.07.2013 FR
1356759

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
12.07.2018

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:

ARDELEANU, MARIUS;
GRAHAM, NEIL;
HAMILTON, JENNIFER, D.;
KIRKESSELI, STEPHANE, C.;
KUNDU, SUDEEP;
MING, JEFFREY;
RADIN, ALLEN;
ROCKLIN, ROSS, E. y
WEINSTEIN, STEVEN, P.

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 2 675 779 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 el tratamiento de la dermatitis atópica administrando un antagonista de IL-4R

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a dermatitis atópica.

10 Antecedentes

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel crónica/recurrente, caracterizada por prurito intenso (por ejemplo, fuerte picor) y por lesiones escamosas y eccematosas secas. La DA está frecuentemente asociada a otros trastornos atópicos tales como rinitis alérgica y asma. La enfermedad grave puede ser extremadamente incapacitante debido a problemas psicológicos importantes, pérdida de sueño significativa y alteración de la calidad de vida, lo que conduce a costes socioeconómicos.

La fisiopatología de la DA está influida por una compleja interacción entre la sensibilización mediada por inmunoglobulina E (IgE), el sistema inmunitario y factores ambientales. El defecto de la piel primario puede ser una alteración inmunológica que causa sensibilización mediada por IgE, con disfunción de la barrera epitelial que es consecuencia de tanto mutaciones genéticas como inflamación local. La DA empieza frecuentemente en la infancia antes de la edad de 5 y puede continuar en la adultez.

Como tratamientos típicos para la DA se incluyen lociones e hidratantes tópicos, pomadas de corticosteroides tópicos, cremas o inyecciones. Sin embargo, la mayoría de las opciones de tratamiento solo ofrecen alivio temporal, incompleto, de los síntomas. Además, muchos pacientes con DA de moderada a grave llegan a ser resistentes al tratamiento por corticosteroides tópicos o por inhibidores de calcineurina. Así, existe la necesidad en la materia de novedosas terapias dirigidas para el tratamiento y/o la prevención de la DA.

En la actualización editorial de Peck et al. (2012) Expert Opinion on Emerging Drugs England, 17(2): 129-133, se hace referencia a tratamientos emergentes de dermatitis atópica. Corren et al. (2010) American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 181(8): 788-796, hacen referencia a un estudio en fase 2, aleatorizado, controlado, de AMG 317, un antagonista de IL4R, en pacientes con asma.

35 Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a métodos de tratamiento, prevención y/o reducción de la gravedad de los síntomas de la dermatitis atópica (DA), que incluye DA de moderada a grave. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-receptor de interleucina-4 humana (IL-4R), o fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso en un método de tratamiento de dermatitis atópica de moderada a grave en un paciente, en la que el paciente es resistente, no sensible o inadecuadamente sensible a corticosteroides tópicos o inhibidores tópicos de calcineurina. Ciertas realizaciones de la invención se refieren a una composición farmacéutica tal para su uso en tales métodos donde los métodos son para tratar, mejorar o prevenir DA de moderada a grave en un paciente que es resistente a tratamiento por un corticosteroide tópico o un inhibidor de calcineurina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tal donde los métodos tratan pacientes con DA de moderada a grave que no está controlada a pesar del tratamiento con un corticosteroide tópico o un inhibidor de calcineurina. Los métodos comprenden administrar a un sujeto o un paciente en necesidad de los mismos una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-receptor de interleucina-4 humana (IL-4R) o fragmento de unión al antígeno del mismo. Según ciertas realizaciones de la presente invención, el antagonista de IL-4R es un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente al IL-4R humano. Los ejemplos de anticuerpos anti-IL-4R humana que pueden usarse en el contexto de los métodos de la presente invención se describen en otra parte de este documento, incluido el Ejemplo de trabajo 1. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-4R humana, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo anti-IL-4R que tiene las características de unión del anticuerpo de referencia referido en el presente documento como "mAb1" (por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende las regiones determinantes de la complementariedad de mAb1). En una realización, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR) en un par de secuencias de la región variable de la cadena pesada (HCVR)/ región variable de la cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 162/164.

También se desvelan métodos de tratamiento, reducción, mejora o prevención de prurito en un paciente, que comprenden la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En un caso, el paciente padece DA de moderada a grave. En algunos casos, el paciente que padece DA es resistente al tratamiento por ya sea un corticosteroide tópico o un inhibidor de calcineurina.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica de la invención es para el uso en un método de tratamiento de DA de moderada a grave en un paciente, comprendiendo el método administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R humana, y determinar una mejora en un parámetro asociado a DA. La mejora puede ser determinada o ensayada o cuantificada por métodos muy conocidos en la técnica. Parámetros asociados a DA y mejoras en ellos se tratan en cualquier parte en el presente documento, que incluye, por ejemplo, en el Ejemplo de trabajo 7.

Según ciertas realizaciones a modo de ejemplo, la composición farmacéutica de la invención es para su uso en un método de mejora de uno o más parámetro(s) asociado(s) a DA en un sujeto en necesidad del mismo. Mejoras en los parámetros asociados a DA incluyen, por ejemplo, una disminución en la puntuación de la Evaluación global del investigador (IGA); una disminución en la puntuación de Participación del área superficial del cuerpo de dermatitis atópica (BSA); una disminución en la puntuación del Área de eccema e índice de gravedad (EASI); una disminución en la puntuación de SCORAD; una disminución en la escala de prurito 5-D; y/o una disminución en la puntuación de la Escala de calificación numérica (NRS) de prurito. En realizaciones a modo de ejemplo, la mejora en un parámetro asociado a DA está seleccionada del grupo que consiste en: (i) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de IGA de al menos el 25 %; (ii) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de BSA de al menos el 35 %; (iii) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de EASI de al menos el 45 %; (iv) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de SCORAD de al menos el 30 %; (v) una disminución desde el nivel inicial en la escala de prurito 5-D de al menos el 15 %; (vi) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de NRS de prurito de al menos el 25 %; y (vii) porcentaje de respondedores con ≥ 50 % de mejora en EASI (EASI50).

En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en IGA de al menos el 25 % en el día 22 hasta al menos el día 85 después de la administración de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de BSA de al menos el 40 % en el día 29 hasta al menos el día 85 tras la administración de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de EASI de al menos el 50 % en el día 29 hasta al menos el día 85 después de la administración de la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de EASI de al menos el 50 % en el día 29 en al menos el 70 % de sujetos administrados con la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de SCORAD de al menos el 30 % en el día 29 hasta al menos el día 85 tras la administración de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en la escala de prurito 5-D de al menos el 15 % en el día 15 hasta al menos el día 85 después de la administración de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de NRS de al menos el 25 % al final de la semana 2 hasta al menos el final de la semana 10 después de la administración de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en IGA de al menos el 45 % en el día 85 hasta al menos el día 197 después de la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de BSA de al menos el 50 % en el día 85 hasta al menos el día 197 después de la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de EASI de al menos el 60 % en el día 85 hasta al menos el día 197 después de la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de SCORAD de al menos el 45 % en el día 85 hasta al menos el día 197 después de la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en la escala de prurito 5-D de al menos el 30 % en el día 85 hasta al menos el día 197 después de la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA comprende una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de NRS de al menos el 50 % en el día 85 hasta al menos el día 197 después de la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.

Según otras realizaciones a modo de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención es para su uso en un método de tratamiento de DA en un sujeto, comprendiendo los métodos: (a) seleccionar un sujeto que presenta un nivel elevado de al menos un biomarcador asociado a DA; y (b) administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R humana. Biomarcadores asociados a DA a modo de ejemplo que pueden evaluarse y/o medirse en el contexto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, quimiocina regulada y activada del timo (TARC; también conocida como CCL17), inmunoglobulina E (IgE), eotaxina-3, lactato deshidrogenasa (LDH), eosinófilos, IgE específica de antígeno (por ejemplo, prueba de Phadiatop™) y periostina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención es para su uso en métodos que comprenden determinar el nivel de un biomarcador asociado a DA en un paciente en necesidad del mismo, seleccionar un paciente con un nivel elevado del biomarcador asociado a DA, y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a IL-4R humana. En algunas realizaciones, el paciente se selecciona adquiriendo información sobre el nivel de un biomarcador asociado a DA en un paciente. En algunas realizaciones, el nivel de un biomarcador asociado a DA se determina por un ensayo o prueba conocido en la técnica o como se desvela en cualquier parte en el presente documento. En una realización, el paciente se selecciona basándose en la presentación de un nivel de IgE superior a aproximadamente 1500 kU/l antes o en el momento del tratamiento. En una realización, el paciente se selecciona basándose en la presentación de un nivel de TARC superior a aproximadamente 1000 pg/ml antes o en el momento del tratamiento. Según un aspecto relacionado de la presente invención, una composición farmacéutica de la invención es para su uso en un método de tratamiento de DA que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, en el que la administración de la composición farmacéutica al sujeto produce una disminución en al menos un biomarcador asociado a DA en el día 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36 o después en el sujeto tras la administración. En ciertas realizaciones, el paciente presenta entre el 5 % y el 20 % de disminución en el nivel de IgE desde el nivel inicial en el día 36 o después tras la administración. En ciertas realizaciones, el paciente presenta entre el 25 % y el 70 % de disminución en el nivel de TARC desde el nivel inicial en el día 4 o después tras la administración.

En la presente invención, la composición farmacéutica proporcionada puede ser una para su uso en un método para disminuir el nivel de uno o más biomarcador(es) asociado(s) a DA en un sujeto, o mejorar uno o más parámetro(s) asociado(s) a DA en un sujeto, en la que los métodos comprenden administrar secuencialmente a un sujeto en necesidad del mismo una dosis inicial única de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, seguido de una o más dosis secundarias de la composición farmacéutica que comprenden el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.

Según ciertas realizaciones, la composición farmacéutica proporcionada puede ser una para su uso en un método para disminuir el nivel de uno o más biomarcador(es) asociado(s) a DA en un sujeto, o mejorar uno o más parámetro(s) asociado(s) a DA en un sujeto, en las que el método comprende administrar al sujeto aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a IL-4R. En ciertas realizaciones, la dosis inicial y la una o más dosis secundarias comprenden cada una aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. Según este aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede administrarse al sujeto a una frecuencia de dosis de, por ejemplo, una vez a la semana. En algunas realizaciones, cada dosis secundaria se administra 1 a 8 semanas después de la dosis inmediatamente precedente. En ciertas realizaciones, se administran al menos 4 dosis del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. En una realización, cada dosis secundaria se administra 1 semana después de la dosis inmediatamente precedente. En ciertas realizaciones, la dosis inicial comprende una primera cantidad del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo y la una o más dosis secundarias, comprenden cada una una segunda cantidad del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la primera cantidad de anticuerpo o fragmento del mismo es 1,5x, 2x, 2,5x, 3x, 3,5x, 4x, o 5x la segunda cantidad del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea o por vía intravenosa.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica proporcionada puede ser una que es para su uso en métodos de tratamiento de DA de moderada a grave que comprende la administración simultánea de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo y un corticosteroide tópico (TCS). En algunas realizaciones, los métodos comprenden además ensayar una mejora en un parámetro asociado a DA. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica proporcionada puede ser una que es para su uso en métodos para mejorar uno o más parámetros asociados a DA, comprendiendo los métodos administrar simultáneamente un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo y un TCS, en los que una mejora en un parámetro asociado a DA está seleccionado del grupo que consiste en: (i) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de IGA de al menos el 45 %; (ii) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de BSA de al menos el 40 %; (iii) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de EASI de al menos el 65 %; (iv) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de SCORAD de al menos el 50 %; (v) una disminución desde el nivel inicial en la escala de prurito 5-D de al menos el 25 %; y (vi) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de NRS de prurito de al menos el 60 %. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA es una disminución desde el

nivel inicial en IGA de al menos el 50 % en el día 29 después de la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA es una disminución desde el nivel inicial en NRS de al menos el 65 % en el día 29 después de la administración. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA es una disminución desde el nivel inicial en EASI de al menos el 70 % en el día 29 después de la administración. En algunas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA es una disminución desde el nivel inicial en SCORAD de al menos el 60 % en el día 29 después de la administración.

En ciertas realizaciones, el TCS está seleccionado del grupo que consiste en un TCS de grupo I, un TCS de grupo II y un TCS de grupo III. En algunas realizaciones, el TCS está seleccionado del grupo que consiste en aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, valerato de betametasona y butirato de hidrocortisona.

En realizaciones relacionadas, la composición farmacéutica proporcionada puede ser una para su uso en métodos para reducir la dependencia de TCS en un paciente con DA de moderada a grave que comprende la administración simultánea de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo y un TCS, en las que la dosificación del TCS se reduce el 50 % en comparación con sujetos sin la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En una realización, la composición farmacéutica proporcionada puede ser una para su uso en métodos para reducir la dosificación de un TCS en el tratamiento de DA de moderada a grave, que comprende la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo simultáneamente con una dosis reducida del TCS. La dosis del TCS puede reducirse más de, por ejemplo, el 10 %, 20 %, 30 %, 40 % o 50 %. En una realización, la dosis del TCS puede reducirse más de, por ejemplo, el 10 %, 20 %, 30 %, 40 % o 50 % en comparación con la dosis usada por el sujeto antes del tratamiento con el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.

La composición farmacéutica de la presente invención puede ser para su uso en un método como se desvela en el presente documento que es uno para su uso en el tratamiento o prevención de DA, para mejorar un parámetro asociado a DA, para disminuir el nivel de al menos un biomarcador asociado a DA, y/o para tratar cualquiera de las otras indicaciones o afecciones desveladas en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno es uno que se une específicamente a IL-4R humana y que comprende secuencias de CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260 y 262/264. En una realización, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que se une específicamente a IL-4R humana comprende secuencias de CDR de la cadena pesada y ligera del par de secuencias de HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 162/164. En una realización, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que se une específicamente a IL-4R humana comprende tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden SEQ ID NO: 148, 150, 152, respectivamente, y tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden SEQ ID NO: 156, 158 y 160, respectivamente.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea o por vía intravenosa al paciente. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a IL-4R. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 300 mg del anticuerpo o fragmento del mismo que se une a IL-4R.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra al paciente antes, después de o simultáneamente con un segundo agente terapéutico. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un corticosteroide tópico (TCS) o un inhibidor de calcineurina.

También se desvela monitorizar la eficacia del tratamiento de DA de moderada a grave en un sujeto con un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de un biomarcador asociado a DA, tal como TARC o suero IgE en una muestra biológica adquirida del sujeto antes del tratamiento con el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo; (b) determinar el nivel de expresión de uno o ambos de TARC e IgE en suero en una muestra biológica adquirida del sujeto después del tratamiento con el antagonista de IL-4R; (c) comparar el nivel determinado en la etapa (a) con el nivel en la etapa (b); y (d) llegar a la conclusión de que el tratamiento es eficaz cuando el nivel determinado en la etapa (b) es inferior al nivel determinado en la etapa (a), o llegar a la conclusión de que el tratamiento no es eficaz cuando el nivel determinado en la etapa (b) es el mismo o superior al nivel determinado en la etapa (a). En una realización, el nivel en la etapa (b) se determina 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, o 5 semanas después de determinar el nivel en la etapa (a). En una realización, el biomarcador es TARC, y si los niveles de TARC disminuyen tras la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al

antígeno del mismo, entonces se determina que tratamiento con el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo es eficaz. En una realización, el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo anti-IL-4R o fragmento de unión al antígeno del mismo y comprende secuencias de CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260 y 262/264.

El nivel de expresión del biomarcador puede determinarse, por ejemplo, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, o más después de la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, y en comparación con el nivel de expresión antes de la administración del antagonista. La dosis o la pauta posológica del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, un anticuerpo anti-IL4R) puede ajustarse tras la determinación. Por ejemplo, si la expresión del biomarcador deja de reducir dentro de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas o más tras la administración del antagonista, entonces puede detenerse el tratamiento con el antagonista, o la dosis del antagonista puede aumentarse. Si la expresión del biomarcador disminuye tras la administración del antagonista, la dosificación del antagonista puede mantenerse o disminuirse, tal como para identificar una dosis eficaz mínima. En algunas realizaciones, el tratamiento se mantiene a la dosis eficaz mínima.

También se desvelan métodos para monitorizar la respuesta de un sujeto al tratamiento con un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, en los que el sujeto tiene DA de moderada a grave, comprendiendo el método: (a) adquirir información referente al nivel de expresión de uno o ambos de TARC e IgE en una muestra biológica del sujeto tras la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo al sujeto; y (b) proporcionar una indicación de que el tratamiento debe ser continuado si el nivel de expresión de TARC o IgE ha disminuido en comparación con el nivel antes del tratamiento con el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En una realización, el biomarcador es TARC, y si se determina que los niveles de TARC se reducen tras la administración del antagonista, entonces se proporciona una indicación para continuar el tratamiento con el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.

También se desvela un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo como se desvela en el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de dermatitis atópica (DA) (por ejemplo, DA eosinófila de moderada a grave, DA extrínseca, DA intrínseca, etc.) o para tratar cualquiera de las otras indicaciones o afecciones desveladas en el presente documento.

La DA puede ser, por ejemplo, DA eosinófila de moderada a grave, etc.

El antagonista de IL-4R empleado en la invención es un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.

La invención incluye una composición farmacéutica que comprende un antagonista de anticuerpo anti-IL4R humana o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de DA y afecciones relacionadas.

La invención también incluye una composición farmacéutica que comprende un antagonista de anticuerpo anti-IL4R o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso en mejorar uno o más parámetros asociados a DA en un sujeto en necesidad del mismo.

Además, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende un antagonista de anticuerpo anti-IL4R o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso en reducir el nivel de uno o más biomarcadores asociados a DA en un sujeto en necesidad del mismo.

La invención incluye una composición farmacéutica que comprende un antagonista de anticuerpo anti-IL-4R humana o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso en el tratamiento de DA en un paciente que tiene un nivel elevado de un biomarcador seleccionado del grupo que consiste en quimiocina regulada y activada del timo (TARC), IgE, eotaxina-3, lactato deshidrogenasa (LDH) y periostina.

La invención incluye además una composición farmacéutica que comprende un antagonista de anticuerpo anti-IL-4R humana o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso en el tratamiento de DA en un sujeto en la que el tratamiento produce una disminución en un biomarcador asociado a DA en el sujeto el día 4, 8, 15, 22, 25, 29 o 36 tras el tratamiento en comparación con el nivel de biomarcador en el sujeto antes del tratamiento. En ciertas realizaciones, el biomarcador asociado a DA es uno o ambos de TARC y IgE.

La invención incluye además una composición farmacéutica que comprende un antagonista de anticuerpo anti-IL-4R humana o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso en mejorar un parámetro asociado a DA, o para reducir el nivel de un biomarcador asociado a DA en un sujeto en necesidad del mismo, en la que la composición

farmacéutica se administra secuencialmente al sujeto como una dosis inicial única seguida de una o más dosis secundarias.

En una realización, la una o más dosis secundarias se administran semanalmente.

5

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 75 mg a 600 mg del anticuerpo anti-IL-4R o fragmento de unión al antígeno del mismo. En una realización, la composición farmacéutica comprende 300 mg del anticuerpo anti-IL-4R o fragmento del mismo.

10 También se desvelan métodos de monitorización de si una dosis terapéutica de un antagonista de receptor de interleucina (IL-4R) administrado a un sujeto humano es segura, comprendiendo dicho método: adquirir información referente a la seguridad del antagonista tras la administración a un ser humano, en los que la información incluye la aparición de uno o más acontecimientos seleccionados del grupo que consiste en una reacción anafiláctica o reacción alérgica aguda que requiere tratamiento inmediato, reacción del sitio de inyección grave que dura más de 24 horas, infección grave, cualquier infección parasítica, aumento de alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 2 intervalo del límite superior de la normalidad (LSN), QTc ≥ 500 ms, embarazo, sobredosis e infección viral por herpes simple tipo II; determinar que ha ocurrido uno o más de dichos acontecimientos, determinar esa dicha dosis terapéutica no es segura, y, opcionalmente informar de que la dosis terapéutica es interrumpida o reducida.

20 También se desvelan métodos de monitorización de si una dosis terapéutica de un antagonista de receptor de interleucina (IL-4R) administrado a un sujeto humano es segura, comprendiendo dicho método: adquirir información referente a la seguridad del antagonista tras la administración a un ser humano, en los que la información incluye la aparición de uno o más acontecimientos seleccionados del grupo que consiste en: reacción anafiláctica o reacción alérgica aguda que requiere tratamiento inmediato, reacción del sitio de inyección grave que dura más de 24 horas, infección grave, cualquier infección parasítica, aumento de alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 2 intervalo del límite superior de la normalidad (LSN), QTc ≥ 500 ms, embarazo, sobredosis e infección viral por herpes simple tipo II; determinar que ni ha ocurrido uno o más de dichos acontecimientos; y determinar que dicha dosis terapéutica es segura.

30 En una realización, la infección es infección de las vías respiratorias superiores, faringitis o sinusitis. En una realización, la reacción del sitio de inyección es eritema, dolor, nódulo, hematoma o prurito. En una realización, el dolor es superior a 2 mm de VAS, por ejemplo, 3 mm a 30 mm de VAS. En una realización, el diámetro de eritema es ≥ 9 mm.

35 En una realización, la dosis terapéutica segura es igual o inferior a 500 mg. En una realización, la dosis terapéutica segura está seleccionada del grupo que consiste en 75 mg, 150 mg y 300 mg.

También se desvelan métodos de cuantificación o monitorización de una cantidad de anticuerpos anti-fármaco en suero sanguíneo de un sujeto humano tras la administración de fármaco en los que el fármaco es un antagonista de receptor de interleucina (IL-4R), comprendiendo dicho método: (a) obtener una muestra de dicho suero sanguíneo de un sujeto humano que se administró con una dosis de dicho anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo; y (b) determinar la cantidad de anticuerpos anti-fármaco en dicha muestra de suero.

45 También se desvelan métodos de comparación de un antagonista de receptor de interleucina (IL-4R) fabricado por un primer proceso y segundo proceso equivalente propuesto, comprendiendo dicho método: adquirir información referente a la seguridad del antagonista tras la administración del antagonista fabricado por el primer proceso a un primer ser humano, y tras la administración del antagonista fabricado por el segundo proceso a un segundo ser humano, en los que la información incluye: uno o más acontecimientos seleccionados del grupo que consiste en una reacción anafiláctica o reacción alérgica aguda que requiere tratamiento inmediato, reacción del sitio de inyección grave que dura más de 24 horas, infección grave, cualquier infección parasítica, aumento de alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 2 intervalo del límite superior de la normalidad (LSN), QTc ≥ 500 ms, embarazo, sobredosis e infección viral por herpes simple tipo II; y en los que si la información no es significativamente diferente para el antagonista fabricado por el primer proceso y el antagonista fabricado por el segundo proceso, entonces se determina que los dos procesos son aceptables para la fabricación de antagonistas equivalentes; y en los que si se determina que la información es significativamente diferente para el antagonista fabricado por el primer proceso y el antagonista fabricado por el segundo proceso, entonces se determina que los dos procesos son inaceptables para la fabricación de antagonistas equivalentes.

60 También se desvelan métodos de comparación de un antagonista de receptor de interleucina (IL-4R) fabricado por un primer proceso y segunda proceso equivalente propuesto, comprendiendo dicho método: adquirir información referente a una dosis terapéutica del antagonista tras la administración de la dosis del antagonista fabricada por el primer proceso a un primer ser humano, y tras la administración de la dosis del antagonista fabricada por el segundo proceso a un segundo ser humano, en los que la información incluye uno o más de: (a) área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo calculada usando el método trapezoidal de tiempo cero a tiempo real (ABC_{última}) de aproximadamente 4 mg·h/ml a aproximadamente 20 mg·h/ml; (b) concentración plasmática máxima observada (C_{máx}) de aproximadamente 15 ug/ml a aproximadamente 42 ug/ml; (c) primer tiempo para alcanzar una

concentración plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$) de aproximadamente 40 h a aproximadamente 280 h; (d) área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo extrapolada al infinito (ABC) de aproximadamente 5.000.000 ng/h*ml a aproximadamente 25.000.000 ng/h*ml y (e) tiempo para alcanzar la semivida terminal de ($t_{1/2^2}$) de aproximadamente 50 h a aproximadamente 200 h, en los que si la información no es significativamente diferente para el antagonista fabricado por el primer proceso y el antagonista fabricado por el segundo proceso, entonces se determina que los dos procesos son aceptables para la fabricación de antagonistas equivalentes; y en los que si se determina que la información es significativamente diferente para el antagonista fabricado por el primer proceso y el antagonista fabricado por el segundo proceso, entonces se determina que los dos procesos son inaceptables para la fabricación de antagonistas equivalentes.

En otro aspecto, la invención puede emplear una forma de dosis terapéutica de una composición farmacéutica que comprende un antagonista de receptor de interleucina (IL-4R), en el que la administración de la forma de dosis a un ser humano proporciona uno o más de: (a) un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo calculada usando el método trapezoidal de tiempo cero a tiempo real ($ABC_{\text{última}}$) de aproximadamente 4 mg·h/ml a aproximadamente 20 mg·h/ml; (b) una concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$) de aproximadamente 15 ug/ml a aproximadamente 42 ug/ml; (c) un primer tiempo para alcanzar una concentración plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$) de aproximadamente 40 h a aproximadamente 280 h; (d) un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo extrapolada al infinito (ABC) de aproximadamente 5.000.000 ng/h*ml a aproximadamente 25.000.000 ng/h*ml y (e) un tiempo para alcanzar la semivida terminal de ($t_{1/2^2}$) de aproximadamente 50 h a aproximadamente 200 h.

En una realización, la dosis terapéutica segura es igual o inferior a 500 mg. En una realización, la dosis terapéutica segura está seleccionada del grupo que consiste en 75 mg, 150 mg y 300 mg.

También se desvelan métodos y composiciones que son útiles en aplicaciones de vacunas. También se desvelan métodos de mejora o potenciamiento de la respuesta inmunitaria contra un antígeno en un sujeto. En algunos casos, los métodos de mejora o potenciamiento de la respuesta inmunitaria contra un antígeno en un sujeto comprenden administrar una composición farmacéutica que comprende el antígeno y un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. Algunos casos están relacionados con métodos que comprenden (a) administrar una composición de vacuna que comprende el antígeno al sujeto; y (b) administrar un antagonista de IL-4R antes de, simultáneo con, y/o posterior a la administración de la composición de vacuna al sujeto. También se desvelan composiciones farmacéuticas para mejorar o potenciar una respuesta inmunitaria contra un antígeno en un sujeto, comprendiendo las composiciones: (a) el antígeno; y (b) un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En un caso a modo de ejemplo, el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo anti-IL-4R humana (como se ejemplifica en el Ejemplo 1 en el presente documento). En ciertos casos, el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo anti-IL-4R que tiene las características de unión del anticuerpo de referencia referido en el presente documento como "mAb1" (por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende las regiones determinantes de la complementariedad de mAb1).

Otras realizaciones de la presente invención serán evidentes a partir de una revisión de la descripción detallada resultante.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** muestra una representación cartesiana de perfiles de concentración-tiempo de mAb1 funcional en suero medios (DE) tras una dosis subcutánea única.

La **Figura 2** muestra una representación en diagrama del procedimiento de inyección y evaluaciones de dolor como se describe en el Ejemplo 5.

La **Figura 3** muestra la tasa de respondedores de la puntuación de IGA (puntuación de 0 o 1) - traslación del último dato (LOCF) para el estudio en el Ejemplo 6.

La **Figura 4** muestra el cambio de la puntuación de IGA medio desde el nivel inicial - LOCF para el estudio en el Ejemplo 6.

La **Figura 5** muestra el porcentaje de cambio de la puntuación de IGA medio desde el nivel inicial - LOCF para el estudio en el Ejemplo 6.

La **Figura 6** muestra el cambio de la puntuación de EASI medio desde el nivel inicial - LOCF para el estudio en el Ejemplo 6.

La **Figura 7** muestra el porcentaje de cambio de la puntuación de EASI medio desde el nivel inicial - LOCF para el estudio en el Ejemplo 6.

La **Figura 8** muestra la tasa de respondedores de EASI50 - LOCF para el estudio en el Ejemplo 6.

La **Figura 9** muestra el cambio de BSA medio desde el nivel inicial - LOCF para el estudio en el Ejemplo 6.

La **Figura 10** muestra el porcentaje de cambio de BSA medio desde el nivel inicial - LOCF para el estudio en el Ejemplo 6.

La **Figura 11** muestra el cambio de 5-D medio desde el nivel inicial - LOCF para el estudio en el Ejemplo 6.

La **Figura 12** muestra el porcentaje de cambio de 5-D medio desde el nivel inicial - LOCF para el estudio en el Ejemplo 6.

La **Figura 13** muestra el cambio de NRS medio desde el nivel inicial - LOCF para el estudio en el Ejemplo 6.

La **Figura 14** muestra el porcentaje de cambio de NRS medio desde el nivel inicial - LOCF para el estudio en el Ejemplo 6.

La **Figura 15** muestra el porcentaje de cambio desde el nivel inicial en BSA en pacientes administrados con 75 mg, 150 mg o 300 mg de anticuerpo anti-IL-4R frente a placebo para el estudio en el Ejemplo 8.

La **Figura 16** muestra el porcentaje de cambio desde el nivel inicial en IGA en pacientes administrados con 75 mg, 150 mg o 300 mg de anticuerpo anti-IL-4R frente a placebo para el estudio en el Ejemplo 8.

La **Figura 17** muestra el porcentaje de cambio desde el nivel inicial en EASI en pacientes administrados con 75 mg, 150 mg o 300 mg de anticuerpo anti-IL-4R frente a placebo para el estudio en el Ejemplo 8.

La **Figura 18** muestra el porcentaje de cambio desde el nivel inicial en NRS de prurito en pacientes administrados con 75 mg, 150 mg o 300 mg de anticuerpo anti-IL-4R frente a placebo para el estudio en el Ejemplo 8.

La **Figura 19** muestra la evolución temporal de la respuesta de EASI en pacientes con DA de moderada a grave a 300 mg de anticuerpo anti-IL-4R para el estudio en el Ejemplo 8.

La **Figura 20** muestra el porcentaje de respondedores en la puntuación de EASI administrados con 75 mg, 150 mg o 300 mg de anticuerpo anti-IL-4R frente a placebo para el estudio en el Ejemplo 8.

La **Figura 21** muestra las respuestas de EASI en la semana 4 (día 29) a anticuerpo anti-IL-4R administrado a 75 mg, 150 mg o 300 mg de dosis frente a placebo para el estudio en el Ejemplo 8.

La **Figura 22** muestra la proporción de pacientes que logran IGA ≤ 1 para el estudio en el Ejemplo 8.

La **Figura 23** muestra el porcentaje de cambio de la puntuación de EASI medio desde el nivel inicial hasta la traslación del último dato (LOCF) para el estudio en el ejemplo 10.

La **Figura 24** muestra la tasa de respondedores de puntuación de IGA (puntuación de 0 o 1) hasta LOCF para el estudio en el Ejemplo 10.

La **Figura 25** muestra la tasa de respondedores de la puntuación de IGA (reducción en la puntuación de 2 o más) hasta LOCF para el estudio en el Ejemplo 10.

La **Figura 26** muestra la tasa de respondedores de la puntuación de EASI (reducción del 50 % de puntuación desde el nivel inicial) hasta LOCF para el estudio en el Ejemplo 10.

La **Figura 27** muestra el cambio de la puntuación de EASI medio desde el nivel inicial hasta LOCF para el estudio en el Ejemplo 10.

La **Figura 28** muestra el cambio de la puntuación de IGA medio desde el nivel inicial hasta LOCF para el estudio en el Ejemplo 10.

La **Figura 29** muestra el porcentaje de cambio de la puntuación de IGA medio desde el nivel inicial hasta LOCF para el estudio en el Ejemplo 10.

La **Figura 30** muestra el cambio de BSA medio desde el nivel inicial hasta LOCF para el estudio en el Ejemplo 10.

La **Figura 31** muestra el cambio de la puntuación de SCORAD medio desde el nivel inicial hasta LOCF para el estudio en el Ejemplo 10.

La **Figura 32** muestra el cambio de la puntuación de NRS medio desde el nivel inicial hasta LOCF para el estudio en el Ejemplo 10.

La **Figura 33** muestra el cambio de la puntuación de prurito 5-D medio desde el nivel inicial hasta LOCF para el estudio en el Ejemplo 10.

La **Figura 34** muestra el porcentaje de cambio de la puntuación de EASI medio desde el nivel inicial - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 35** muestra el cambio de la puntuación de EASI medio desde el nivel inicial - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 36** muestra la tasa de respondedores de EASI50 - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 37** muestra una representación de Kaplan-Meier de tiempo hasta el primer EASI50 - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 38** muestra el porcentaje de cambio de la puntuación de IGA medio desde el nivel inicial - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 39** muestra el cambio de la puntuación de IGA medio desde el nivel inicial - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 40** muestra la tasa de respondedores de la puntuación de IGA (puntuación de 0 o 1) - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 41** muestra una representación de Kaplan-Meier de tiempo hasta el primer IGA ≤ 1 - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 42** muestra la proporción de pacientes con IGA ≤ 1 en cada visita que siguió sin recaída - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 43** muestra la proporción de pacientes con reducción del nivel inicial en IGA ≥ 2 en cada visita - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 44** muestra el porcentaje de cambio de la puntuación de SCORAD medio desde el nivel inicial - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 45** muestra el cambio de la puntuación de SCORAD medio desde el nivel inicial - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 46** muestra el porcentaje de cambio de NRS de prurito medio desde el nivel inicial - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 47** muestra el cambio de NRS de prurito medio desde el nivel inicial - LOCF censurado, para el estudio en el Ejemplo 11.

La **Figura 48** muestra los niveles de IgE en suero en el nivel inicial (A) y la mediana del porcentaje de cambio en respuesta a diversas dosis de mAb1 o placebo (B) para el estudio en el Ejemplo 12.

La **Figura 49** muestra los niveles de TARC en suero en el nivel inicial (A) y el porcentaje de cambio medio en respuesta a diversas dosis de mAb1 o placebo (B) para el estudio en el Ejemplo 12.

La **Figura 50** muestra el cambio en los niveles de TARC para el grupo de mAb1 combinado en comparación con placebo para el estudio en el Ejemplo 12.

La **Figura 51** muestra la distribución de niveles iniciales de (A) TARC, (B) IgE en suero total y (C) lactato deshidrogenasa (LDH) en pacientes en el estudio en la sección B del Ejemplo 12.

La **Figura 52** muestra la mediana del porcentaje de cambio en IgE desde el nivel inicial para el estudio en la sección B del Ejemplo 12.

La **Figura 53** muestra la mediana del porcentaje de cambio en LDH desde el nivel inicial para el estudio en la sección B del Ejemplo 12.

La **Figura 54** muestra la mediana del porcentaje de cambio en TARC desde el nivel inicial para el estudio en la sección B del Ejemplo 12.

La **Figura 55** muestra la mediana del porcentaje de cambio en IgE desde el nivel inicial para el estudio en la sección C del Ejemplo 12.

La **Figura 56** muestra la mediana del porcentaje de cambio en TARC desde el nivel inicial para el estudio en la sección C del Ejemplo 12.

Descripción detallada

Antes de describir la presente invención, debe entenderse que la presente invención no se limita a métodos particulares y condiciones experimentales descritas, ya que tales métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir realizaciones particulares solo, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención se limitará solo por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se usa en referencia a un valor numérico citado particular, significa que el valor puede variar del valor citado no más del 1 %. Por ejemplo, como se usa 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 usa en el presente documento, los términos "tratan", "tratar", o similares, significan aliviar los síntomas, eliminar la causa de síntomas ya sea en una base temporal o permanente, o prevenir o ralentizar la aparición de síntomas del trastorno o afección mencionado.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas para su uso en métodos que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de los mismos una composición terapéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. Como se usa en el presente documento, la expresión "un sujeto en necesidad del mismo" significa un ser humano que presenta uno o más síntomas o indicios de dermatitis atópica, y/o que ha sido diagnosticado con dermatitis atópica. En particular, el paciente es uno con dermatitis atópica de moderada a grave, en la que el paciente es resistente, no sensible o inadecuadamente sensible a corticosteroides tópicos o inhibidores tópicos de calcineurina. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención puede usarse para tratar pacientes que muestran niveles elevados de uno o más biomarcadores asociados a DA (descritos en cualquier parte en el presente documento). Por ejemplo, la composición farmacéutica de la invención puede ser una para su uso en un método que comprende administrar un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a pacientes con niveles elevados de IgE o TARC o periostina. En algunas realizaciones, los métodos en el presente documento pueden usarse para tratar DA en niños que tienen ≤ 1 año de edad. Por ejemplo, los presentes métodos pueden usarse para tratar lactantes que tienen 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 de edad. En otras realizaciones, los presentes métodos pueden usarse para tratar niños y/o adolescentes que tienen ≤ 18 años de edad. Por ejemplo, los presentes métodos pueden usarse para tratar niños o adolescentes de 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.

En el contexto de la presente invención, "un sujeto en necesidad del mismo" puede incluir, por ejemplo, sujetos que, antes del tratamiento, presentan (o han presentado) uno o más parámetros asociados a DA tales como, por ejemplo, puntuación elevada de IGA, BSA, EASI, SCORAD, prurito 5-D y/o NRS, y/o un nivel elevado de uno o más biomarcadores asociados a DA tales como, por ejemplo, IgE y/o TARC (como se describe en cualquier parte en el presente documento). En ciertas realizaciones, "un sujeto en necesidad del mismo" puede incluir un subconjunto de población que es más susceptible a DA o puede mostrar un nivel elevado de un biomarcador asociado a DA. Por ejemplo, "un sujeto en necesidad del mismo" puede incluir un subconjunto de población definidos por una raza o una etnia presente en la población.

"Dermatitis atópica" (DA), como se usa en el presente documento, significa una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por prurito intenso (por ejemplo, fuerte picor) y por lesiones escamosas y eccematosas secas. El término "dermatitis atópica" incluye, pero no se limita a, DA producida por o asociada a disfunción de la barrera epidérmica, alergia (por ejemplo, alergia a ciertos alimentos, polen, moho, ácaros del polvo, animales, etc.), exposición a radiación y/o asma. La presente invención engloba la composición farmacéutica de la invención que es para su uso en métodos de tratamiento de pacientes con DA de moderada a grave o grave. Como se usa en el presente documento, "DA de moderada a grave" se caracteriza por lesiones de la piel generalizadas intensamente pruríticas que son frecuentemente complicadas por infecciones bacterianas, virales o fúngicas persistentes. DA de moderada a grave también incluye DA crónica en pacientes. En muchos casos, las lesiones crónicas incluyen placas engrosadas de la piel, liquenificación y pápulas fibrosas. Pacientes afectados por DA de moderada a grave, por tanto, en general, tienen más del 20 % de la piel del cuerpo afectada, o 10 % del área de piel, además de participación de los ojos, manos y pliegues del cuerpo. La DA de moderada a grave también se considera que está presente en pacientes que requieren tratamiento frecuente con corticosteroides tópicos. También puede decirse que un paciente tiene DA de moderada a grave cuando el paciente es resistente o insensible al tratamiento por ya sea un corticosteroide tópico o un inhibidor de calcineurina o cualquier otro agente terapéutico comúnmente usado conocido en la técnica.

La presente invención incluye el fármaco proporcionado que es para su uso en métodos de tratamiento de tanto las formas extrínsecas como intrínsecas de DA. La forma extrínseca de DA asociada a sensibilización mediada por IgE y niveles elevados de citocinas Th2 implica del 70 % al 80 % de pacientes con DA. La forma intrínseca sin sensibilización mediada por IgE implica del 20 % al 30 % de pacientes con DA; estos pacientes tienen niveles más bajos de IL-4 y IL-13 que la DA extrínseca.

La composición farmacéutica de la presente invención es para su uso en métodos de tratamiento de DA en pacientes resistentes, no sensibles o inadecuadamente sensibles al tratamiento con un corticosteroide tópico (TCS) o un inhibidor de calcineurina. El término "resistente, no sensible o inadecuadamente sensible a un TCS o un inhibidor de calcineurina", como se usa en el presente documento, se refiere a sujetos o pacientes con DA que han sido tratados con un TCS o un inhibidor de calcineurina y en los que el TCS/inhibidor de calcineurina no tiene un efecto terapéutico. En algunas realizaciones, el término se refiere a cumplimiento reducido del paciente y/o toxicidad y efectos secundarios y/o ineficacia del TCS/inhibidor de calcineurina administrado para reducir, mejorar o disminuir los síntomas de DA. En algunas realizaciones, el término se refiere a pacientes que padecen DA de moderada a grave que son insensibles al tratamiento por un TCS/inhibidor de calcineurina. En algunas realizaciones, el término se refiere a pacientes con DA que no está controlada a pesar del tratamiento con un TCS y/o inhibidor de calcineurina. En algunas realizaciones, los pacientes que son "resistentes, no sensibles o inadecuadamente sensibles a un TCS o un inhibidor de calcineurina" pueden no mostrar mejora en uno o más parámetros asociados a DA. Ejemplos de parámetros asociados a DA se describen en cualquier parte en el presente documento. Por ejemplo, el tratamiento con un TCS/inhibidor de calcineurina puede producir no disminución en el prurito o la puntuación de EASI o puntuación de BSA. En algunas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada para su uso en los métodos de tratamiento de DA de moderada a grave en pacientes que han sido tratados anteriormente con un TCS/inhibidor de calcineurina durante ≥ 1 mes y no muestran una disminución en uno o más parámetros asociados a DA. Por ejemplo, los presentes métodos pueden usarse para tratar un paciente con DA crónica que ha estado en una pauta estable de un TCS/inhibidor de calcineurina y tiene una puntuación de BSA de ≥ 10 % o una puntuación de IGA ≥ 3 .

En realizaciones alternativas, el término "sujeto en necesidad del mismo" incluye pacientes con DA de moderada a grave que han sido administrados con uno o más TCS 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. Los pacientes pueden desear minimizar o evitar los efectos secundarios adversos del TCS. La presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos para tratamiento más seguro y más eficaz a largo plazo de DA de moderada a grave en un paciente, comprendiendo los métodos administrar un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo simultáneamente con un TCS en los que la dosificación se ajusta para minimizar o prevenir los efectos secundarios adversos del TCS. En ciertas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos de reducción de la dependencia de TCS en un paciente con DA de moderada a grave; comprendiendo los métodos administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo simultáneamente con un potente TCS en el que la cantidad de TCS usada por el paciente se reduce aproximadamente el 50 % en comparación con un paciente no administrado con el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En ciertas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos de reducción de la dependencia de TCS en un paciente con DA de moderada a grave, comprendiendo los métodos administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo simultáneamente con un potente TCS en el que la cantidad de TCS usada por el paciente se reduce aproximadamente el 50 % en comparación con la cantidad usada por el paciente antes del tratamiento con el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En ciertas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo y un TCS produce actividad aditiva o sinérgica en el tratamiento de DA en comparación con monoterapia.

El término "TCS", como se usa en el presente documento, incluye corticosteroides tópicos de grupo I, grupo II, grupo III y grupo IV. Según el Sistema de Clasificación Terapéutica Anatómica de la Organización Mundial de la Salud, los corticosteroides se clasifican como débiles (grupo I), moderadamente potentes (grupo II) y potentes (grupo III) y muy potentes (grupo IV), basándose en su actividad en comparación con la hidrocortisona. Los TCS de grupo IV (muy potentes) son hasta 600 veces tan potentes como la hidrocortisona e incluyen propionato de clobetasol y halcinonida. Los TCS de grupo III (potentes) son 50 a 100 veces tan potentes como la hidrocortisona e incluyen, pero no se limitan a, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, valerato de diflucortolona, hidrocortisona-17-butilato, furoato de mometasona y aceponato de metilprednisolona. Los TCS de grupo II (moderadamente potentes) son 2 a 25 veces tan potentes como la hidrocortisona e incluyen, pero no se limitan a, butirato de clobetasol y triamcinolona acetónido. El TCS de grupo I (suave) incluye hidrocortisona.

Aunque puede usarse en la práctica de la presente invención cualquier método y material similar o equivalente a aquellos descritos en el presente documento, ahora se describen los métodos y materiales preferidos.

Métodos de mejora de los parámetros asociados a la dermatitis atópica (DA)

La presente invención incluye la composición farmacéutica de la invención que es para su uso en un método que mejora uno o más los parámetros asociados a la dermatitis atópica (DA) en un sujeto en necesidad del mismo, en la que los métodos comprenden administrar una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-receptor de interleucina-4 humana (IL-4R) o fragmento de unión al antígeno del mismo.

Ejemplos de "parámetros asociados a DA" incluyen: (a) Evaluación global de investigadores (IGA); (b) Participación del área superficial del cuerpo (BSA); (c) Área de eccema e índice de gravedad (EASI); (d) SCORAD; (e) Escala de prurito 5-D; y (f) Escala de clasificación numérica del prurito (NRS). Una "mejora en un parámetro asociado a DA" significa una disminución desde el nivel inicial de uno o más de IGA, BSA, EASI, SCORAD, escala de prurito 5-D o NRS. Como se usa en el presente documento, el término "nivel inicial", con respecto a un parámetro asociado a DA, significa el valor numérico del parámetro asociado a DA para un sujeto antes o en el momento de administración de una composición farmacéutica de la presente invención.

Para determinar si un parámetro asociado a DA ha "mejorado", el parámetro se cuantifica en el nivel inicial y en uno o más momentos de tiempo después de la administración de la composición farmacéutica de la presente invención. Por ejemplo, un parámetro asociado a 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 de tiempo particular tras el inicio del tratamiento y el valor del parámetro en el nivel inicial se usa para establecer si ha habido una "mejora" (por ejemplo, una disminución) en el parámetro asociado a DA.

Evaluación global del investigador (IGA). La IGA es una escala de evaluación usada en la práctica clínica para determinar la gravedad de DA y la respuesta clínica al tratamiento basándose en una escala de 6 puntos que oscila de 0 (normal) a 5 (muy grave). Según ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un paciente produce una disminución en la puntuación de IGA. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos terapéuticos que producen una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de IGA de al menos aproximadamente el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, o más el día 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85 o después tras la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, tras la administración subcutánea de aproximadamente 75 mg, 150 mg o 300 mg de un anticuerpo anti-IL-4R o fragmento de unión al antígeno del mismo). En ciertas realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en IGA de al menos el 25 %. En una realización de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en IGA de al menos el 25 % en el día 15 después de la administración. En ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en IGA de al menos el 35 % en el día 22 después de la administración. En otras realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en IGA de al menos el 40 % o al menos el 45 % hasta el día 85 tras el tratamiento.

Participación del área superficial del cuerpo (BSA). Se evalúa BSA para cada sección importante del cuerpo (cabeza, tronco, brazos y piernas) y se informa como un porcentaje de todas las secciones del cuerpo importantes combinadas. Según ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un paciente produce una disminución en la puntuación de BSA. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos terapéuticos que producen una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de BSA de al menos aproximadamente el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, o más el día 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85 o después tras la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, tras la administración subcutánea de aproximadamente 75 mg, 150 mg o 300 mg de un anticuerpo anti-IL-4R o fragmento de unión al antígeno del mismo). En ciertas realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en BSA de al menos el 25 %. En una realización de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en BSA de al menos el 25 % en el día 15 después de la administración. En ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en BSA de al menos el 35 % en el día 22 después de la administración. En otras realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en BSA de al menos el 40 % o al menos el 45 % hasta el día 85 tras el tratamiento.

50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % o más el día 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85 o después tras la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, tras la administración subcutánea de aproximadamente 75 mg, 150 mg o 300 mg de un anticuerpo anti-IL-4R o fragmento de unión al antígeno del mismo). En ciertas realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de BSA de al menos el 35 % después de la administración. En una realización de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de BSA de al menos el 35 % en el día 29 después de la administración. En una realización de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de BSA de al menos el 40 % en el día 29 después de la administración. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de BSA de al menos el 40 % o al menos el 50 % hasta el día 85 tras el tratamiento.

Área de eccema e índice de gravedad (EASI). El EASI es una medida validada usada en la práctica clínica para evaluar la gravedad y el grado de DA. (Hanifin et al. 2001, Exp. Dermatol. 10:11-18). Se evalúan cuatro características de la enfermedad de DA para la gravedad por un médico u otro profesional médico cualificado en una escala de 0 (ausente) a 3 (grave). Además, el área de participación de DA se evalúa como un porcentaje por área del cuerpo de cabeza, tronco, brazos y piernas y se convierte en una puntuación de 0 a 6. Según ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un paciente produce una disminución en la puntuación de EASI. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos terapéuticos que producen una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de EASI de al menos aproximadamente el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % o más el día 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85 o después tras la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, tras la administración subcutánea de aproximadamente 75 mg, 150 mg o 300 mg de un anticuerpo anti-IL-4R o fragmento de unión al antígeno del mismo). En ciertas realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de EASI de al menos el 45 %. En una realización de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de EASI de al menos el 45 % en el día 15 después de la administración. En una realización de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de EASI de al menos el 50 % en el día 29 después de la administración. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de EASI de al menos el 55 % o al menos el 60 % hasta el día 85 tras el tratamiento.

SCORAD. La puntuación de dermatitis atópica (SCORAD) es una evaluación clínica de la gravedad (por ejemplo, grado o intensidad) de la dermatitis atópica desarrollada por la European Task Force on Atopic Dermatitis (Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis, 1993, Dermatology (Basilea) 186(1):23-31). El grado de DA se evalúa como un porcentaje de cada área corporal definida y se informa como la suma de todas las áreas, con una puntuación máxima del 100 % (asignada como "A" en el cálculo de SCORAD global). Se evalúa la gravedad de 6 síntomas específicos de DA usando la siguiente escala: ninguno (0), leve (1), moderado (2), o grave (3) (para un máximo de 18 puntos totales, asignado como "B" en el cálculo de SCORAD global). Se registra la evaluación subjetiva de picor e insomnio para cada síntoma por el paciente o pariente en una escala analógica visual (VAS), donde 0 es sin picor (o insomnio) y 10 es el peor picor imaginable (o insomnio), con una máxima puntuación posible de 20. Este parámetro se asigna como "C" en el cálculo de SCORAD global. SCORAD se calcula como: $A/5 + 7B/2 + C$. Según ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un paciente produce una disminución en la puntuación de SCORAD. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos terapéuticos que producen una disminución desde el nivel inicial en SCORAD de al menos aproximadamente el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % o más el día 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85 o después tras la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, tras la administración subcutánea de aproximadamente 75 mg, 150 mg o 300 mg de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo). En ciertas realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de SCORAD de al menos el 30 %. En una realización de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de SCORAD de al menos el 30 % en el día 29 después de la administración. En una realización de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de SCORAD de al menos el 35 % en el día 29 después de la administración. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de SCORAD de al menos el

40 % o al menos el 45 % hasta el día 85 tras el tratamiento.

Escala de prurito 5-D. La escala de prurito 5-D es una herramienta de 5 cuestiones de 1 página usada en la práctica clínica para evaluar 5 dimensiones del picor subyacente: grado, duración, dirección, incapacidad y distribución (Elman y Hyman, 2010, Brit. J. Dermatol. 162:587-593). Cada cuestión se corresponde con 1 de las 5 dimensiones del picor; los pacientes clasifican sus síntomas como "presentes" o en una escala de 1 a 5, siendo 5 el más afectado. Según ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de anti-IL-4R humana a un paciente produce una disminución en la escala de prurito 5-D. Por ejemplo, la presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos terapéuticos que producen una disminución desde el nivel inicial en la escala de prurito 5-D de al menos aproximadamente el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % o más el día 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85 o después tras la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, tras la administración subcutánea de aproximadamente 75 mg, 150 mg o 300 mg de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo). En ciertas realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la escala de prurito 5-D de al menos el 15 %. En una realización de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la escala de prurito 5-D de al menos el 15 % en el día 15 después de la administración. En una realización de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la escala de prurito 5-D de al menos el 20 % en el día 15 después de la administración. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la escala de prurito 5-D de al menos el 25 % o al menos el 30 % hasta el día 85 tras el tratamiento.

Escala de clasificación numérica del prurito (NRS). La NRS de prurito es una herramienta de evaluación de una única pregunta que se usa para evaluar el peor picor de un sujeto, en una escala de 1 a 10, como resultado de DA en las 12 horas previas. Según ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un paciente produce una disminución en la puntuación de NRS. Por ejemplo, la presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos terapéuticos que producen una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de NRS de al menos aproximadamente el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % o más al final de la semana 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o después tras la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, tras la administración subcutánea de aproximadamente 75 mg, 150 mg o 300 mg de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo). En ciertas realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de NRS de al menos el 25 %. En una realización de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de NRS de al menos el 25 % al final de la semana 2 después de la administración. En una realización de la presente invención, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de NRS de al menos el 30 % al final de la semana 2 después de la administración. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto produce una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de NRS de al menos el 45 % o al menos el 50 % hasta el día 85 tras el tratamiento.

Puntuación global de signos individuales (GISS). Se evalúan globalmente componentes individuales de las lesiones de DA (eritema, infiltración/población, excoriaciones y liquenificación) (es decir, cada uno se evalúa para todo el cuerpo, no por región anatómica) en una escala de 4 puntos (de 0=ninguno a 3=grave) usando los criterios de clasificación de la gravedad de EASI.

Escala categórica de prurito. La escala categórica de prurito es una escala de 4 puntos usada para evaluar síntomas que se han usado en estudios clínicos de DA y tiene menos de un efecto "regular" (Kaufmann 2006). La escala se clasifica del siguiente modo: 0: ausencia de prurito; 1: prurito suave (ligero picor/rascado ocasional); 2: prurito moderado (picor/rascado constante o intermitente que no altera el sueño) y 3: prurito grave (picor/rascado molesto que altera el sueño).

Medida de eccema orientada al paciente (POEM). La POEM es un cuestionario validado de 7 puntos usados en la práctica clínica y ensayos clínicos para evaluar síntomas de enfermedad en niños y adultos (Charman 2004). El formato es una respuesta a 7 puntos (sequedad, picor, descascarillamiento, agrietamiento, pérdida de sueño, sangrado y supuración) con un sistema de puntuación de 0 a 28; una alta puntuación es indicativa de un mal QOL.

Índice de calidad de vida de dermatología (DLQI). El DLQI es un cuestionario validado de 10 puntos usado en la práctica clínica y ensayos clínicos para evaluar el impacto de los síntomas de la enfermedad de DA y tratamiento sobre QOL (Badia 1999). En formato es una simple respuesta a 10 puntos, que evalúan QOL con respecto a la

semana pasada, con un sistema de puntuación global de 0 a 30; una alta puntuación es indicativa de un mal QOL.

QOL de picor. QOL de picor es un instrumento específico de prurito validado que trata el síntoma, impacto emocional y funcional del prurito. Hay una puntuación global, además de puntuaciones de subescala, para tratar los 3 tipos de impacto. Esto es un cuestionario fiable, válido y sensible (Desai 2008).

EQ-5D. EQ-5D es una medida normalizada del estado de salud desarrollado por el grupo EuroQOL con el fin de proporcionar una medida genérica simple de la salud para estimación clínica y económica. EQ-5D como medida de QOL relacionada con la salud define la salud en términos de 5 dimensiones: movilidad, cuidados personales, actividades usuales, dolor/molestia y ansiedad/depresión. Cada dimensión tiene 3 niveles de gravedad ordinales: "sin problema" (1), "algunos problemas" (2), "problemas graves" (3). El estado de salud general se define como un número de 5 dígitos. Los estados de salud definidos por la clasificación de 5 dimensiones pueden convertirse en puntuaciones de índice correspondientes que cuantifican el estado de salud, donde 0 representa "muerte" y 1 representa "salud perfecta".

HADS. HADS es una escala de Likert general usada para detectar estados de ansiedad y depresión (Bjelland 2002). Los 14 puntos en el cuestionario incluyen 7 que están relacionados con ansiedad y 7 que están relacionados con depresión. Se puntúa cada punto en el cuestionario; una persona puede puntuar entre 0 y 21 para ya sea ansiedad o depresión.

Evaluación global de pacientes del estado de enfermedad y efecto del tratamiento. Los pacientes clasifican su bienestar general basándose en la escala de Likert de 5 puntos de mal a excelente. Se les pregunta a los pacientes: "Considerando todas las formas en las que su eccema le afecta, indicar qué tal le va". Las elecciones de respuesta son: "Mal"; "Regular"; "Bien"; "Muy bien"; "Excelente".

Para el efecto de tratamiento, los pacientes clasifican su satisfacción con el tratamiento de estudio basado en una escala de Likert de 5 puntos de mal a excelente. Se les pregunta a los pacientes: "¿Cómo clasificaría la forma en la que su eccema respondió a la medición del estudio?" Las elecciones de respuesta son: "Mal"; "Regular"; "Bien"; "Muy bien"; "Excelente".

Métodos para el tratamiento a largo plazo de dermatitis atópica

La presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos para el tratamiento a largo plazo de DA de moderada a grave en un paciente. En ciertas realizaciones, los métodos comprenden administrar un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo simultáneamente con un agente terapéutico convencional tal como un corticosteroide tópico (TCS). En realizaciones adicionales, el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo puede ser un anticuerpo anti-IL-4R humana como se describe en el presente documento.

El término "agente terapéutico convencional", como se usa en el presente documento, se refiere a agentes terapéuticos y fármacos comúnmente o rutinariamente usados para tratar DA en pacientes. Agentes terapéuticos convencionales incluyen terapéuticos sistémicos, además de tópicos. Por ejemplo, los fármacos más comúnmente o frecuentemente recetados son los corticosteroides tópicos (TCS). Otros ejemplos de tales agentes incluyen, pero no se limitan a, inhibidores tópicos de calcineurina, antihistamínicos, inmunosupresores orales y glucocorticoides, inmunosupresores sistémicos tales como metotrexato, ciclosporina y azatioprina. Se usan agentes terapéuticos convencionales para aliviar los síntomas de DA; sin embargo, tienen numerosos y considerable efectos secundarios adversos que incluyen diabetes, hipertensión, osteoporosis, mielosupresión, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, leucopenia, un riesgo elevado de infecciones microbianas. Agentes tópicos, tales como corticosteroides e inhibidores de calcineurina, no son recomendados para su administración a largo plazo debido al riesgo de atrofia irreversible de la piel, despigmentación, erupciones acneiformes y riesgos asociados a la absorción sistémica que incluyen tumores malignos de la piel y linfomas. También la administración repetitiva de cualquier terapia tópica durante un largo periodo de tiempo puede minar el cumplimiento del paciente.

El término "tratamiento a largo plazo de DA", como se usa en el presente documento, se refiere a tratamiento o contención de uno o más síntomas o patologías de DA durante un largo periodo de tiempo, normalmente superior a aproximadamente 2 años, superior a aproximadamente 5 años, superior a aproximadamente 10 años, o superior a aproximadamente 20 años. El tratamiento a largo plazo de DA incluye métodos de tratamiento o métodos de mejora de uno o más parámetros asociados a DA durante un periodo de más de 6 meses, más de 1 año, más de 2 años, o más de aproximadamente 5 años, comprendiendo los métodos administrar un anticuerpo anti-IL-4R humana en combinación con un agente terapéutico convencional tal como TCS. La pauta de administración y dosificación del anticuerpo anti-IL-4R humana y el TCS se ajusta o varía de forma que uno o más parámetros asociados a DA mejore significativamente, además de prevenirse o minimizarse la toxicidad debida al agente convencional. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-4R humana puede administrarse en dosis de carga más altas para la mejora significativa en un parámetro asociado a DA, seguido de dosis regulares más bajas para sostener o mantener la mejora. El TCS simultáneamente administrado puede administrarse a una dosis reducida, normalmente reducida aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el

50 % o aproximadamente el 60 % en comparación con un paciente no tratado con el anticuerpo contra IL-4R. Las pautas de administración y cantidades de dosificación se describen en cualquier parte en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica para su uso en un método donde el método reduce la dependencia de TCS en un paciente con DA de moderada a grave.

En ciertas realizaciones, la presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos de tratamiento de pacientes que tienen DA durante más de 1 año, más de aproximadamente 5 años, más de aproximadamente 10 años, o más de aproximadamente 15 años, comprendiendo los métodos administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo en combinación con un agente terapéutico convencional tal como TCS.

En otro aspecto, la presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos para una terapia más segura y/o más eficaz en el tratamiento a largo plazo de DA de moderada a grave en pacientes. El término "terapia más segura y/o más eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a métodos de tratamiento que comprenden administrar un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo en combinación con un agente terapéutico convencional tal como TCS de forma que uno o más parámetros asociados a DA mejore significativamente, además de minimizarse o prevenirse los efectos secundarios y toxicidad debidos al agente convencional. En ciertas realizaciones, la mejora en un parámetro asociado a DA está seleccionada del grupo que consiste en: (a) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de la Evaluación global del investigador (IGA) de al menos el 50 %; (b) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de la Escala de calificación numérica (NRS) de prurito de al menos el 65 %; (c) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación del Área de eccema e índice de gravedad (EASI) de al menos el 70 %; y (d) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de SCORAD de al menos el 60 %. En algunas realizaciones, la dosificación del agente convencional se reduce o baja para minimizar los efectos secundarios adversos. En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento como se describen en el presente documento pueden reducir o eliminar el riesgo de rebote después de la reducción o interrupción de esteroides.

La presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos para terapia más eficaz y más segura en el tratamiento a largo plazo de DA en pacientes que incluyen en niños o adultos jóvenes que pueden ser más susceptibles o sensibles a un agente terapéutico convencional.

En otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica proporcionada puede ser para su uso en métodos para reducir o eliminar una dependencia del paciente de DA de terapéuticos convencionales tales como TCS durante el tratamiento de DA de moderada a grave. En realizaciones de la invención, los métodos comprenden: seleccionar un paciente con DA de moderada a grave que no está controlada o parcialmente controlada con una terapia de fondo; administrar al paciente una dosis definida de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, preferentemente un anticuerpo anti-IL-4R humana, durante un periodo de tratamiento inicial mientras se mantiene la terapia de fondo del paciente durante el periodo de tratamiento inicial; y gradualmente reducir la dosificación de uno o más componentes de la terapia de fondo durante un periodo de tratamiento posterior, mientras se continúa administrando el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. El término "terapia de fondo", como se usa en el presente documento, se refiere a agentes terapéuticos estándar o convencionales conocidos en la técnica que se usan para tratar DA (descrita en cualquier parte en el presente documento). En ciertas realizaciones, la terapia de fondo comprende un TCS, o un inhibidor de calcineurina tópico. En una realización, la terapia de fondo es un TCS potente del grupo III tal como furoato de mometasona o aceponato de metilprednisolona. En algunas realizaciones, la dosis del terapéutico convencional tal como TCS se elimina o retira completamente tras el periodo de tratamiento inicial. Por ejemplo, se administra un TCS en un periodo de tratamiento inicial y se detiene completamente o se retira en el posterior periodo de tratamiento. En ciertas realizaciones, el TCS se reduce aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, o más en comparación con la dosis durante el periodo de tratamiento inicial.

En un ejemplo de una pauta de tratamiento para un paciente con DA de moderada a grave en la que un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra a un paciente con DA de moderada a grave, durante un periodo de tratamiento inicial (también llamada la "fase estable"), se administra un terapéutico convencional tal como un TCS al paciente como terapia de fondo. Durante un periodo de tratamiento posterior (también llamada "fase de retirada"), la administración de TCS se reduce gradualmente aproximadamente el 5 - 60 % en comparación con el periodo de tratamiento inicial. En una realización, el TCS se detiene, es decir, el TCS se reduce gradualmente durante el posterior periodo de tratamiento hasta que se retira o elimina.

En un aspecto relacionado de la invención, la composición farmacéutica proporcionada puede ser para su uso en métodos de tratamiento de DA que comprenden una terapia suplementaria a la terapia de fondo con retirada de la terapia de fondo sistemática. En ciertas realizaciones de la invención, un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra como una terapia suplementaria a un paciente con DA que está en terapia de fondo durante un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, 5 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, o más) (también la llamada "fase estable"). En algunas realizaciones, la terapia de fondo comprende un TCS. La fase estable va seguida de una fase de retirada de la

terapia de fondo, en la que se retiran uno o más componentes que comprenden la terapia de fondo, o se reducen o eliminan, mientras que continúa la terapia suplementaria. En algunas realizaciones, la terapia de fondo puede reducirse aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 % o más durante la fase de retirada. La fase de retirada puede durar 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, o más.

Biomarcadores asociados a la dermatitis atópica

La presente invención también incluye una composición farmacéutica de la invención que es para su uso en métodos que implican el uso, cuantificación y análisis de biomarcadores asociados a DA. Como se usa en el presente documento, el término "biomarcador asociado a DA" significa cualquier respuesta biológica, tipo de célula, parámetro, proteína, polipéptido, enzima, actividad enzimática, metabolito, ácido nucleico, hidrato de carbono, u otra biomolécula que está presente o detectable en un paciente con DA a un nivel o cantidad que es diferente (por ejemplo, superior o inferior a) del nivel o cantidad de marcador presente o detectable en un paciente no con DA. En algunas realizaciones, el término "biomarcador asociado a DA" incluye un biomarcador asociado a la inflamación conducida por linfocitos T cooperadores de tipo 2 (Th2). Biomarcadores asociados a DA a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, quimiocina regulada y activada del timo (TARC; también conocida como CCL17), inmunoglobulina E (IgE), eotaxina-3 (también conocida como CCL26), lactato deshidrogenasa (LDH), eosinófilos, IgE específica de antígeno (por ejemplo, prueba de Phadiatop™) y periostina. El término "biomarcador asociado a DA" también incluye un gen o sonda génica conocida en la técnica que se expresa diferencialmente en un sujeto con DA en comparación con un sujeto sin DA. Por ejemplo, genes que son significativamente regulados por incremento en un sujeto con DA incluyen, pero no se limitan a, quimiocinas asociadas a linfocitos T cooperadores 2 (Th2) tales como CCL13, CCL17, CCL18 y CCL26, marcadores de proliferación epidérmica tales como K16, Ki67, y antígenos de linfocitos T y células dendríticas CD2, CD1b y CD1c (Tintle et al. 2011; J. Allergy Clin. Immunol. 128: 583-593). Alternativamente, "biomarcador asociado a DA" también incluye genes que se regulan por disminución debido a DA tal como proteínas de diferenciación terminal (por ejemplo, loricrina, filagrina e involucrina) (Tintle et al. 2011; J. Allergy Clin. Immunol. 128: 583-593). Ciertas realizaciones de la invención se refieren al uso de estos biomarcadores para monitorizar la inversión de la enfermedad con la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. Se conocen en la técnica métodos de detección y/o cuantificación de tales biomarcadores asociados a DA; están disponibles kits para medir tales biomarcadores asociados a DA de diversas fuentes comerciales; y diversos laboratorios de diagnóstico comercial ofrecen servicios que también proporcionan mediciones de tales biomarcadores.

Según ciertos aspectos de la invención, la composición farmacéutica de la invención puede ser una para su uso en métodos de tratamiento de DA que comprenden: (a) seleccionar un sujeto que presenta un nivel de al menos un biomarcador asociado a DA antes o en el momento del tratamiento que significa el estado de enfermedad; y (b) administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente se selecciona determinando si el nivel de un biomarcador asociado a DA es elevado. El nivel de un biomarcador asociado a DA se determina o cuantifica adquiriendo una muestra del paciente para un ensayo de biomarcador conocido en la técnica. En ciertas otras realizaciones, se selecciona un paciente adquiriendo información referente a un nivel elevado de un biomarcador asociado a DA del paciente. En ciertas realizaciones de este aspecto de la invención, el sujeto se selecciona basándose en un nivel elevado de IgE o TARC o periostina.

Para los fines de la presente invención, un nivel de IgE normal en sujetos sanos es inferior a aproximadamente 114 kU/l (por ejemplo, como se mide usando el ensayo ImmunoCAP® [Phadia, Inc. Portage, MI]). Así, la presente invención puede implicar la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos que comprenden seleccionar un sujeto que presenta un nivel de IgE en suero superior a aproximadamente 114 kU/l, superior a aproximadamente 150 kU/l, superior a aproximadamente 500 kU/l, superior a aproximadamente 1000 kU/l, superior a aproximadamente 1500 kU/l, superior a aproximadamente 2000 kU/l, superior a aproximadamente 2500 kU/l, superior a aproximadamente 3000 kU/l, superior a aproximadamente 3500 kU/l, superior a aproximadamente 4000 kU/l, superior a aproximadamente 4500 kU/l, o superior a aproximadamente 5000 kU/l, y administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.

Los niveles de TARC en sujetos sanos están en el intervalo de 106 ng/l a 431 ng/l, con una media de aproximadamente 239 ng/l. (Un sistema de ensayo a modo de ejemplo para medir el nivel de TARC es el kit de ELISA cuantitativo de TARC ofrecido como Cat. N.º DDN00 por R&D Systems, Mineápolis, MN.) Así, la presente invención puede implicar la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos que comprenden seleccionar un sujeto que presenta un nivel de TARC en suero superior a aproximadamente 431 ng/l, superior a aproximadamente 500 ng/l, superior a aproximadamente 1000 ng/l, superior a aproximadamente 1500 ng/l, superior a aproximadamente 2000 ng/l, superior a aproximadamente 2500 ng/l, superior a aproximadamente 3000 ng/l, superior a aproximadamente 3500 ng/l, superior a aproximadamente 4000 ng/l, superior a aproximadamente 4500 ng/l, o superior a aproximadamente 5000 ng/l, y administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento

de unión al antígeno del mismo.

Otro biomarcador asociado a DA es IgE específica de antígeno. Phadiatop™ es una variante comercialmente disponible de prueba de ensayo de IgE específica de suero o específica de antígeno que se introdujo para el cribado desensibilización alérgica (Merrett et al. 1987, Allergy 17: 409-416). La prueba proporciona la prueba simultánea para IgE específica de suero a una mezcla de alérgenos relevantes que causan alergias a inhalantes comunes. La prueba da un resultado cualitativo, ya sea positivo o negativo que depende de una respuesta de fluorescencia obtenida. Cuando una muestra de paciente da una respuesta de fluorescencia superior o igual a la referencia, se indica una prueba positiva. Una muestra de paciente con una respuesta de fluorescencia más baja indica un resultado de prueba negativo. La presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos que comprenden seleccionar un sujeto que presenta un resultado de prueba positivo y administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.

La periostina es una proteína de la matriz extracelular implicada en los procesos inflamatorios mediados por Th2. Se encuentra que los niveles de periostina se regulan por incremento en pacientes con DA (Masuoka et al. 2012 J Clin Invest. 122(7):2590-2600. doi:10.1172/JCI58978). La presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos que comprenden administrar un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo para tratar pacientes con niveles elevados de periostina.

Se usa lactato deshidrogenasa (LDH) como marcador del daño tisular y se encuentra que es elevado en pacientes con DA (Kou et al. 2012; Arch. Dermatol. Res. 304: 305-312). La presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos que comprenden administrar un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo para tratar pacientes con niveles elevados de LDH.

Según otros aspectos de la invención, la composición farmacéutica proporcionada puede ser para su uso en métodos de tratamiento de DA que comprenden administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, en los que la administración de la composición farmacéutica al sujeto produce una disminución en al menos un biomarcador asociado a DA (por ejemplo, IgE, TARC, eosinófilos, eotaxina-3, IgE específica de antígeno, LDH, etc.) en un momento después de la administración de la composición farmacéutica, en comparación con el nivel del biomarcador en el sujeto antes de la administración.

Como será apreciado por un experto habitual en la materia, puede determinarse un aumento o disminución en un biomarcador asociado a DA comparando (i) el nivel del biomarcador medido en un sujeto en un momento de tiempo definido después de la administración de la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo con (ii) el nivel del biomarcador medido en el paciente antes de la administración de la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo (es decir, la "medición inicial"). El momento de tiempo definido en el que el biomarcador se mide puede ser, por ejemplo, aproximadamente 4 horas, 8 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 15 días, 20 días, 35 días, 40 días, 50 días, 55 días, 60 días, 65 días, 70 días, 75 días, 80 días, 85 días, o más después de la administración de la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo contra IL-4R o fragmento de unión al antígeno del mismo.

Según ciertas realizaciones particulares de la presente invención, un sujeto puede presentar una disminución en el nivel de uno o más de TARC y/o IgE tras la administración de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-4R humana). Por ejemplo, aproximadamente el día 4, día 8, día 15, día 22, día 25, día 29, día 36, día 43, día 50, día 57, día 64, día 71 o día 85, tras la administración de una primera, segunda, tercera o cuarta dosis de una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 75, 150 o 300 mg de un anticuerpo humano anti-hIL-4R (por ejemplo, mAb1), el sujeto, según la presente invención, puede presentar una disminución en TARC de aproximadamente el 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más del nivel inicial (en las que "nivel inicial" se define como el nivel de TARC en el sujeto justo antes de la primera administración). Similarmente, aproximadamente el día 4, día 8, día 15, día 22, día 25, día 29, día 36, día 43, día 50, día 57, día 64, día 71 o día 85, tras la administración de una primera, segunda, tercera o cuarta dosis de una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 75, 150 o 300 mg de un anticuerpo anti-hIL-4R (por ejemplo, mAb1), el sujeto, según la presente invención, puede presentar una disminución en IgE de aproximadamente el 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más del nivel inicial (en las que "nivel inicial" se define como el nivel de IgE en el sujeto justo antes de la primera administración).

También se desvelan métodos de determinación de si un sujeto es un sujeto adecuado para el que sería beneficiosa la administración de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, si un individuo, antes de recibir una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo contra IL-4R o fragmento de unión al antígeno del mismo, presenta un nivel de un biomarcador asociado a DA que significa el estado de enfermedad, el individuo es, por tanto, identificado como un

paciente adecuado para el que sería beneficiosa la administración de una composición farmacéutica de la invención (una composición que comprende un anticuerpo anti-IL-4R). En una realización relacionada, la presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos de tratamiento de sujetos adecuados, en la que un sujeto adecuado puede ser más susceptible a DA, por ejemplo, debido a raza o etnia. Por ejemplo, la presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos que comprenden administrar un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a sujetos afroamericanos que pueden ser más susceptibles a DA. Una población de sujetos tal puede tener un nivel elevado de un biomarcador asociado a DA.

Según ciertas realizaciones a modo de ejemplo, un individuo puede identificarse como un buen candidato para terapia anti-IL-4R si el individuo presenta uno o más de los siguientes: (i) un nivel de IgE superior a aproximadamente 114 kU/l, superior a aproximadamente 150 kU/l, superior a aproximadamente 500 kU/l, superior a aproximadamente 1000 kU/l, superior a aproximadamente 1500 kU/l, superior a aproximadamente 2000 kU/l, superior a aproximadamente 2500 kU/l, superior a aproximadamente 3000 kU/l, superior a aproximadamente 3500 kU/l, superior a aproximadamente 4000 kU/l, superior a aproximadamente 4500 kU/l, o superior a aproximadamente 5000 kU/l; o (ii) un nivel de TARC superior a aproximadamente 431 ng/l, superior a aproximadamente 500 ng/l, superior a aproximadamente 1000 ng/l, superior a aproximadamente 1500 ng/l, superior a aproximadamente 2000 ng/l, superior a aproximadamente 2500 ng/l, superior a aproximadamente 3000 ng/l, superior a aproximadamente 3500 ng/l, superior a aproximadamente 4000 ng/l, superior a aproximadamente 4500 ng/l, o superior a aproximadamente 5000 ng/l; o (iii) una prueba de Phadiatop™ positiva. Pueden usarse criterios adicionales, tal como otros indicadores clínicos de DA (por ejemplo, una puntuación elevada de IGA, BSA, EASI, SCORAD, prurito 5-D y/o de NRS indicativa de DA), en combinación con cualquiera de los biomarcadores asociados a DA anteriores para identificar un individuo como un candidato adecuado para terapia anti-IL-4R como se describe en cualquier parte en el presente documento.

Anticuerpos contra receptores de interleucina-4

Como se ha desvelado en detalle anteriormente, la presente invención implica la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de los mismos una composición terapéutica que comprende un anticuerpo anti-receptor de interleucina-4 humana (IL-4R) o fragmento de unión al antígeno del mismo. Como se usa en el presente documento, un "antagonista de IL-4R" es un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a o interacciona con IL-4R e inhibe la función de señalización biológica normal de IL-4R cuando IL-4R se expresa en una célula *in vitro* o *in vivo*. El anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo son anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos que se unen específicamente a IL-4R humana.

Los términos "IL-4R", "hIL-4R", y similares, como se usa en el presente documento, pretenden referirse a la cadena alfa del receptor de citocina humana que se une específicamente a interleucina-4 (IL-4), IL-4R α (SEQ ID NO: 274). A menos que se designe específicamente como que es de una especie no humana, el término "IL-4R", como se usa en el presente documento, debe entenderse que significa la cadena alta del receptor de interleucina-4 humana.

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas de polipéptidos, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L), conectadas entre sí por enlaces disulfuro, además de multímeros de las mismas (por ejemplo, IgM). Cada cadena pesada comprende una región variable de la cadena pesada (abreviada en el presente documento HCVR o V_H) y una región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios, C_H1, C_H2 y C_H3. Cada cadena ligera comprende una región variable de la cadena ligera (abreviada en el presente documento LCVR o V_L) y una región constante de la cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio (C_L1). Las regiones V_H y V_L pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, llamadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, llamadas regiones estructurales (FR). Cada V_H y V_L está compuesta de tres CDR y cuatro FR, dispuestas de extremo amino a extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En diferentes realizaciones de la invención, las FR del anticuerpo anti-IL-4R (o porción de unión al antígeno del mismo) pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana, o pueden estar naturalmente o artificialmente modificadas. Puede definirse una secuencia consenso de aminoácidos basándose en un análisis de lado a lado de dos o más CDR.

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, también incluye fragmentos de unión al antígeno de moléculas de anticuerpo completas. Los términos "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo, y similares, como se usan en el presente documento, incluyen cualquier polipéptido o glucoproteína que existe de forma natural, enzimáticamente obtenible, sintético, o genéticamente manipulado que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Fragmentos de unión al antígeno de un anticuerpo pueden derivar, por ejemplo, de moléculas de anticuerpo completas usando cualquier técnica convencional adecuada tal como digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que implican la manipulación y expresión de dominios variables y opcionalmente constantes de anticuerpos que codifican ADN. Tal ADN es conocido y/o está fácilmente disponible de, por ejemplo, fuentes comerciales, bibliotecas de ADN

(incluyendo, por ejemplo, bibliotecas de fago-anticuerpo), o puede sintetizarse. El ADN puede secuenciarse y manipularse químicamente o usando 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 delecionar aminoácidos, etc.

Ejemplos no limitantes de fragmentos de unión al antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')₂; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv de una sola cadena (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) tal como un péptido de CDR3), o un péptido de FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas manipuladas, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de un solo dominio, anticuerpos de dominio delecionado, anticuerpos quiméricos, anticuerpos de CDR injertadas, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (por ejemplo, nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), productos inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIP) y dominios de IgNAR variables de tiburón, también están englobados dentro de la expresión "fragmento de unión al antígeno", como se usa en el presente documento.

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

En ciertas realizaciones, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable ligado covalentemente a al menos un dominio constante. Configuraciones a modo de ejemplo no limitantes de dominios variables y constantes que pueden encontrarse dentro de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención incluyen: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; y (xiv) V_L-C_L. En cualquier configuración de dominios variables y constantes, que incluye cualquiera de las configuraciones a modo de ejemplo enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar o bien directamente unidos entre sí o bien pueden estar unidos por una región bisagra o de conector 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 un enlace flexible o semi-flexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula de polipéptido. Además, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención puede comprender un homodímero o heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de 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, por enlace(s) disulfuro).

Al igual que con moléculas de anticuerpo completas, los fragmentos de unión al antígeno pueden ser monoespecíficas o multiespecíficas (por ejemplo, biespecíficas). Un fragmento de unión al antígeno multiespecífico de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos dos dominios variables diferentes, en el que cada dominio variable es capaz de unirse específicamente a un antígeno separado o a un epítopo diferente sobre el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico puede adaptarse para su uso en el contexto de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención usando técnicas rutinarias disponibles en la materia.

La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar el complemento y mediar en la citotoxicidad dependiente de célula. Así, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse basándose en si se desea que el anticuerpo medie en la citotoxicidad.

El término "anticuerpo humano," como se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden, sin embargo, incluir restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis al azar o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDR y en particular CDR3. Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otras especies de mamífero, tales como un ratón, hayan sido injertadas en secuencias de la región estructural humana.

El término "anticuerpo humano recombinante", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como los anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora (descrito adicionalmente más adelante), anticuerpos aislados de una biblioteca de anticuerpos humanos combinatoria recombinante (descrito adicionalmente más adelante), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para genes de la inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Taylor et al. (1992)

Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implica el corte y empalme de secuencias de genes de la inmunoglobulina humana a otras secuencias de ADN. Tales anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En ciertas realizaciones, sin embargo, tales anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*) y así las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivan de y están relacionadas con las secuencias V_H y V_L de la línea germinal humana, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal del anticuerpo humano *in vivo*.

Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas a heterogeneidad de la bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción de cuatro cadenas estable de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen juntos por un enlace disulfuro de cadena pesada intercatenaria. En una segunda forma, los dímeros no están unidos mediante enlaces disulfuro intercatenarios y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta de una cadena ligera y pesada acopladas covalentemente (semi-anticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de purificación por afinidad.

La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos de IgG intacta es debida a, pero no se limita a, diferencias estructurales asociadas al isotipo de región bisagra del anticuerpo. Una sustitución de un único aminoácido en la región bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) hasta niveles normalmente observados usando una bisagra de IgG1 humana. La presente invención engloba anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, CH2 o CH3 que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

Un "anticuerpo aislado", como se usa en el presente documento, significa un anticuerpo que se ha identificado y separado y/o recuperado de al menos un componente de su entorno natural. Por ejemplo, un anticuerpo que ha sido separado o sacado de al menos un componente de un organismo, o de un tejido o célula en el que el anticuerpo existe naturalmente o se produce naturalmente, es un "anticuerpo aislado" para los fines de la presente invención. Un anticuerpo aislado también incluye un anticuerpo *in situ* dentro de una célula recombinante. Anticuerpos aislados son anticuerpos que han sido sometidos a al menos una etapa de purificación o de aislamiento. Según ciertas realizaciones, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o productos químicos.

El término "se une específicamente a," o similares, significa que un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. Métodos de determinación de si un anticuerpo se une específicamente a un antígeno son muy conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, diálisis en equilibrio, resonancia de plasmones superficiales, y similares. Por ejemplo, un anticuerpo que "se une específicamente a" IL-4R, como se usa en el contexto de la presente invención, incluye anticuerpos que se unen a IL-4R o porción del mismo con una K_D inferior a aproximadamente 1000 nM, inferior a aproximadamente 500 nM, inferior a aproximadamente 300 nM, inferior a aproximadamente 200 nM, inferior a aproximadamente 100 nM, inferior a aproximadamente 90 nM, inferior a aproximadamente 80 nM, inferior a aproximadamente 70 nM, inferior a aproximadamente 60 nM, inferior a aproximadamente 50 nM, inferior a aproximadamente 40 nM, inferior a aproximadamente 30 nM, inferior a aproximadamente 20 nM, inferior a aproximadamente 10 nM, inferior a aproximadamente 5 nM, inferior a aproximadamente 4 nM, inferior a aproximadamente 3 nM, inferior a aproximadamente 2 nM, inferior a aproximadamente 1 nM o inferior a aproximadamente 0,5 nM, como se mide en un ensayo de resonancia de plasmones superficiales. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a IL-4R humana puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de IL-4R de otras especies (no humanas).

Los anticuerpos anti-IL-4R útiles para la presente invención pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o deleciones de aminoácidos en las regiones estructurales y/o regiones CDR de los dominios variables de cadenas pesadas y ligeras en comparación con las secuencias de la línea germinal correspondientes de las que derivaron los anticuerpos. Tales mutaciones pueden ser fácilmente determinadas comparando las secuencias de aminoácidos desveladas en el presente documento con secuencias de la línea germinal disponibles de, por ejemplo, bases de datos de secuencias de anticuerpos públicas. La composición farmacéutica de la presente invención es para su uso en métodos que incluyen métodos que implican el uso de anticuerpos, y fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que derivan de cualquiera de las secuencias de aminoácidos desveladas en el presente documento, en la que uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones estructurales y/o regiones CDR están mutados al (a los) resto(s) correspondiente(s) de la secuencia de la línea germinal de la que derivó el anticuerpo, o al (a los) resto(s) correspondiente(s) de otra secuencia de la línea germinal humana, o a una sustitución de aminoácidos conservativa del (de los) resto(s) de la línea germinal correspondientes (tales cambios de secuencia se denominan en el presente documento conjuntamente "mutaciones de la línea germinal"). Un experto habitual en la materia, a partir de las secuencias de la región variable de cadenas pesadas y ligeras desveladas en el presente documento, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que comprenden

una o más mutaciones individuales de la línea germinal o combinaciones de las mismas. En ciertas realizaciones, todos los restos de la región estructural y/o CDR dentro de los dominios V_H y/o V_L están retromutados a los restos encontrados en la secuencia de la línea germinal original de la que derivó el anticuerpo. En otras realizaciones, solo ciertos restos se retromutaron a la secuencia de la línea germinal original, por ejemplo, solo los restos mutados encontrados dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4, o solo los restos mutados encontrados dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. En otras realizaciones, uno o más de los restos de la región estructural y/o CDR están mutados a resto(s) correspondiente(s) de una secuencia de la línea germinal diferente (es decir, una secuencia de la línea germinal que es diferente de la secuencia de la línea germinal de la que derivó originalmente el anticuerpo). Además, los anticuerpos de la presente invención pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de la línea germinal dentro de las regiones estructurales y/o CDR, por ejemplo, en las que ciertos restos individuales están mutados al resto correspondiente de una secuencia de la línea germinal particular mientras que ciertos otros restos que se diferencian de la secuencia de la línea germinal original se mantienen o se mutan al resto correspondiente de una secuencia de la línea germinal diferente. Una vez obtenidos, los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que contienen una o más mutaciones de la línea germinal pueden ser fácilmente probados para una o más propiedades deseadas tales como especificidad de unión mejorada, elevada afinidad de unión, propiedades biológicas antagonistas o agonistas mejoradas o potenciadas (según sea el caso), inmunogenicidad reducida, etc. El uso de anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno obtenidos en este modo general están englobados dentro de la presente invención.

La presente invención también incluye la composición farmacéutica que comprende anticuerpos anti-IL-4R que comprenden variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR desveladas en el presente documento que tienen una o más sustituciones conservativas. Por ejemplo, la presente invención incluye el uso de anticuerpos anti-IL-4R que tienen secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR con, por ejemplo, 10 o menos, 8 o menos, 6 o menos, 4 o menos, etc., sustituciones de aminoácidos conservativas con respecto a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR desveladas en el presente documento.

El término "resonancia de plasmones superficiales", como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones en tiempo real por detección de alteraciones en concentraciones de proteína dentro de una matriz biosensora, por ejemplo usando el sistema BIAcore™ (Biacore Life Sciences división de GE Healthcare, Piscataway, NJ).

El término "K_D", como se usa en el presente documento, pretende referirse a la constante de disociación en equilibrio de una interacción anticuerpo-antígeno particular.

El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico que interacciona con un sitio de unión al antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como un paratope. Un único antígeno puede tener más de un epítipo. Así, diferentes anticuerpos pueden unirse a diferentes áreas sobre un antígeno y pueden tener diferentes efectos biológicos. Los epítopes pueden ser o bien conformacionales o lineales. Se produce un epítipo conformacional por aminoácidos espacialmente yuxtapuestos de diferentes segmentos de la cadena de polipéptidos lineal. Un epítipo lineal es uno producido por restos de aminoácidos adyacentes en una cadena de polipéptidos. En cierta circunstancia, un epítipo puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo sobre el antígeno.

Preparación de anticuerpos humanos

Se conocen en la técnica métodos de generación de anticuerpos humanos en ratones transgénicos. Puede usarse cualquiera de tales métodos conocidos en el contexto de la presente invención para producir anticuerpos humanos que se unen específicamente a IL-4R humana.

Usando la tecnología VELOCIMMUNE™ (véase, por ejemplo, el documento US 6.596.541, Regeneron Pharmaceuticals) o cualquier otro método conocido para generar anticuerpos monoclonales, se aíslan inicialmente anticuerpos quiméricos de alta afinidad por IL-4R que tiene una región variable humana y una región constante de ratón. La tecnología VELOCIMMUNE™ implica la generación de un ratón transgénico que tiene un genoma que comprende regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras humanas operativamente unidas a loci de región constante de ratón endógeno de forma que el ratón produzca un anticuerpo que comprende una región variable humana y una región constante de ratón en respuesta a estimulación antigénica. El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo se aísla y une operativamente a ADN que codifica las regiones constantes de las cadenas pesada y ligera humanas. El ADN se expresa entonces en una célula capaz de expresar el anticuerpo completamente humano.

Generalmente, un ratón VELOCIMMUNE® se expone al antígeno de interés, y se recuperan células linfáticas (tales como linfocitos B) de los ratones que expresan los anticuerpos. Las células linfáticas pueden fusionarse con una línea de células de mieloma para preparar líneas celulares de hibridoma inmortales, y tales líneas celulares de hibridoma se criban y seleccionan para identificar líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos específicos para el antígeno de interés. Puede aislarse el ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y cadena ligera y unirse a regiones constantes isotópicas deseables de la cadena pesada y cadena ligera.

Puede producirse una proteína de anticuerpo tal en una célula, tal como una célula CHO. Alternativamente, puede aislarse el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos de antígeno o los dominios variables de las cadenas ligeras y pesadas directamente de linfocitos específicos de antígeno.

5 Inicialmente, se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Los anticuerpos se caracterizan y se seleccionan por características deseables, que incluyen afinidad, selectividad, epítipo, etc., usando procedimientos convencionales conocidos para aquellos expertos en la materia. Las regiones constantes de ratón se sustituyen por una región constante humana deseada para generar el anticuerpo completamente humano de la invención, por ejemplo IgG1 o IgG4 no mutado o modificado. Aunque la
10 región constante seleccionada puede variar según el uso específico, la unión al antígeno con alta afinidad y las características de especificidad por diana residen en la región variable.

En general, los anticuerpos que pueden usarse en los métodos de la presente invención poseen altas afinidades, como se ha descrito anteriormente, cuando se miden por unión a antígeno ya sea inmovilizado sobre fase sólida o en fase de disolución. Las regiones constantes de ratón se sustituyen con regiones humanas constantes deseadas para generar los anticuerpos completamente humanos de la invención. Aunque la región constante seleccionada puede variar según el uso específico, la unión al antígeno con alta afinidad y las características de especificidad por diana residen en la región variable.

20 Ejemplos específicos de anticuerpos humanos o fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos que se unen específicamente a IL-4R que pueden usarse en el contexto de los métodos de la presente invención incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprende las tres CDR de cadenas pesadas (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una región variable de la cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258 y 262. El anticuerpo o
25 fragmento de unión al antígeno puede comprender las tres CDR de cadenas ligeras (LCVR1, LCVR2, LCVR3) contenidas dentro de una región variable de la cadena ligera (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260 y 264. Métodos y técnicas para identificar CDR dentro de secuencias de aminoácidos de HCVR y LCVR son muy conocidos en la técnica y pueden usarse para identificar CDR dentro de las secuencias de aminoácidos de HCVR y/o LCVR especificadas desveladas en el presente documento. Convenciones a modo de ejemplo que pueden usarse para identificar los límites de CDR incluyen, por ejemplo, la definición de Kabat, la definición de Chothia y la definición de AbM. En términos generales, la definición de Kabat se basa en la variabilidad de secuencias, la definición de Chothia se basa en la localización de
35 las regiones de bucle estructurales y la definición de AbM es un compromiso entre los enfoques de Kabat y de Chothia. Véanse, por ejemplo, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273:927-948 (1997); y Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272 (1989). También están disponibles bases de datos públicas para identificar secuencias de CDR dentro de un anticuerpo.

40 En ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende las seis CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3) de los pares de secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y ligera (HCVR/LCVR) seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260 y 262/264.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende seis CDR (HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3) que tienen las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4/6/8/12/14/16; 28/30/32/36/38/40; 52/54/56/60/62/64; 76/78/80/84/86/88; 100/102/104/108/110/112; 124/126/128/132/134/136; 148/150/152/156/158/160; 172/174/176/180/182/184; 196/198/200/204/206/208; 220/222/224/228/230/232; y 244/246/248/252/254/256.

55 En ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende los pares de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260 y 262/264.

60 Composiciones farmacéuticas

La presente invención emplea un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo contenido dentro de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan con vehículos adecuados, excipientes, y otros agentes que proporcionan transferencia adecuada, administración, tolerancia, y similares. Puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido para 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) (tal como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones Carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semi-sólidos y mezclas semi-sólidas que contienen Carbowax. Véase también Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

La dosis de anticuerpo administrada a un paciente según la presente invención puede variar dependiendo de la edad y el tamaño del paciente, síntomas, afecciones, vía de administración, y similares. La dosis normalmente se calcula según el peso corporal o área superficial del cuerpo. Dependiendo de la gravedad de la afección, puede ajustarse la frecuencia y la duración del tratamiento. Dosificaciones eficaces y programas para administrar composiciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos anti-IL-4R humana pueden determinarse empíricamente; por ejemplo, puede monitorizarse el progreso del paciente por evaluación periódica, y ajustarse la dosis en consecuencia. Además, puede realizarse aumento de dosis entre especies de dosificaciones usando métodos muy conocidos en la materia (por ejemplo, Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351). Dosis específicas a modo de ejemplo de anticuerpos anti-IL4R humana, y pautas de administración que implican las mismas, que pueden usarse en el contexto de la presente invención, se desvelan en cualquier parte en el presente documento.

Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar la composición farmacéutica de la invención, 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). Métodos de administración incluyen, pero no se limitan a, 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, por absorción a través de los 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 jeringa estándar. Además, con respecto a la administración subcutánea, un dispositivo de administración de pluma tiene fácilmente aplicaciones en la administración de una composición farmacéutica de la presente invención. Un dispositivo de administración de pluma tal puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo de administración de pluma reutilizable generalmente utiliza un cartucho reemplazable que contiene una composición farmacéutica. Una vez se ha administrado toda la composición farmacéutica dentro del cartucho y el cartucho está vacío, el cartucho vacío puede ser fácilmente desechado y sustituido con un cartucho nuevo que contiene la composición farmacéutica. El dispositivo de administración de pluma puede entonces reutilizarse. En un dispositivo de administración de pluma desechable, no hay cartucho sustituible. Más bien, el dispositivo de administración de pluma desechable viene precargado con la composición farmacéutica contenida en un recipiente dentro del dispositivo. Una vez se vacía el recipiente de la composición farmacéutica, se desecha el dispositivo entero.

Numerosos dispositivos de administración de pluma y autoinyectores reutilizables tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, RU), pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Burghdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianápolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Alemania), por nombrar algunos. Ejemplos de dispositivos de administración de pluma desechables que tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la pluma SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y KWIKPEN™ (Eli Lilly), autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), EPIPEN (Dey, L.P.), y la pluma HUMIRA™ Pen (Abbott Labs, Abbott Park IL), por nombrar algunos.

En ciertas situaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (véase Langer, arriba; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos; véase, Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. En otra realización más, un sistema de liberación controlada puede disponerse en proximidad del objetivo de la composición, requiriéndose así solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, 1984, en Medical Applications of Controlled Release, arriba, vol. 2, pp. 115-138). Otros sistemas de liberación controlada se tratan en la revisión por Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosa, subcutánea, intracutánea e intramuscular, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse por métodos conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descrito anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio aceitoso convencionalmente usado para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones, está, por ejemplo,

solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que puede usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 moles) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio aceitoso, se emplean, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que puede usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada puede ser cargada en una ampolla apropiada.

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

Composiciones farmacéuticas a modo de ejemplo que comprenden un anticuerpo anti-IL-4R que pueden usarse en el contexto de la presente invención se desvelan, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2012/0097565.

Dosificación

La cantidad de anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo administrada a un sujeto es, generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo que produce uno o más de: (a) una mejora en uno o más parámetros asociados a DA (como se define en cualquier parte en el presente documento); y/o (b) una mejora detectable en uno o más síntomas o indicios de dermatitis atópica. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" también incluye una cantidad de anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo que inhibe, previene, disminuye o retrasa la progresión de DA en un sujeto.

En el caso de un anticuerpo anti-IL-4R humana, una cantidad terapéuticamente 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 ciertas realizaciones, se administran 75 mg, 150 mg o 300 mg de un anticuerpo anti-IL-4R a un sujeto.

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

Terapias de combinación

Según ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser para su uso en métodos que comprenden administrar al sujeto uno o más agentes terapéuticos adicionales en combinación con el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación con" significa que los agentes terapéuticos adicionales se administran antes, después, o simultáneamente con la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. El término "en combinación con" también incluye administración secuencial o simultánea del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo y un segundo agente terapéutico.

Por ejemplo, cuando se administra "antes" la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, el agente terapéutico adicional puede administrarse aproximadamente 72 horas, aproximadamente 60 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos o aproximadamente 10 minutos antes de la administración de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. Cuando se administra "después" la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, el agente terapéutico adicional puede administrarse aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 60 horas o aproximadamente 72 horas después de la administración de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. Administración "simultánea" o con la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo significa que el agente terapéutico adicional se administra al sujeto en una forma de dosificación separada en el plazo de menos de 5 minutos (antes, después, o al mismo tiempo) de la administración de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, o se administra al sujeto como una formulación combinada única de la dosificación que comprende tanto el agente terapéutico adicional como el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.

El agente terapéutico adicional puede ser, por ejemplo, otro anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, un antagonista de IL-1 (que incluye, por ejemplo, un antagonista de IL-1 como se expone en el documento US 6.927.044), un antagonista de IL-6, un antagonista de IL-6R (que incluye, por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-6R como se expone en el documento US 7.582.298), un antagonista de IL-13, un antagonista de TNF, un antagonista de IL-8, un antagonista de IL-9, un antagonista de IL-17, un antagonista de IL-5, un antagonista de IgE, un antagonista de CD48, un antagonista de IL-31 (que incluye, por ejemplo, como se expone en el documento US7.531.637), un antagonista de linfopoyetina estromal tímica (TSLP) (que incluye, por ejemplo, como se expone en el documento US 2011/027468), antibióticos de interferón-gamma (IFN γ), corticosteroides tópicos, tacrolimus, pimecrolimus, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, cromolín sódico, inhibidores de proteinasa, o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra a un sujeto conjuntamente con una terapia no farmacéutica tal como terapia con luz ultravioleta (UV).

La composición farmacéutica de la invención puede ser para su uso en métodos que comprenden administrar un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo en combinación con un segundo agente terapéutico para actividad aditiva o sinérgica para tratar DA. Los métodos de tratamiento de DA de moderada a grave. Ciertas realizaciones de la invención incluyen métodos de tratamiento de DA de moderada a grave administrando un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo simultáneamente con un TCS. El TCS puede ser un TCS potente tal como un TCS de grupo III. Ejemplos de TCS de grupo II incluyen aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, propionato de fluticasona y valerato de betametasona. En algunas realizaciones, el TCS puede ser un TCS moderado tal como TCS de grupo II o un TCS débil tal como TCS de grupo I.

Pautas de administración

La presente invención incluye la composición farmacéutica de la invención para su uso en métodos que comprenden administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo a una frecuencia de dosis de aproximadamente cuatro veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco semanas, una vez cada seis semanas, una vez cada ocho semanas, una vez cada doce semanas, o menos frecuentemente mientras que se logra una respuesta terapéutica. En ciertas realizaciones que implican la administración de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R, puede emplearse una dosis de una vez a la semana a una cantidad de aproximadamente 75 mg, 150 mg o 300 mg.

Según ciertas realizaciones de la presente invención, dosis múltiples de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo pueden administrarse a un sujeto durante una evolución temporal definida. La composición farmacéutica proporcionada según este aspecto de la invención puede ser para su uso en métodos que comprenden administrar secuencialmente a un sujeto dosis múltiples de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. Como se usa en el presente documento, "administrar secuencialmente" significa que cada dosis de anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra al sujeto en un momento diferente en el tiempo, por ejemplo, en días diferentes separados por un intervalo predeterminado (por ejemplo, horas, días, semanas o meses). La presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos que comprenden administrar

secuencialmente al paciente una dosis inicial única de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, seguido de una o más dosis secundarias del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, y opcionalmente seguido de una o más dosis terciarias del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.

Los términos "dosis inicial", "dosis secundarias" y "dosis terciarias" se refieren a la secuencia temporal de administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. Así, la "dosis inicial" es la dosis que se administra al principio de la pauta de tratamiento (también denominada la "dosis de nivel inicial"); 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 iniciales, secundarias y terciarias, pueden contener todas la misma cantidad de anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, pero generalmente pueden diferenciarse entre sí en términos de frecuencia de administración. En ciertas realizaciones, sin embargo, la cantidad de anticuerpo contra IL-4R o fragmento de unión al antígeno del mismo contenida en las dosis inicial, secundarias y/o terciarias varía de una otra (por ejemplo, se ajusta por lo alto o por lo bajo según convenga) durante el transcurso del tratamiento. En ciertas realizaciones, se administran una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) dosis al principio de la pauta de tratamiento como "dosis de carga", seguido de dosis posteriores que se administran en una base menos frecuente (por ejemplo, "dosis de mantenimiento"). Por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo puede administrarse a un paciente con DA a una dosis de carga de aproximadamente 300 mg o aproximadamente 600 mg, seguido de una o más dosis de mantenimiento de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg. En una realización, la dosis inicial y la una o más dosis secundarias incluyen cada una 50 mg a 600 mg del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, por ejemplo, 100 mg a 400 mg del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, por ejemplo, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la dosis inicial y la una o más dosis secundarias contienen cada una la misma cantidad del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En otras realizaciones, la dosis inicial comprende una primera cantidad del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, y la una o más dosis secundarias comprenden cada una una segunda cantidad del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, la primera cantidad del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo puede ser 1,5x, 2x, 2,5x, 3x, 3,5x, 4x o 5x o superior a la segunda cantidad del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.

En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, cada dosis secundaria y/o terciaria se administra 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 precedente. La expresión "la dosis inmediatamente precedente", como se usa en el presente documento, significa, en una secuencia de múltiples administraciones, la dosis de anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo que se administra a un paciente antes de la administración de la siguiente dosis en la secuencia sin dosis intermedias.

La composición farmacéutica de la invención puede ser para su uso en métodos según este aspecto que pueden comprender administrar a un paciente cualquier número de dosis secundarias y/o terciarias de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, solo se administra una única dosis secundaria al paciente. En otras realizaciones, se administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis secundarias al paciente. Asimismo, en ciertas realizaciones, solo se administra una única dosis terciaria al paciente. En otras realizaciones, se administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o más) dosis terciarias al paciente.

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 1 a 2 semanas después de la dosis inmediatamente precedente. Similarmente, en realizaciones que implican múltiples dosis terciarias, cada dosis terciaria puede administrarse a la misma frecuencia que la otra dosis terciaria. Por ejemplo, cada dosis terciaria puede administrarse al paciente 2 a 4 semanas después de la dosis inmediatamente precedente. Alternativamente, la frecuencia a la que se administran las dosis secundarias y/o terciarias a un paciente puede variar durante el transcurso de la pauta de tratamiento. La frecuencia de administración también puede ajustarse durante el transcurso del tratamiento por un médico dependiendo de las necesidades del paciente individual tras el examen clínico.

La presente invención incluye la composición farmacéutica de la invención puede ser para su uso en métodos que comprenden administración secuencial de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo y un segundo agente terapéutico, a un paciente para tratar DA. En algunas realizaciones, los presentes métodos comprenden administrar una o más dosis de un anticuerpo contra IL-4R o fragmento de unión al antígeno del mismo seguido de una o más dosis de un segundo agente terapéutico. Por ejemplo, pueden administrarse una o más dosis de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo después de que una o más dosis de un segundo agente terapéutico (por ejemplo, un corticosteroide tópico o un inhibidor de calcineurina o cualquier otro agente terapéutico, como se describe en cualquier parte en el presente documento) puedan administrarse para tratar, aliviar, reducir o mejorar uno o más

síntomas de DA. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra a una o más dosis produciendo una mejora en uno o más parámetros asociados a DA, seguido de la administración de un segundo agente terapéutico para prevenir la reaparición de al menos un síntoma de DA. Realizaciones alternativas de la invención se refieren a la administración simultánea de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo y un segundo agente terapéutico. Por ejemplo, se administran una o más dosis de un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo y se administra un segundo agente terapéutico a una dosis separada a una frecuencia similar o diferente con respecto al anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se administra antes, después o simultáneamente con el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.

Antagonistas de IL-4R como adyuvantes de vacuna

También se desvelan composiciones y métodos que son útiles en aplicaciones en vacunas. Por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-4R desvelado en el presente documento) puede administrarse a un sujeto conjuntamente con una vacuna para mejorar o potenciar la respuesta inmunitaria (incluyendo respuestas inmunitarias humores y celulares) provocada por la vacuna, es decir, como un adyuvante de vacuna. En ciertas realizaciones, un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra justo antes de, simultáneamente con, y/o posterior a la administración de una composición de vacuna a un sujeto. Por ejemplo, la presente invención incluye la composición farmacéutica proporcionada que es para su uso en métodos de provocar o potenciar una respuesta inmunitaria a un antígeno en un sujeto administrando primero al sujeto una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo, seguido de administrar al sujeto una composición de vacuna que comprende el antígeno (por sí mismo o en combinación con el anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo), y opcionalmente administrar dosis adicional del anticuerpo contra IL-4R o fragmento de unión al antígeno del mismo durante un periodo de tiempo tras la administración del antígeno de vacuna al sujeto.

El anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo puede administrarse como adyuvantes con cualquier tipo de vacuna que incluye, por ejemplo, vacunas vivas, vacunas vivas/atenuadas, vacunas inactivadas, vacunas de subunidad, vacunas de ADN y vacunas inmunoterapéuticas para el cáncer. Las vacunas que pueden usarse a propósito del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo incluyen vacunas contra patógenos bacterianos, virus, parásitos, y otros agentes infecciosos. Ejemplos no limitantes de agentes infecciosos y enfermedades contra las que las composiciones de vacuna y métodos pueden dirigirse incluyen, por ejemplo, VIH, VHC, VRS, *Neisseria meningitidis*, estreptococos, tuberculosis, malaria, viruela, difteria, pertussis, tétanos, poliomieltis, sarampión, rubeola, paperas, gripe, carbunco, SARS, virus del Ébola, hantavirus, virus del dengue, etc.

También se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo y uno o más antígenos de vacuna. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más inmunopotenciadores adicionales tales como MPL, MDP, oligonucleótidos de CpG, lipopéptidos, saponinas, ARNbc, inmunopotenciadores de molécula pequeña, etc.

[Borrado]

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se exponen de manera que se proporcione a aquellos expertos habituales en la materia con una divulgación y descripción completa de cómo preparar y usar los métodos y composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han hecho esfuerzos para garantizar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, partes son partes en peso, peso molecular es peso molecular promedio, temperatura es en grados centígrados, y presión es atmosférica o próxima.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra IL-4R humana

Se generaron anticuerpos humanos anti-hIL-4R como se describe en la patente de EE.UU. N.º 7.608.693. La Tabla 1 expone los identificadores de secuencia para los pares de secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y ligera, y secuencias de aminoácidos de CDR, de anticuerpos anti-IL-4R seleccionados y sus designaciones de anticuerpo correspondientes.

Tabla 1

Designación de anticuerpo	SEQ ID NO:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1H095-a	2	4	6	8	10	12	14	16
H1H095-b	18	4	6	8	20	12	14	16
H1 H095-c	22	4	6	8	24	12	14	16
H1H097-a	26	28	30	32	34	36	38	40
H1H097-b	42	28	30	32	44	36	38	40
H1 H097-c	46	28	30	32	48	36	38	40
H1H093-a	50	52	54	56	58	60	62	64
H1H093-b	66	52	54	56	68	60	62	64
H1 H093-c	70	52	54	56	72	60	62	64
H1H093-d	74	76	78	80	82	84	86	88
H1H093-e	90	76	78	80	92	84	86	88
H1 H093-f	94	76	78	80	96	84	86	88
H1H094-a	98	100	102	104	106	108	110	112
H1H094-b	114	100	102	104	116	108	110	112
H1 H094-c	118	100	102	104	120	108	110	112
H1H096-a	122	124	126	128	130	132	134	136
H1H096-b	138	124	126	128	140	132	134	136
H1 H096-c	142	124	126	128	144	132	134	136
H1H098-a	146	148	150	152	154	156	158	160
H1H098-b	162	148	150	152	164	156	158	160
H1 H098-c	166	148	150	152	168	156	158	160
H1H099-a	170	172	174	176	178	180	182	184
H1H099-b	186	172	174	176	188	180	182	184
H1 H099-c	190	172	174	176	192	180	182	184
H4H083-a	194	196	198	200	202	204	206	208
H4H083-b	210	196	198	200	212	204	206	208
H4H083-c	214	196	198	200	216	204	206	208
H4H121-a	218	220	222	224	226	228	230	232
H4H121-b	234	220	222	224	236	228	230	232
H4H121-c	238	220	222	224	240	228	230	232
H4H118-a	242	244	246	248	250	252	254	256
H4H118-b	258	244	246	248	260	252	254	256
H4H118-c	262	244	246	248	264	252	254	256

El antagonista de IL-4R a modo de ejemplo usado en los siguientes ejemplos es el anticuerpo humano anti-IL-4R designado en la Tabla 1 H1H098-b (también denominado en el presente documento "mAb1").

5 Ejemplo 2: Ensayo clínico de dosis ascendente única de anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) administrado por vía intravenosa y por vía subcutánea en sujetos sanos

10 A. Diseño del estudio

Este estudio fue un estudio aleatorizado, con doble ocultación, controlado por placebo, secuencial, de dosis ascendente única de mAb1 administrado por vía intravenosa (IV) y subcutánea (SC) en sujetos sanos. El principal fin de este estudio era para evaluar la seguridad y tolerabilidad de mAb1 administrado por vía intravenosa y por vía subcutánea en sujetos sanos.

15 La selección ocurrió del día -21 al día -3. En el día 1 (nivel inicial), los sujetos se aleatorizaron para recibir o bien el fármaco del estudio IV o SC (mAb1 o placebo) infundido durante un periodo de 2 horas. Los sujetos volvieron los días 4, 8, 11, 15, 22, 29, 43, 57 y 85 (fin de estudio) para evaluaciones de seguridad y análisis de sangre para pruebas de laboratorio clínico.

20 Cuarenta y ocho total sujetos participaron en el estudio. Se planearon cuatro cohortes de dosis ascendente secuencial (1,0, 3,0, 8,0 y 12,0 mg/kg) para dosis IV y se planearon 2 cohortes de dosis ascendente secuencial (150 y 300 mg) para dosis SC. Cada cohorte de dosis consistió en 8 sujetos (si no hubo expansión de cohorte): 6 aleatorizados para recibir mAb1 y 2 aleatorizados para recibir placebo. Con el fin de optimizar la seguridad, los
25 primeros 3 sujetos en la cohorte IV 1 (1,0 mg/kg) se administraron al menos 24 horas separados y los restantes 5 sujetos se administraron 5 a 7 días después. En cohortes IV posteriores, 3 de los 8 sujetos se administraron en el día 1 y los restantes 5 sujetos se administraron 5 a 7 días después. Los 8 sujetos en la cohorte de dosis SC 1 (150 mg) se administraron el mismo día, y los 8 sujetos en la cohorte SC posterior (300 mg) se administraron el mismo día. Las cohortes SC se administraron después de completarse las cohortes IV.

Criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes: (1) Hombres o mujeres 18 a 65 años de edad; (2) Peso > 50 kg y < 120 kg; (3) Para mujeres con potencial de procrear, una prueba de embarazo en suero negativa en la visita de selección (visita 1) y una prueba de embarazo en orina negativa en el día -1; (4) Disposición a abstenerse del consumo de más de 2 bebidas alcohólicas estándar en cualquier periodo de 24 horas durante la duración del estudio. Se consideró que una bebida alcohólica estándar era el equivalente de 12 onzas de cerveza, 5 onzas de vino, o 1,5 onzas de bebida destilada; (5) Disposición a abstenerse del consumo de alcohol durante 24 horas antes de cada visita del estudio; (6) Para hombres y mujeres con potencial de procrear, disposición a utilizar anticoncepción adecuada y a no quedarse embarazada (o que su(s) pareja(s) se queden embarazadas) durante la duración completa del estudio. Medidas anticonceptivas adecuadas incluyen dispositivo intrauterino (DIU); ligadura de trompas bilateral; vasectomía; preservativo o diafragma más cualquier esponja contraceptiva, espuma o gelatina; y (7) Disposición, compromiso y capacidad de volver para todas las visitas clínicas y completar todos los procedimientos relacionados con el estudio.

Criterios de exclusión para el estudio fueron los siguientes: (1) Aparición de una nueva rutina de ejercicio o cambio importante a una rutina de ejercicio previa en el plazo de 4 semanas antes de la selección (visita 1). Los sujetos tenían que tener disposición a mantener un nivel similar de ejercicio durante la duración del estudio y a abstenerse de ejercicio inusualmente extenuante durante la duración del ensayo; (2) Mujeres embarazadas o lactantes; (3) Enfermedad simultánea significativa o antecedentes de enfermedad significativa tal como enfermedad cardíaca, renal, neurológica, endocrinológica, metabólica o linfática, o cualquier otra enfermedad o afección que hubiera afectado adversamente la participación del sujeto en este estudio; (4) Cualquier anomalía clínicamente significativa observada durante la visita de selección; (5) Hospitalización por cualquier motivo en el plazo de 60 días desde la selección (visita 1); (6) Antecedentes conocidos de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B o hepatitis C, y/o antígeno de superficie de la hepatitis B positivo, anticuerpo contra la hepatitis C positivo o serología por VIH positiva en la visita de selección; (7) Antecedentes, o prueba de drogas positiva, de abuso de drogas o alcohol en el plazo de un año antes de la visita de selección; (8) Antecedentes de una hipersensibilidad a doxiciclina o compuesto similar; (9) Participación en cualquier estudio de investigación clínica que evalúa otro fármaco en fase en investigación o terapia en el plazo de 30 días o al menos 5 semividas (cualquiera que sea más largo), del fármaco en fase en investigación antes de la visita de selección; (10) Exposición previa a cualquier agente terapéutico o biológico en fase de investigación; (11) Cualquier afección médica o psiquiátrica que, en opinión del investigador, habría puesto al sujeto en riesgo; interferido con la participación en el estudio o interferido con la interpretación de los resultados del estudio; (12) Sujetos con una prueba de tuberculosis por QuantiFERON positiva (TB); (13) Antecedentes de una infección parasitaria o viaje reciente (en el plazo de los 6 meses previos) a un área endémica parasitaria; (14) Antecedentes de alcoholismo o abuso de sustancias en el plazo de los 5 años previos; (15) resultado de prueba de drogas en orina positivo en la selección (visita 1) o nivel inicial (visita 2); y/o (16) Vacunaciones vivas/atenuadas en el plazo de 12 semanas desde la selección o durante el estudio.

B. Tratamiento en fase de investigación

Se suministró el medicamento de mAb1 como un polvo liofilizado en un vial de vidrio de 20 ml para ya fuera administración IV o SC. Cuando se administró IV, el medicamento de mAb1 se reconstituyó en un vial de un solo uso con 7,8 ml de agua estéril para inyección dando una solución que contenía 50 mg/ml de mAb1. El farmacéutico o representante extrajeron la cantidad requerida de mAb1 reconstituido (dependiente de la dosis y peso del sujeto) o placebo, y la inyectaron en una bolsa de infusión con 0,9 % de solución salina para administración IV. La infusión se administró durante un periodo de 2 horas.

Cuando se administra SC, el medicamento de mAb1 se reconstituyó con 2,3 ml de agua estéril para inyección, dando una solución que contenía 150 mg/ml de mAb1. El farmacéutico o representante administró las inyecciones en el abdomen; no se dejó administración a las extremidades debido a la posibilidad de absorción y biodisponibilidad diferente. Si se requirió la administración de múltiples inyecciones el mismo día, cada inyección se administró en un sitio de inyección diferente.

Los niveles de dosis de mAb1 probados fueron: 1,0, 3,0, 8,0 y 12,0 mg/kg para administración IV, y 150 y 300 mg para administración SC.

Se preparó mAb1 de compatibilidad con placebo en la misma formulación que mAb1, pero sin adición de anticuerpo.

C. Resultados y conclusiones

mAb1 fue generalmente bien tolerado con un perfil de seguridad favorable. El perfil de acontecimientos adversos (AE) general fue característico de una población sana. Menos del 55 % de los sujetos tratados con mAb1 (19/36) experimentaron 1 o más acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) en comparación con menos del 59 % para los sujetos tratados con placebo (7/12). Los TEAE más frecuentemente informados fueron: Creatina fosfocinasa (CPK) en sangre elevada, Tensión arterial elevada, Nasofaringitis, y Dolor de muelas. La mayoría de los sujetos experimentaron una intensidad de TEAE como leve o moderada; solo 3 sujetos informaron TEAE que se consideraron graves. Solo 1 TEAE grave (CPK en sangre elevada) fue considerado por el investigador como relacionado con el tratamiento. Se informó un acontecimiento adverso grave (SAE) durante el estudio, que se

consideró por el investigador como no relacionado con el fármaco del estudio. No se retiraron sujetos del estudio debido a un AE y no se informaron muertes. No se informaron otros resultados de pruebas de laboratorio clínicamente significativos (análisis bioquímico de la sangre, hematología o análisis de orina) durante el estudio. No se observaron tendencias en la media/mediana del nivel inicial en ningún parámetro de laboratorio. No hubo tendencias significativas en los cambios medios o mediana desde el nivel inicial en la temperatura o pulso durante todo el estudio. No se observaron anomalías clínicamente significativas en los resultados de examen físico, ECG o constantes vitales.

Este estudio fue significativo por que la población de sujetos consistió en una alta proporción de sujetos negros/afroamericanos (Tabla 2).

Tabla 2. Características demográficas de los grupos de tratamiento

Variable	Placebo (n = 12)	Dosis intravenosa			Dosis subcutánea		
		1 mg/kg (n = 6)	3 mg/kg (n = 6)	8 mg/kg (n = 6)	12 mg/kg (n = 6)	150 mg (n = 6)	300 mg (n = 6)
Edad, años, media (DE)	35,8 (10,1)	34,3 (9,4)	37,7 (9,8)	35,7 (12,3)	37,2 (9,7)	35,0 (10,4)	33,3 (8,3)
Sexo, n (%)							
Masculino	5 (41,7)	5 (83,3)	2 (33,3)	4 (66,7)	5 (83,3)	4 (66,7)	4 (66,7)
Femenino	7 (58,3)	1 (16,7)	4 (66,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)
Raza, n (%)							
Blanca	4 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	0	1 (16,7)
Negra/afroamericana	8 (66,7)	4 (66,7)	5 (83,3)	4 (66,7)	5 (83,3)	6 (100)	5 (83,3)

Aunque los sujetos fueron voluntarios sanos, los afroamericanos como grupo pueden ser más susceptibles a enfermedad atópicas (Caggana et al. 1999; Genet. Med. 1: 267-271), y esta población puede, por tanto, considerarse apropiada para la evaluación de prueba de mecanismo basado en el análisis de biomarcadores exploratorio.

Con respecto al análisis farmacocinético (FC), se observó cinética no lineal. La vía de eliminación mediada por diana pareció saturada a la dosis IV de 8 y 12 mg/kg, cuando concentraciones de mAb1 funcional estuvieron por encima de aproximadamente 30 mg/l. Se observaron bajos títulos de anticuerpo anti-fármaco (ADA) en 9 sujetos. No se observó disminución repentina y persistente en las concentraciones de mAb1 funcional que indica que ADA no tuvo un impacto importante sobre FC.

Ejemplo 3: Ensayo clínico de dos medicamentos diferentes de anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) tras la administración subcutánea de anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) en pacientes sanos

A. Diseño del estudio

Este estudio fue un estudio monocéntrico, de dosis única, con doble ocultación, aleatorizado, no controlado por placebo para evaluar la seguridad y perfil farmacocinético de la administración subcutánea de dos medicamentos de mAb anti-IL-4R (mAb1) diferentes generados a partir de líneas celulares y procesos de fabricación diferentes. Los medicamentos se proporcionaron en dosis de 2 ml a 150 mg/ml, y se administraron 300 mg (2 ml) por vía subcutánea a 30 adultos sanos en dos grupos paralelos (15 sujetos por grupo). Los sujetos incluyeron 30 sujetos representados por 22 hombres (73,3 %) y 8 mujeres (26,7 %) de edad 19 a 45 años de edad, con pesos que oscilaban de 54,8 a 94,3 kg.

Se usó la concentración en suero de mAb1 para determinar los siguientes parámetros FC: máxima concentración en suero ($C_{\text{máx}}$), área bajo la curva [concentración en suero frente a tiempo] desde tiempo 0 hasta tiempo real correspondiente a la última concentración por encima del límite inferior de cuantificación ($t_{\text{última}}$ ($ABC_{\text{última}}$), y área bajo la curva de concentración en suero frente a tiempo desde tiempo cero extrapolada hasta el infinito (ABC). También se midió el tiempo para alcanzar la máxima concentración ($t_{\text{máx}}$) y terminal semivida ($t_{1/2z}$).

B. Criterios para la evaluación y métodos

Se evaluó la seguridad midiendo acontecimientos adversos, que incluyen acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) hasta dos meses después de la dosis, evaluaciones de laboratorio clínico (bioquímica, hematología, análisis de orina), constantes vitales, electrocardiogramas (ECG) con lectura automática, anticuerpos anti-mAb1 (negativos o título) y evaluaciones de tolerabilidad local (incluyendo dolor en el sitio de inyección usando una Escala analógica visual [VAS; 100 mm línea sin graduar], eritema [diámetro en mm en el sitio de inyección] y edema [diámetro en mm en el sitio de inyección]).

Acontecimientos adversos de especial interés (AESI) fueron AE (graves o no graves) de preocupación médica o científica que necesitaron monitorización específica, documentación y tratamiento como se describe en el protocolo. Se definieron los siguientes AE como AESI:

hipersensibilidad/anafilaxia: reacción anafiláctica o reacción alérgica aguda que requiere tratamiento inmediato, reacción del sitio de inyección grave que dura más de 24 horas, infección grave, cualquier infección parasítica, aumento de alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 2 LSN, QTc ≥ 500 ms, embarazo, o sobredosis.

5 Se recogieron muestras de sangre para evaluaciones de hematología y bioquímica predosis en el día-1 y en los días 2 (es decir, 24 horas después de la dosis) y 57, y la bioquímica se limitó a la función hepática en los días 8, 15, 22, 29, 36, 43 y 50.

10 Se recogieron muestras de sangre para la determinación de anticuerpos anti-mAb1 en suero en el día 1 y en los días 15, 29 y 57.

Se realizaron evaluaciones de tolerabilidad local predosis en el día 1 y 2 minutos, 2 horas, 6 horas y 12 horas después de la dosis y en los días 2 (es decir, 24 horas después de la dosis), 3, 4 y 8 tras la administración de mAb1.

15 Para el muestreo farmacocinético y farmacogenético, se recogieron muestras de sangre predosis en el día 1 y 12 horas post-dosis, y en los días 2, 3, 4, 8, 11, 15, 22, 29, 36, 43, 50 y 57 tras la administración de mAb1. Se determinaron concentraciones en suero de mAb1 funcional usando un ensayo de inmunoadsorción (ELISA) validado con un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 78 ng/ml.

20 Se recogieron muestras en el nivel inicial (Día 1 predosis) para análisis farmacogenéticos opcionales.

25 Se resumieron los parámetros farmacocinéticos de mAb1 funcional en suero por grupo de tratamiento usando estadística descriptiva (media, media geométrica, mediana, desviación estándar (DE), coeficiente de variación [CV], mínimo y máximo). Para $C_{\text{máx}}$, $ABC_{\text{última}}$ y ABC transformados logarítmicamente, se evaluaron las relaciones tratamiento de prueba/referencia usando un modelo lineal de efectos fijos con sexo y tratamiento como efectos fijos, y con peso como covariable. Se proporcionaron estimaciones e intervalos de confianza (IC) del 90 % para las relaciones de tratamiento para $C_{\text{máx}}$, $ABC_{\text{última}}$ y ABC .

30 La evaluación de seguridad se basó en la revisión de valores individuales y estadística descriptiva. Todos los AE se codificaron usando Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) versión 15.0, y las frecuencias de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) se clasificaron y tabularon (cifras y porcentajes) por la clasificación del sistema de órganos primaria, término preferido y grupo de tratamiento. Se marcaron anomalías posiblemente clínicamente significativas (PCSA; definiciones según la versión 2.0 con fecha de 14 de septiembre de 2009) para datos de laboratorio clínico, constantes vitales y valores de ECG y valores fuera del intervalo de la normalidad para datos de laboratorio clínico y se resumen por grupo de tratamiento.

40 Los resultados de anticuerpos anti-mAb1 se enumeraron como o bien negativos o con un valor de título si es positivo en el ensayo de confirmación por grupo de tratamiento, sujeto y visita. Los datos se resumieron como número de sujetos (cifras y porcentaje) con respuesta de anticuerpo anti-fármaco (ADA) negativa o positiva por grupo de tratamiento.

45 Se proporcionaron estadística descriptiva (media, DE, mínimo, mediana y máximo) de VAS de dolor, diámetro de eritema y diámetro de edema por grupo de tratamiento para cada momento de tiempo programado. Cada una de estas mediciones se resumió además por grupo de tratamiento como valores promediados con el tiempo (incluyeron desde la administración del fármaco del estudio hasta la evaluación del Día 8) y pico (usando evaluaciones post-dosis).

C. Resultados farmacocinéticos

50 **Tabla 3. Media $\pm$ DE (media geométrica) [% de CV] de parámetros FC de mAb1 funcional en suero**

Parámetros FC	mAb1 en suero	
	Medicamento A	Medicamento B
N	15	13
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	28900 $\pm$ 9110 (27300) [31,6]	27200 $\pm$ 9950 (25300) [36,6]
$t_{\text{máx}}^a$ (h)	168,00 (72,00 - 240,00)	168,00 (48,00 - 240,00)
$ABC_{\text{última}}$ (ng·h/ml)	11700000 $\pm$ 4790000 (10500000) [41,0]	12000000 $\pm$ 4300000 (11200000) [35,7] ^c
ABC (ng·h/ml)	13300000 $\pm$ 3910000 (12800000) [29,4] ^b	12500000 $\pm$ 4770000 (11600000) [38,2] ^c
$t_{1/2}^z$ (h)	137 $\pm$ 46,3 (129) [33,8] ^b	131 $\pm$ 47,4 (124) [36,2] ^c

^a Mediana (Mín - Máx), ^b N=13 ya que la fase logarítmica lineal terminal no pudo determinarse en 2 sujetos, ^c N = 11 ya que 2 sujetos se retiraron del estudio.

Tabla 4. Estimaciones puntuales de relaciones de tratamiento con intervalos de confianza del 90 %

Comparación	Parámetro	Estimación	IC del 90 %
Medicamento A frente a Medicamento B	C _{máx}	1,10	(0,89 a 1,35)
	ABC _{última}	0,90	(0,71 a 1,16)
	ABC	1,05	(0,86 a 1,29)

Medicamento A: Grupo A (prueba), 150 mg/ml (Medicamento 1) x 2,0 ml (300 mg de mAb1); Medicamento B: Grupo B (referencia), 150 mg/ml (Medicamento 2) x 2,0 ml (300 mg de mAb1).

Las estimaciones se basan en el modelo lineal de efectos fijos con términos fijos para sexo, peso y tratamiento.

D. Resultados de seguridad

Doce de los 15 sujetos (80,0 %) con el Medicamento A (medicamento de prueba) frente a 8 de los 15 sujetos (53,3 %) con el Medicamento B (medicamento de referencia) tuvieron TEAE. El evidente desequilibrio del tratamiento apareció en algunas clasificaciones del sistema de órganos primarias solo y pareció ser debido a acontecimientos no relacionados con IMP ya que frecuentemente se identificó otra causa. Se informaron cuatro SAE en dos sujetos durante el estudio.

Un sujeto varón de 23 años de edad en el grupo de tratamiento de Medicamento 1 experimentó una "infección viral por herpes simple tipo II" con síntomas de visión borrosa, diaforesis, fiebre y cefalea que empezó 4 días después de la dosis, seguido de una lengua hinchada (6 días después de la dosis) y tos, opresión torácica y calambres musculares en ambas pantorrillas (7 días después de la dosis). Durante el transcurso de este acontecimiento, el sujeto fue a urgencias varias ocasiones y recibió múltiples tratamientos que incluyeron Solumedrol® (3 dosis IV), prednisona (durante 9 días), Rocephin® (1 dosis IV), Zithromax® (durante 5 días). Es de notar que el sujeto se puso un pendiente de pesa en la lengua 3 meses antes de la dosis. Todos los síntomas se habían resuelto 19 días después de la dosis. Títulos de IgG de virus del herpes simple (VHS) II iniciales realizados 10 días después de la dosis fueron negativos, que se convirtieron en positivos cuando volvieron a evaluarse 7 semanas después de la dosis. Este SAE fue considerado por el investigador y por la empresa como relacionado con el IMP. Más de 4 semanas después de la dosis, el sujeto fue diagnosticado con "parálisis de Bell" en el lado izquierdo que fue considerado por el investigador como consecuencia de la infección por VHS II. Este acontecimiento se trató con prednisona (durante 6 días) y aciclovir (durante 10 días). Este SAE no fue considerado por el investigador como relacionado con IMP debido a las múltiples y repetidas administraciones de esteroides en el estado agudo de la infección por VHS II, que se consideraron una explicación alternativa. La empresa consideró que no podría excluirse una relación causal con el IMP. Ambos acontecimientos se recuperaron al final del estudio. Este sujeto no desarrolló ADA en ningún momento durante el estudio.

Un sujeto varón de 22 años de edad en el grupo de tratamiento de Medicamento A experimentó "elevada ALT" (ALT hasta 11,4 LSN) junto con "rabdomiólisis" (creatina fosfoquinasa hasta 392 LSN), ambos descubiertos por exámenes de laboratorio rutinarios 7 semanas después de la dosis. Estos acontecimientos siguieron a un reto físico (que consistió en nadar, flexiones de brazos, dominadas, abdominales y otros ejercicios de tipo resistencia; el sujeto es socorrista) y una lesión al músculo tríceps (NSAE). El sujeto fue ingresado en el hospital para hidratación. Se descartaron causas hepáticas del aumento de las pruebas de función hepática, y la elevada ALT (además de la elevación de aspartato aminotransferasa [AST], hasta 50,5 LSN) se consideraron relacionadas con la rabdomiólisis. La creatinina y la función glomerular siguieron dentro de los intervalos normales durante el transcurso de los acontecimientos. Ambos acontecimientos se resolvieron en el plazo de 3 semanas. El investigador consideró que estos 2 SAE no estaban relacionados con el IMP. Este sujeto también desarrolló ADA con títulos positivos detectados en el día 29 (valor de título = 120) y en EOSV en el día 58 (valor de título = 30).

Aparte del aumento de ALT, no se observaron otros AESI durante el estudio.

Cuatro (4) sujetos experimentaron infección durante el estudio. Aparte de la infección de herpes simple descrita anteriormente, se observaron casos de infección leve de las vías respiratorias superiores, faringitis y sinusitis (1 caso cada uno) 54, 7 y 1 día después de la dosis, respectivamente. Estos 3 últimos acontecimientos se observaron en sujetos tratados con C1P2.

Ocurrieron quince (15) casos de reacción del sitio de inyección en 12 sujetos: eritema (8 casos en 8 sujetos, 4 en cada grupo), dolor (3 casos, 2 en C2P1 y 1 en C1P2), nódulo (2 casos, 1 en cada grupo), hematoma (1 caso en C1P2) y prurito (1 caso en C2P1). Todos fueron leves y se resolvieron en el plazo de 24 horas desde la inyección.

No se observaron otros TEAE en más de 1 sujeto en cada grupo de tratamiento, excepto para 2 casos de prurito (no en el sitio de inyección) en 2 sujetos tratados con C2P1 y 3 casos de cefalea (en 1 sujeto tratado con C2P1 y 2 sujetos tratados con C1P2).

Aparte de las anomalías de laboratorio ya descritas, no hubo otros aumentos de laboratorio por encima de los umbrales predefinidos para PCSA.

Los anticuerpos anti-mAb1 fueron positivos en 6 de los 27 (22,22 %) sujetos que completaron el estudio (ningún sujeto que no completara el estudio tuvo ADA detectado). Entre los 6 sujetos con títulos de ADA positivos, 4 se trataron con C2P1 y 2 se trataron con C1P2. No se observó asociación entre desarrollo de ADA y TEAE.

5 E. Evaluaciones específica de tolerabilidad local

En VAS de dolor, los valores pico medios fueron 4,4 y 4,2 mm (en la escala de 100 mm) en los grupos de tratamiento de C2P1 y C1P2, respectivamente, con una mediana del valor a 2,0 mm en ambos grupos. Cinco (5) de los 15 sujetos en cada grupo tuvieron "no dolor" (valor pico a 0 mm). Las mediciones más altas fueron 17 y 18 mm en los grupos de tratamiento de C2P1 y C1P2, respectivamente, y se observaron generalmente 2 minutos después de la dosis (intervalo entre 2 minutos y 12 horas después de la dosis).

Los valores pico medios para los diámetros de eritema medidos fueron 12,5 y 10,9 mm en los grupos de tratamiento de C2P1 y C1P2, respectivamente. Nueve (9) de los 15 sujetos en cada grupo no tuvieron eritema en ningún momento. Los máximos valores observados fueron 40 mm en ambos grupos, y fueron todos observados 2 minutos después de la dosis, excepto un sujeto cuyo máximo (3 mm) se observó 48 horas post-dosis.

Los valores pico medios para los diámetros de edema medidos fueron 1,1 y 0 mm en los grupos de tratamiento de C2P1 y C1P2, respectivamente. Trece (13) de los 15 sujetos y 15 de los 15 sujetos en los grupos de tratamiento de C2P1 y C1P2, respectivamente, no tuvieron edema en ningún momento. Los máximos valores fueron 15 y 1 mm en 2 sujetos en el grupo de tratamiento de C2P1, y se observaron 2 horas post-dosis.

F. Conclusiones

Después de una dosis subcutánea única de 300 mg de mAb1 a sujetos sanos, la exposición de mAb1 funcional en suero fue similar en los dos medicamentos de prueba. Las relaciones de tratamiento de media geométrica (DP1/DP2) con IC del 90 % fueron 1,10 (0,89 a 1,35) para $C_{m\acute{a}x}$, 0,90 (0,71 a 1,16) para $ABC_{\acute{u}ltima}$ y 1,05 (0,86 a 1,29) para ABC.

mAb1 fue generalmente bien tolerado. Un sujeto administrado con DP1 experimentó un acontecimiento adverso grave de "infección viral por herpes simple tipo II" seguido de "parálisis de Bell".

No hubo problemas de tolerabilidad local clínicamente importantes y ninguna diferencia aparente en los parámetros de tolerabilidad local (es decir, dolor, eritema y edema) entre grupos de tratamiento.

Los TEAE más comunes fueron eritema en el sitio de inyección (8 de los 30 sujetos) y se observó con la misma incidencia en ambos grupos de tratamiento (4 de los 15 sujetos [26,7 %] en cada grupo).

En conclusión, después de una única administración SC de 300 mg de mAb1 en sujetos sanos, no hubo diferencia clínicamente importante identificada en los perfiles FC, de seguridad y tolerabilidad local de los dos diferentes medicamentos.

Ejemplo 4: Ensayo clínico de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dosis subcutáneas únicas ascendentes de anticuerpo anti-IL-4R en sujetos varones adultos japonés sanos

A. Diseño del estudio

Este estudio fue un estudio aleatorizado, con doble ocultación, controlado por placebo, de dosis subcutánea única ascendente de un anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) en sujetos varones adultos japonés sanos. El objetivo primario era evaluar la seguridad y tolerabilidad de mAb1 después de dosis subcutáneas únicas ascendentes en sujetos varones japoneses sanos. Los objetivos secundarios fueron evaluar la farmacocinética, la inmunogenicidad y farmacodinámica exploratoria de dosis subcutáneas únicas ascendentes de mAb1 en sujetos varones japoneses sanos.

mAb1 derivó de la línea celular 2 y se suministró en formulación líquida de o bien 75 mg/ml o 150 mg/ml de concentración en viales. Se administraron dosis ascendentes únicas de 75, 150, 300 y 600 mg de mAb1 por vía subcutánea en el día 1 (1 inyección para 75 mg y durante 150 mg; 2 inyecciones para 300 mg; y 4 inyecciones para 600 mg). La duración de la observación fue durante aproximadamente 11 semanas (incluyendo un período de selección de 2 a 21 días antes de la dosis, 5 días en la clínica [día -1 a día 4 con 1 día de tratamiento], y visitas de seguimiento ambulatorio hasta 57 días después de la dosis) para cada sujeto.

B. Criterios para la evaluación

Seguridad: Acontecimientos adversos (AE), examen físico, evaluaciones de laboratorio clínico (hematología, bioquímica, análisis de orina), constantes vitales (tensión arterial en decúbito supino y en reposo y frecuencia cardíaca, temperatura corporal), electrocardiogramas de 12 derivaciones (ECG) y anticuerpos anti-mAb1

Farmacocinética: Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos funcionales en suero de mAb1 con análisis no compartimental - máximo concentración observada en suero ($C_{\text{máx}}$), tiempo para alcanzar la máxima concentración en suero ($t_{\text{máx}}$), $C_{\text{máx}}$ normalizada a la dosis ($C_{\text{máx}}/\text{Dosis}$), área bajo la curva de concentración en suero frente a tiempo desde tiempo cero hasta el tiempo real correspondiente a la última concentración por encima del límite inferior de cuantificación $t_{\text{última}}$ ($ABC_{\text{última}}$), $ABC_{\text{última}}$ normalizada a la dosis ($ABC_{\text{última}}/\text{Dosis}$), área bajo la curva de concentración en suero frente a tiempo desde tiempo cero extrapolada hasta el infinito (ABC), volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{ss}/F), eliminación del cuerpo total aparente (CL/F), tiempo de residencia medio (MRT) y semivida terminal ($t_{1/2}$)

Farmacodinámica (FD): Efectos farmacodinámicos de mAb1 sobre IgE total y TARC

Se recogieron muestras de sangre para la evaluación FC predosis (Día 1) y los días 1, 2, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, 36, 43, 50 y 57 (± 1 día para los días 15 a 25; ± 2 días para los días 29 a 57) tras la administración de mAb1. Concentraciones en suero de mAb1 se determinaron usando un ELISA validado con un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 78 ng/ml (0,078 mg/ml). Se recogieron muestras de sangre para la evaluación FD antes de la dosis el día -1 y el día 1, después en los días 8, 15, 22, 29, 43 y 57 (± 1 día para los días 15 a 25; ± 2 días para los días 29 a 57) tras la administración de mAb1. Se determinaron pruebas en suero para IgE total y TARC usando un método validado.

C. Métodos estadísticos

La evaluación de seguridad se basó en la revisión de valores individuales y estadística descriptiva. Todos los acontecimientos adversos se codificaron usando MedDRA versión 15.1, y las frecuencias de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) se clasificaron y tabularon (cifras y porcentajes) por la clasificación del sistema de órganos primaria, término preferido y grupo de tratamiento. Se marcaron anomalías posiblemente clínicamente significativas para datos de laboratorio clínico, constantes vitales y datos de ECG y valores fuera del intervalo de la normalidad para datos de laboratorio clínico y se resumen por grupo de tratamiento. Además, se resumieron datos sin procesar y cambios desde el nivel inicial para constantes vitales, ECG y parámetros de laboratorio limitados en estadística descriptiva.

Se resumieron los parámetros farmacocinéticos de mAb1 funcional en suero para cada grupo de dosis usando estadística descriptiva (media, media geométrica, error estándar de la media [EEM], mediana, desviación estándar [DE] y coeficiente de variación [CV], mínimo y máximo). Se evaluó la proporcionalidad de dosis usando un modelo de potencia para $C_{\text{máx}}$, $ABC_{\text{última}}$ y ABC . Se evaluó el efecto de la dosis sobre $t_{1/2}$ con un modelo lineal de efectos fijos. La distribución de valores de $t_{\text{máx}}$ se representó por representaciones en histograma. Se resumieron los biomarcadores FD de mAb1 (IgE total y TARC: CCL17) para cada grupo de dosis usando estadística descriptiva.

D. Resultados de seguridad

La administración de mAb1 de una dosis subcutánea única de hasta 600 mg fue bien tolerada en sujetos varones adultos japoneses sanos con una media de peso de 65,1 kg. No se informaron TEAE graves o retiradas prematuras durante el estudio. Durante el periodo de observación de 57 días después de la dosis, se informó de un total de 3 TEAE entre los 32 sujetos del estudio del siguiente modo: 1 de los 8 sujetos en el grupo de placebo (gripe), 1 de los 6 sujetos en el grupo de 150 mg (gripe) y 1 de los 6 sujetos en el grupo de 600 mg (hipotensión ortostática).

No hubo reacciones cutáneas locales o molestia en el sitio tras la inyección a volúmenes de hasta 2,0 ml x 4 sitios (600 mg).

Los anticuerpos anti-mAb1 (ADA) dieron positivo en 5 de los 32 sujetos con bajos niveles de título (1 en el grupo de 75 mg, 2 en el grupo de 150 mg, 1 en el grupo de 300 mg, y 1 en el grupo de 600 mg). Los ADA fueron indetectables en el nivel inicial y en el grupo de placebo en todos los sujetos. Ningún sujeto positivo para ADA experimentó ningún TEAE.

Se identificaron muy pocos PCSA en los valores de hematología y bioquímica en el grupo de tratamiento de mAb1 sin ninguna relación dosis-incidencia. En particular, no se observaron cambios en las enzimas hepáticas. Hubo algunos PCSA para constantes vitales o ECG, sin relación con la dosis. Ningún sujeto experimentó un QTcB prolongado (> 450 ms) y no se observaron cambios desde el nivel inicial superiores a 60 ms durante el estudio.

E. Resultados farmacocinéticos

Se muestran los perfiles de concentración de mAb1 funcional en suero-tiempo medios (DE) tras dosis subcutáneas únicas en la Figura 1. Los parámetros farmacocinéticos para mAb1 funcional en suero se resumen para todos los sujetos tratados con mAb1 en la Tabla 5.

Tabla 5: Media $\pm$ DE (media geométrica) [% de CV] de parámetros FC de mAb1 en suero

Parámetro FC	mAb1 75 mg	mAb1 150 mg	mAb1 300 mg	mAb1 600 mg
N	6	6	6	6
C _{máx} (mg/l)	5,33 $\pm$ 1,50 (5,09) [28,2]	10,4 $\pm$ 2,95 (10,1) [28,2]	38,3 $\pm$ 15,3 (36,1) [40,1]	70,1 $\pm$ 24,1 (66,8) [34,4]
t _{máx} ^a (día)	7,01 (3,00 - 7,03)	7,01 (3,00 - 7,03)	7,01 (6,99 - 10,00)	7,01 (3,00 - 7,02)
T _{última} ^a (día)	17,02 (14,01 - 21,05)	24,03 (21,01 - 24,04)	42,00 (35,00 - 42,02)	52,51 (42,00 - 56,02)
ABC _{última} (mg.día/l)	59,2 $\pm$ 20,8 (55,2) [35,2]	150 $\pm$ 41,3 (146) [27,5]	700 $\pm$ 234 (667) [33,5]	1780 $\pm$ 699 (1680) [39,3]
ABC (mg.día/l)	72,4 $\pm$ 10,6 ^b (71,9) [14,6]	155 $\pm$ 41,6 (151) [26,8]	709 $\pm$ 231 (677) [32,6]	1870 $\pm$ 852 (1740) [45,5]
V _{ss} /F (l)	7,96 $\pm$ 0,673 ^b (7,94) [8,5]	10,7 $\pm$ 3,04 (10,3) [28,4]	6,67 $\pm$ 2,34 (6,32) [35,1]	6,60 $\pm$ 1,78 (6,41) [26,9]
CL/F (l/día)	1,05 $\pm$ 0,144 ^b (1,04) [13,7]	1,02 $\pm$ 0,238 (0,993) [23,4]	0,464 $\pm$ 0,155 (0,443) [33,5]	0,366 $\pm$ 0,126 (0,344) [34,4]
t _{1/2z} (día)	2,77 $\pm$ 0,567 ^b (2,72) [20,5]	3,18 $\pm$ 0,805 (3,11) [25,3]	5,13 $\pm$ 1,42 (4,96) [27,7]	8,77 $\pm$ 5,18 (7,66) [59,1]

^a Mediana (Mín - Máx); ^b N=4 ya que la fase logarítmica lineal terminal no pudo determinarse en 2 sujetos

La mediana de t_{máx} de mAb1 fue 7 días a todas las dosis. La semivida de eliminación terminal media (t_{1/2z}) fue dependiente de la dosis (p<0,01) y osciló de 2,77 días a 75 mg a 8,77 días a 600 mg. Un aumento de 8 veces en la dosis de 75 mg a 600 mg produjo 13,1, 30,4 y 24,2 veces de aumento en la C_{máx}, ABC_{última} y ABC media geométrica, respectivamente.

F. Resultados farmacodinámicos

Los valores de IgE y TARC en suero fueron altamente variables dentro de los grupos de tratamiento. Referente a IgE en suero (porcentaje de cambio desde el nivel inicial), no se observó efecto relacionado con el fármaco con el tiempo en administraciones únicas de dosis subcutáneas a 75 mg y 150 mg. A 300 mg y 600 mg, hubo una tendencia de disminuir IgE en suero post-tratamiento. Se observó un efecto de tratamiento en TARC. Se asociaron administraciones únicas de dosis subcutáneas entre 75 mg y 600 mg a reducidos niveles de TARC en suero en comparación con placebo. Una reducción más sostenida se asoció a dosis creciente.

G. Conclusiones

mAb1 con dosis subcutáneas únicas de hasta 600 mg fue bien tolerado en sujetos varones japoneses sanos. No se informaron TEAE graves o retiradas prematuras durante el estudio. Se informó un total de 3 TEAE entre los 32 sujetos del estudio. No hubo reacciones cutáneas locales o molestia en el sitio tras la inyección a volúmenes de hasta 2,0 ml x 4 sitios (600 mg). En general, los TEAE informados y las evaluaciones de laboratorio, constantes vitales y ECG no sugirieron efectos relacionados con la dosis.

Después de dosis únicas a varones adultos japoneses sanos, mAb1 se absorbió con una mediana de t_{máx} de 7 días y se eliminó con una semivida de eliminación terminal media (t_{1/2z}) dependiente de la dosis que osciló de 2,77 días a 75 mg a 8,77 días a 600 mg. La exposición de mAb1 funcional en suero media aumentó de una manera superior a proporcional a la dosis, con un aumento de 8 veces en la dosis de 75 mg a 600 mg que produjo un aumento de 13,1, 30,4 y 24,2 veces en la C_{máx}, ABC_{última} y ABC media geométrica, respectivamente.

Se observó un efecto farmacodinámico. Los niveles de TARC en suero se redujeron post-tratamiento con mAb1. Una disminución más sostenida se asoció a dosis crecientes. Se detectaron bajos títulos de ADA en 5 de los 32 sujetos. Los ADA fueron indetectables en el nivel inicial y en el grupo de placebo en todos los sujetos. Ningún sujeto positivo para ADA sujeto experimentó ningún TEAE.

Ejemplo 5: Ensayo clínico para evaluar el efecto de la tasa de inyección sobre la seguridad y tolerabilidad de mAb1 administrado por vía subcutánea a voluntarios sanos

A. Visión general y diseño del estudio

Este estudio se realizó para respaldar el desarrollo de un dispositivo de inyección de gran volumen para administrar mAb1. El estudio evaluó comparativamente dos tasas de inyección diferentes que se aproximaban a los atributos correspondientes de dos dispositivos de administración subcutánea (SC) diferentes: Una inyección rápida que representaba un autoinyector y una inyección lenta que representa un microinfusario. El objetivo primario del estudio era evaluar la seguridad y tolerabilidad comparativas de una dosis única de 300 mg/2 ml de mAb1 administrado SC a 2 tasas diferentes a voluntarios sanos normales. Los objetivos secundarios del estudio eran: comparar los perfiles farmacocinéticos (FC) de una dosis única de 300 mg/2 ml de mAb1 administrada SC a 2 tasas diferentes en dos

cohortes separadas de NHV; y evaluar la inmunogenicidad comparativa de una dosis única de 300 mg/2 ml de mAb1 administrada SC a 2 tasas diferentes en NHV.

Éste fue un estudio de etiqueta abierta, aleatorizado, de grupos paralelos, de dosis única, de la seguridad, tolerabilidad, FC e inmunogenicidad de mAb1 administrado SC a 2 tasas de inyección diferentes. El estudio se aleatorizó para evitar cualquier posible sesgo en la asignación de sujetos para estudiar el tratamiento y para minimizar diferencias sistemáticas entre grupos de tratamiento con respecto a las variables iniciales que podrían afectar el resultado. El método de inyección y la duración no pudieron ser eficazmente cegados, de manera que el estudio fue de etiqueta abierta. Se reclutaron treinta y seis sujetos (18 sujetos por grupo de tratamiento) y se aleatorizaron a 1 sitio en los EE.UU. El tamaño de muestra para este estudio se seleccionó empíricamente. No se usaron tamaño de muestra formal o cálculos de potencia basados en el criterio principal de valoración. Sin embargo, se estimó que el enrolamiento de 18 sujetos por grupo proporcionaría el 80 % de potencia para detectar la diferencia de 20 en VAS de dolor entre 2 grupos, suponiendo que la desviación estándar común es 20,8 en VAS de dolor con una prueba bilateral al nivel de significancia de 0,05.

Los sujetos se sometieron a selección entre el día -14 y el día -2. En el día -1, los sujetos fueron ingresados en la clínica para entrenamiento y familiarización con el procedimiento de inyección, y se aleatorizaron a cualquiera del grupo 1 (inyección rápida) o grupo 2 (inyección lenta):

- Grupo 1 (inyección rápida): los sujetos recibieron el fármaco del estudio mediante inyección SC manual administrada durante 30 segundos.
- Grupo 2 (inyección lenta): los sujetos recibieron el fármaco del estudio mediante un conjunto de infusión SC conectado a una bomba de jeringa programada para administrar 2 ml en 10 minutos.

En el día -1, todos los sujetos recibieron una inyección simulada, en la que el conjunto de infusión SC se unió brevemente a la piel. El proceso incluyó la inserción de una aguja de 6 mm 27 G, que se dejó en su sitio durante aproximadamente 10-15 segundos y después se sacó. Los sujetos clasificaron su dolor/molestia relacionada con cada etapa respectiva del procedimiento de inyección simulada del siguiente modo:

- Inmediatamente (en el plazo de 10 segundos) desde la inserción de la aguja y la retirada de la aguja, los sujetos clasificaron su dolor/molestia relacionada con cada etapa respectiva del procedimiento.
- Evaluación global (GA): 1 minuto después de la retirada de la aguja, se les pidió a los sujetos que proporcionaran una GA recordando y clasificando el dolor/molestia experimentado durante el procedimiento completo.
- Evaluación comparativa (CA): aproximadamente 1 minuto después de la retirada de la aguja (inmediatamente después de GA), además de la escala analógica visual (VAS), los sujetos proporcionaron una CA relacionando su dolor/molestia global con experiencias familiares, como una picadura de abeja o una vacuna de la gripe.

En el día 1, todos los sujetos recibieron 300 mg de mAb1 en 2 ml de volumen y completaron evaluaciones de VAS según the diagrama en la Figura 2.

Se monitorizó la información sobre la incidencia, grado y gravedad de las reacciones del sitio de inyección (ISR), tales como eritema, edema, induración, dolor con la palpación y picor, para todos los sujetos (en los grupos 1 y 2). Se evaluaron el grado (diámetro más largo en mm) de eritema, edema e induración, además de la gravedad del eritema y edema, 1, 2, 4 y 8 horas después de completarse la inyección y en las visitas de seguimiento hasta el final del estudio o hasta que el sitio de inyección pareció normalizado en 2 evaluaciones consecutivas, basado en todos los parámetros evaluados. También se les pidió a los sujetos que clasificaron cualquier prurito (picor) y dolorimiento (dolor con la palpación) presente usando VAS.

Los sujetos recibieron el alta de la clínica el día 2. Los sujetos volvieron a la clínica para visitas de seguimiento ambulatorio en los días 4, 8, 11, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 y 64 (fin de estudio). El día 8, 11 y 15, podrían haber ocurrido visitas clínicas dentro de una ventana de +/- 1 día. Las visitas del día 22 hasta el día 64 podrían haber ocurrido dentro de una ventana de +/- 2 días. El periodo de observación total para cada sujeto fue 9 semanas tras la dosis del día 1.

B. Variables de análisis y métodos estadísticos

Se resumieron las siguientes variables de características demográficas e iniciales: Edad en la selección (año), sexo, etnia, raza, peso inicial (kg), altura (m) e IMC (kg/m²), VAS de dolor/molestia. Las variables primarias incluyen las siguientes mediciones para seguridad y tolerabilidad: (i) incidencia y gravedad de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) hasta el día 64 (fin de estudio); Incidencia, grado, gravedad y duración de ISR hasta el día 64; (ii) dolor/molestia general asociado al procedimiento de inyección (GA); (iii) componentes de dolor/molestia individual con la inserción de la aguja, mientras se inyecta el fármaco del estudio y tras la retirada de la aguja; y (iv) dolor/molestia residual con el tiempo: presenta dolor/molestia a los 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos,

30 minutos, 1, 2, 4 y 8 horas después de la administración del estudio, y en las visitas del estudio posteriores.

Se monitorizó la información sobre la incidencia, grado y gravedad de ISR, tales como eritema, edema, induración, dolor con la palpación y picor, para todos los sujetos (en los grupos 1 y 2). Se evaluó el grado (diámetro más largo en mm) de eritema, edema e induración. Además, se evaluaron cualitativamente la gravedad de eritema y edema usando escala de tolerabilidad dérmica de 0-4 estándar (Draize) 1, 2, 4 y 8 horas después de completarse la inyección, y en las visitas de seguimiento hasta el fin del estudio o hasta que el sitio de inyección pareció normalizado en 2 evaluaciones consecutivas, basado en todos los parámetros evaluados.

Se usaron las siguientes escalas para calificar la gravedad de eritema y edema:

Eritema:

- 0 = sin eritema
- 1 = eritema muy ligero (apenas perceptible)
- 2 = eritema bien definido
- 3 = eritema de moderado a grave
- 4 = eritema grave (rojez de remolacha) a ligera formación de escaras (lesiones en profundidad)

Edema:

- 0 = sin edema
- 1 = edema muy ligero (apenas perceptible)
- 2 = ligero edema (bordes bien definidos)
- 3 = edema moderado (elevado >1 mm)
- 4 = edema grave (elevado >1 mm y más allá del área de exposición)

VAS es una escala de clasificación continua (0-100 mm) usada por los pacientes para clasificar su dolor/molestia relacionado con la inyección del fármaco del estudio. La VAS se anchó por "sin dolor/molestia" en la izquierda y "peor dolor/molestia posible" en la derecha. Se usó la misma escala para cuantificar el picor del sitio de inyección y el dolor con la palpación, que se evaluaron como parte de ISR.

Se evaluaron la seguridad y tolerabilidad de mAb1 por examen físico, constantes vitales, electrocardiogramas (ECG) y evaluaciones de laboratorio clínico. Se les pidió a los sujetos que monitorizaran e informaran de todos los acontecimientos adversos (AE) experimentados desde el momento en que firmaron el consentimiento informado hasta la visita de fin del estudio en el día 64. Acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos emergentes del tratamiento se han definido en cualquier parte en el presente documento.

Se recogieron muestras de sangre para análisis FC en cada visita del estudio empezando en el nivel inicial (día 1, pre-dosis y post-dosis [al final de la inyección y 1, 2, 4, 8, y 12 horas post dosis]). Se recogieron muestras de sangre para el análisis de niveles de anticuerpo anti-mAb1 en el día 1 (pre-dosis), y en los días 29 y 64 (fin de estudio).

Para variables continuas, la estadística descriptiva incluyó lo siguiente: el número de pacientes reflejados en el cálculo (n), media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo. Para datos categóricos u ordinales, se presentaron frecuencias y porcentajes para cada categoría.

C. Resultados

Dolor por inyección y residual dolor: Ambas modalidades de inyección - rápida y lenta - fueron bien toleradas y se asociaron a niveles relativamente bajos de dolor por inyección. Para ambas modalidades, el dolor alcanzó sus máximo aproximadamente 15-30 segundos después del inicio de la inyección. Niveles de dolor pico medios estuvieron por debajo de 15 mm en VAS de 0-100 mm. Puntuaciones de dolor medias, que incluyen la evaluación global (dolor general recordado 1 minuto después de la inyección), además de dolor residual con el tiempo, fueron comparables entre la inyección rápida y lenta; las diferencias observadas no fueron clínicamente relevantes (es decir, $\Delta < 10$ en la escala de VAS de 0-100). Más sujetos en la inyección lenta informaron de poco a ningún dolor (VAS < 5 mm), en comparación con aquellos que recibieron la inyección rápida. En general, el perfil de dolor por inyección pareció ligeramente más favorable para la inyección lenta, pero no diferenció claramente las dos modalidades de inyección.

Reacciones del sitio de inyección: La incidencia de ISR en general fue similar entre los dos grupos de estudio (89 % para la inyección rápida, frente a 94 % para la inyección lenta). Sin embargo, la incidencia de hallazgos de ISR objetivo (eritema y/o induración) fue más alta en el grupo de inyección lenta (83 %) en comparación con el grupo de inyección rápida (44 %), especialmente para eritema del sitio de inyección (61 % frente a 11 %, respectivamente). ISR subjetivas incluyeron dolor con la palpación y prurito en el sitio de inyección y su incidencia fue algo más alta para la inyección rápida (72 %) en comparación con la inyección lenta (56 %), especialmente para dolor en el sitio de inyección con la palpación (72 % frente a 39 %, respectivamente). Se observó la aparición de ISR de 1 hora a varios

días después de la inyección. El tiempo hasta la resolución de ISR también se informó de 1 hora a varios días después de aparición. En general, el perfil de ISR pareció algo más favorable para el grupo de inyección rápida, pero no proporcionó una clara diferenciación entre las dos modalidades de inyección.

Acontecimientos adversos: El número y la incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento fueron más altos en el grupo de inyección lenta (35 TEAE informados en 15 sujetos) en comparación con el grupo de inyección rápida (19 TEAE informados en 11 sujetos). La mayoría de los TEAE fueron ISR que fueron informados como acontecimientos adversos basados en la evaluación del investigador de relevancia clínica. Ningún TEAE condujo a retirada. Hubo 3 TEAE graves relacionados con un único caso que no estuvieron relacionados con el fármaco del estudio o modalidad de inyección. En general, el perfil de acontecimientos adversos pareció ligeramente más favorable para el grupo de inyección rápida, principalmente debido a ISR informados como acontecimientos adversos.

D. Conclusión

El estudio logró los objetivos primario y secundarios establecidos en el protocolo. mAb1 fue seguro y bien tolerado cuando se administró por ya fuera inyección rápida o lenta. Los resultados del estudio no proporcionaron una clara diferenciación entre las dos modalidades de inyección.

Ejemplo 6: Secuencial ensayo clínico de dosis repetida ascendente de anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) administrado por vía subcutánea en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave

A. Diseño del estudio

Este estudio fue un estudio en fase 1b, aleatorizado, con doble ocultación, controlado por placebo, ascendente secuencial, de dosis repetida, de mAb1 administrado por vía subcutánea en pacientes con dermatitis atópica (DA) extrínseca de moderada a grave. Se aleatorizaron treinta pacientes en el estudio (6 en placebo, 8 cada uno en los grupos de 75 mg, 150 mg y 300 mg). Veintiocho pacientes recibieron todos los tratamientos. El periodo de tratamiento fue 4 semanas de duración; los pacientes fueron seguidos durante 8 semanas después del fin del periodo de tratamiento. Los pacientes se aleatorizaron en una relación 4:1 para recibir mAb1 o placebo en cada una de 3 cohortes de dosis ascendente (75, 150, o 300 mg de mAb1). El objetivo primario del ensayo era acceder a la seguridad y tolerabilidad, con FC como objetivo secundario. Objetivos exploratorios incluyeron criterios de valoración de eficacia y de biomarcadores. Las variables de eficacia exploratoria incluyeron: (i) proporción de pacientes que lograron una puntuación de IGA de 0 o 1 hasta la semana 4 y cada visita del estudio; (ii) cambio y porcentaje de cambio en la escala BSA, EASI y prurito 5-D desde el nivel inicial hasta cada visita; y (iii) cambio semanal desde el nivel inicial en la escala de NRS.

B. Variables de eficacia

Se han descrito las variables de eficacia IGA, BSA, EASI, SCORAD, escala de prurito 5-D y la clasificación NRS de prurito en cualquier parte en el presente documento (véase, por ejemplo, el Ejemplo 7).

Se evaluaron las puntuaciones de IGA, BSA, EASI y SCORAD en cada visita clínica. Los pacientes se sometieron a la evaluación de prurito 5-D en las siguientes visitas: selección, día 1/nivel inicial (pre-dosis) y días 15, 29, 43, 57, 71 y 85 (fin de estudio) o final prematuro. Los pacientes usaron IVRS para registrar su puntuación de NRS de prurito dos veces al día hasta la última visita del estudio.

El nivel inicial para la variable de eficacia se define como el último valor no ausente en o antes de la fecha de aleatorización. Para el paciente que no tiene valor en o antes de su fecha de aleatorización, se usará el último valor no ausente en o antes de la fecha de la primera inyección de dosis como nivel inicial.

C. Métodos estadísticos

Se generó el resumen de seguridad y variables de eficacia exploratoria por grupo de dosis y en general. Se realizaron el resumen de seguridad y tolerancia basándose en el conjunto de análisis de seguridad (SAF). Los análisis de seguridad se basaron en los acontecimientos adversos (AE) informados, evaluaciones de laboratorio clínico, constantes vitales, y ECG de 12 derivaciones.

Se analizaron todas las variables categóricas usando la prueba exacta de Fisher con valor de p nominal y se informaron intervalos de confianza.

Se analizaron todas las variables continuas por el ANálisis de la COVarianza (ANCOVA). A menos que se especifique de otro modo, las evaluaciones de cambios desde el nivel inicial y la construcción de intervalos de confianza para medidas continuas se basaron en un modelo de ANCOVA que incluyó el tratamiento como factor principal y el valor inicial como covariables. Se proporcionaron estimaciones puntuales e IC del 95 % de la diferencia en el cambio medio ajustado desde el nivel inicial entre dos grupos de tratamiento. Debido al pequeño tamaño de

muestra de este estudio, los valores de p de las pruebas de las variables de eficacia exploratoria se proporcionaron para fin descriptivo. Valores ausentes fueron atribuidos por traslación del último dato (LOCF).

D. Disposición de pacientes

Los pacientes en el grupo de placebo fueron los más jóvenes, y el 33 % de los pacientes en el grupo de placebo fueron hispanos o latinos en comparación con los grupos de tratamiento donde todos los pacientes fueron no hispanos. La Tabla 6 resume las características demográficas de la población de pacientes.

Tabla 6: Resumen de características demográficas

	Placebo (N=6)	75 mg (N=8)	150 mg (N=8)	300 mg (N=8)	Todas las dosis (N=24)
Edad media, años (DE)	23,0 (4,00)	35,8 (12,51)	45,6 (10,78)	46,1 (11,36)	42,5 (12,09)
Etnia, n (%)					
Hispana o latina	2 (33,3 %)	0	0	0	0
No hispana	4 (66,7 %)	8 (100 %)	8 (100 %)	8 (100 %)	24 (100 %)
Raza, n (%)					
Indio americano/ nativo de Alaska	0	0	0	1 (12,5 %)	1 (4,2 %)
Asiático	0	0	0	1 (12,5 %)	1 (4,2 %)
Afroamericano	2 (33,3 %)	4 (50,0 %)	2 (25,0 %)	2 (25,0 %)	8 (33,3 %)
Blanca	4 (66,7 %)	4 (50,0 %)	5 (62,5 %)	4 (50,0 %)	13 (54,2 %)
Otra	0	0	1 (12,5 %)	0	1 (4,2 %)
Sexo, n (%)					
Masculino	3 (50,0 %)	6 (75,0 %)	5 (62,5 %)	2 (25,0 %)	13 (54,2 %)
Femenino	3 (50,0 %)	2 (25,0 %)	3 (37,5 %)	6 (75,0 %)	11 (45,8 %)
IMC medio, kg/m ³ (DE)	26,81 (8,191)	26,41 (4,489)	27,32 (5,285)	31,60 (12,890)	24,45 (8,399)

La Tabla 7 resume las características de enfermedad iniciales de la población de pacientes.

Tabla 7: Características de enfermedad iniciales

	Placebo (N=6)	75 mg (N=8)	150 mg (N=8)	300 mg (N=8)	Todas las dosis (N=24)
Duración de DA crónica, años	17,8 (6,82)	24,5 (16,95)	27,5 (16,34)	33,9 (17,92)	28,6 (16,80)
Puntuación de EASI	18,1 (7,17)	36,9 (11,75)	25,6 (13,84)	29,8 (6,44)	30,8 (11,65)
Puntuación de IGA	3,2 (0,41)	4,1 (0,35)	3,9 (0,64)	3,8 (0,46)	3,9 (0,50)
% de BSA de DA	31,6 (24,27)	64,4 (17,03)	46,9 (28,20)	47,0 (20,49)	52,84 (22,99)
Escala de prurito 5-D	15,5 (3,83)	21,5 (3,55)	19,3 (2,92)	19,6 (2,97)	20,1 (3,18)
Puntuación de NRS de prurito	5,8 (1,60)	7,0 (1,78)	6,7 (1,62)	6,0 (1,18)	6,6 (1,54)

IGA, EASI, BSA y NRS de prurito inicial medio para los participantes del estudio fue aproximadamente 3,8, 28,2, 48,5 y 6,4 respectivamente.

E. Resultados

La administración subcutánea de mAb1 a pacientes con DA de moderada a grave fue segura y bien tolerada en este estudio. Se registró un único acontecimiento adverso grave para un paciente en el grupo de 150 mg, que se diagnosticó con aumento de CPK asociado al ejercicio. No se informaron muertes. 25 de los pacientes tratados o el 83 % informaron al menos un acontecimiento adverso emergente del tratamiento (TEAE). El TEAE más frecuente de los grupos de tratamiento fueron infecciones e infestaciones (n=7 [29 %] frente a 1 [17 %] para placebo), y cefaleas en pacientes administrados con mAb1 (n=3 [13 %] frente a 1 [17 %] para placebo).

Los resultados de eficacia inicial y exploratoria obtenidos del estudio se resumen en las Figuras 3 - 14. La administración de mAb1 no indujo mejora estadísticamente significativa en ningún criterio de valoración exploratorio de DA. Esto puede ser debido al pequeño tamaño de muestra y al hecho de que los pacientes de placebo estuvieron menos graves y fueron más jóvenes que los grupos de tratamiento activo.

Ejemplo 7: Ensayo clínico de anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) administrado por vía subcutánea en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave

A. Diseño del estudio

Este estudio fue un estudio de 12 semanas, con doble ocultación, aleatorizado, controlado por placebo, ascendente secuencial, de dosis repetida, para evaluar el perfil de seguridad y farmacocinético de la administración subcutánea del mAb anti-IL-4R, denominado en el presente documento "mAb1," en pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave. Pacientes con DA de moderada a grave tuvieron un área de eccema e índice de gravedad (EASI)

≥ 12 y mínimo 10 % de participación del área superficial del cuerpo. El periodo de tratamiento fue cuatro semanas de duración, siendo los pacientes seguidos durante 8 semanas después del fin del periodo de tratamiento. Los pacientes fueron retirados de agentes tópicos (por ejemplo, pimecrolimus, tacrolimus y corticosteroides tópicos) durante al menos 1 semana antes de nivel inicial. También fueron prohibidos los corticosteroides e inmunosupresores orales (por ejemplo, ciclosporina, micofenolato-mofetilo, IFNy) ≥ 4 semanas antes del nivel inicial.

Los pacientes se aleatorizaron en una relación 3:1 para recibir mAb1 o placebo en cada una de dos cohortes de dosis ascendentes (150 mg o 300 mg). El estudio consistió en un periodo de selección (día -14 hasta el día -3), un periodo de tratamiento (día 1 hasta el día 29) (no se permitieron esteroides tópicos) y a periodo de seguimiento (día 29 hasta el día 85) (se permitieron esteroides tópicos). Durante el periodo de tratamiento, los pacientes fueron vistos en la clínica al menos una vez a la semana para evaluación de seguridad, laboratorio y de efecto clínico en los días 1, 4, 8, 15, 22, 25 y 29 (semana 4). Los pacientes recibieron una dosis de fármaco del estudio en los días 1, 8, 15 y 22. Los pacientes se monitorizaron en el sitio del estudio durante 2 horas después de cada dosis de fármaco del estudio. El fin de la visita de estudio del periodo de tratamiento ocurrió en el día 29 (semana 4). Durante el periodo de seguimiento, los pacientes fueron vistos en la clínica para evaluaciones de seguimiento en los días 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 85 (visita de fin del estudio).

B. Variables de eficacia

Las variables de eficacia exploratoria medidas en este estudio incluyeron: (1) proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación de Evaluación global del investigador (IGA) de 0 o 1 hasta la semana 4 y cada visita del estudio; (2) cambio y porcentaje de cambio en la escala de Participación del área superficial del cuerpo (BSA), área de eccema e índice de gravedad (EASI), SCORAD y de prurito 5-D desde el nivel inicial hasta cada visita; (3) cambio semanal desde el nivel inicial en la escala de clasificación numérica de prurito (NRS); (4) cambio desde el nivel inicial en los eosinófilos circulantes, TARC, eotaxina-3 e IgE total hasta la semana 4; (5) cambio desde el nivel inicial en los eosinófilos circulantes, TARC, eotaxina-3 e IgE total hasta la semana 12; y (6) cambio desde el nivel inicial en eosinófilos, TARC, eotaxina-3, resultados de Phadiatop™ e IgE total asociado a respuesta hasta la semana 4.

El nivel inicial para la variable de eficacia se define como el último valor no ausente en o antes de la fecha de aleatorización. Para el paciente que no tiene valor en o antes de su fecha de aleatorización, se usará el último valor no ausente en o antes de la fecha de la primera inyección de dosis como nivel inicial.

Evaluación global del investigador (IGA): La IGA es una escala de evaluación usada en estudios clínicos para determinar la gravedad de DA y la respuesta clínica al tratamiento basándose en una escala de 6 puntos que oscila de 0 (normal) a 5 (muy grave). La puntuación de IGA se evaluó en cada visita clínica.

Participación del área superficial del cuerpo (BSA): Se evaluó BSA afectada por DA para cada sección importante del cuerpo (cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores) y se informó como el total de porcentaje de cada sección del cuerpo. Los pacientes se evaluaron para BSA en las siguientes visitas: selección, día1/nivel inicial (pre-dosis), y días 15, 29, 36, 43, 57, 71 y 85 (fin de estudio) o final prematuro.

Área de eccema e índice de gravedad (EASI): El EASI es una medida validada usada en la práctica clínica y ensayos clínicos para evaluar la gravedad y grado de DA (Hanifin et al. 2001, Exp. Dermatol. 10: 11-18). El cálculo de la puntuación de EASI se basa en la evaluación del médico de signos individuales [eritema (E), induración/papulación (I), excoriación (X) y liquenificación (L)], donde cada signo se puntúa como 0 = Ausente, 1 = Leve, 2 = Moderado, o 3 = Grave, y también en la puntuación de área [basada en el % (BSA) afectado] donde 0 = 0 % de BSA, 1 = 1-9 % de BSA, 2 = 10-29 % de BSA, 3 = 30-49 % de BSA, 4 = 50-69 % de BSA, 5 = 70-89 % de BSA, 6 = 90-100 % de BSA.

Para cada sección importante del cuerpo (cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores), la puntuación de EASI = (E+I+X+L) x Puntuación de área. La puntuación de EASI total es el total ponderado de la EASI de sección usando los pesos 10 % = cabeza, 20 % = extremidades superiores, 30 % = tronco, 40 % = extremidades inferiores. La puntuación de EASI mínima posible es 0 y la puntuación de EASI máxima posible es 72 donde una puntuación más alta indica elevada gravedad de dermatitis atópica. El alcanzar una mejora de EASI 50 (50 % o mayor) en la puntuación de EASI es considerado por investigadores de dermatología a un nivel clínicamente significativo de mejora para usar como criterio de valoración.

Los pacientes se sometieron a la evaluación de puntuación de EASI en las siguientes visitas: selección, día 1/nivel inicial (pre-dosis), y días 15, 29, 36, 43, 57, 71 y 85 (fin de estudio) o final prematuro.

SCORAD: SCORAD es una herramienta validada usada en investigación clínica y práctica clínica que se desarrolló para normalizar la evaluación del grado y gravedad de DA (Dermatology 1993, 186: 23-31). El grado de DA se evalúa como un porcentaje de cada área corporal definida y se informa como la suma de todas las áreas, con una puntuación máxima del 100 % (asignada como "A" en el cálculo de SCORAD global). Se evalúa la gravedad de 6 síntomas específicos (eritema, edema / papulación, excoriaciones, liquenificación, supuración / costras y sequedad) de DA usando la siguiente escala: ninguna (0), leve (1), moderada (2), o grave (3) (para un máximo de 18 puntos

totales, asignados como "B" en el cálculo de SCORAD global). La evaluación subjetiva de picor e insomnio es registrada para cada síntoma por el paciente o paciente en una escala analógica visual (VAS), donde 0 es sin picor (o insomnio) y 10 es el peor picor imaginable (o insomnio), con una máxima puntuación posible de 20. Este parámetro se asigna como "C" en el cálculo de SCORAD global. La puntuación de SCORAD se calcula como $A/5 + 7B/2 + C$. La máxima puntuación de SCORAD es 103.

Los pacientes se sometieron a la evaluación de SCORAD en las siguientes visitas: selección, día 1/nivel inicial (pre-dosis), y días 15, 29, 36, 43, 57, 71 y 85 (fin de estudio) o final prematuro.

Escala de prurito 5-D: La escala de prurito 5-D es una herramienta de 5 cuestiones usada en ensayos clínicos para evaluar 5 dimensiones del picor subyacente: grado, duración, dirección, incapacidad y distribución (Elman et. al, 2010, Brit. J. Dermatol. 162: 587-593). Los pacientes clasifican sus síntomas durante el periodo de 2 semanas precedente como "presente" o en una escala de 1 a 5, siendo 5 el más afectado para cada cuestión en grado, duración, dirección e incapacidad. Las puntuaciones de dominio de un solo punto (duración, grado y dirección) son iguales al valor indicado debajo de la elección de respuesta (intervalo 1-5).

El dominio de incapacidad incluye cuatro puntos que evalúan el impacto del picor sobre las actividades diarias: sueño, placer / actividades sociales, tareas domésticas / recados y trabajo / escuela. La puntuación para el dominio de incapacidad se alcanza tomando la puntuación más alta en cualquiera de los cuatro puntos.

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

Las puntuaciones de cada uno de los cinco dominios se alcanzan por separado y entonces se suman juntas para obtener una puntuación 5-D total. Las puntuaciones 5-D pueden oscilar posiblemente entre 5 (sin prurito) y 25 (el prurito más grave).

Los pacientes se sometieron a la evaluación de prurito 5-D en las siguientes visitas: selección, día 1/nivel inicial (pre-dosis), y días 15, 29, 43, 57, 71 y 85 (fin de estudio) o final prematuro.

Escala de clasificación numérica del prurito (NRS): La NRS de prurito es una evaluación de una única pregunta que se usó para evaluar el peor picor del paciente como resultado de DA en las 12 horas previas. Los pacientes llaman al IVRS dos veces al día desde la tarde de la visita de selección y se les hace la siguiente pregunta, "en una escala de 1 - 10, siendo 0 'sin picor' y siendo 10 'el peor picor imaginable', ¿cómo clasificaría su peor grado de picor experimentado durante las 12 horas previas?" Los pacientes son instruidos a usar el IVRS para registrar su puntuación de NRS de prurito en la visita de selección y se les pide que cumplan en cada siguiente visita clínica. Los pacientes completan la escala de puntuación dos veces al día hasta la última visita del estudio.

Se define NRS inicial como el promedio de NRS informadas durante justo después de la visita de selección y justo antes de la visita inicial. Para NRS post-inicial, se calcula NRS semanal media como el promedio de NRS diariamente informada dentro de la semana (media prorrateada).

C. Evaluación de seguridad

Se evaluó la seguridad durante todo el estudio monitorizando acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves.

Un acontecimiento adverso (AE) es cualquier manifestación médica inapropiada en un sujeto o sujeto en investigación clínica administrado con un producto farmacéutico. Un AE puede, por tanto, ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluyendo datos de laboratorio anormales), síntoma, o enfermedad temporalmente asociada al uso de un medicamento, tanto si se considera como si no relacionado con el medicamento (en fase de investigación). Los AE también incluyen: cualquier empeoramiento (es decir, cualquier cambio clínicamente significativo en la frecuencia y/o intensidad) de una afección preexistente que esté temporalmente asociada al uso del fármaco del estudio; datos de laboratorio anormales que considera el investigador que son clínicamente significativos; y cualquier manifestación médica inapropiada.

Un acontecimiento adverso grave (SAE) es cualquier manifestación médica inapropiada que a cualquier dosis produce la muerte; es potencialmente mortal; requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente; produce discapacidad / incapacidad persistente o significativa; es una anomalía congénita / defecto del nacimiento; o es un acontecimiento médico importante.

Además, se midieron variables de seguridad de laboratorio, variables de signos vitales, variables de electrocardiografía de 12 derivaciones (ECG) y variables de examen físico durante todo el estudio.

Los datos de laboratorio clínico consisten en hematología, análisis bioquímico de la sangre y análisis de orina. Se

recogieron muestras de sangre para la prueba de hematología en cada visita del estudio; se recogieron muestras de sangre para las pruebas de bioquímica sérica y muestras de orina para análisis de orina para medir la salud general del paciente en la selección, día 1/ nivel inicial (pre-dosis), día 8, día 15, día 29, día 36, día 57, día 85 (fin de estudio) o final prematuro si el sujeto es retirado del estudio.

Los parámetros de signos vitales incluyen frecuencia respiratoria (lpm), frecuencia del pulso (lpm), tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg) y temperatura corporal (°C). Se recogieron constantes vitales (pre-dosis, en los días de dosis) en la selección y día 1/nivel inicial, y días 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36 y 85 (fin de estudio) o final prematuro. Las constantes vitales se tomaron 1 y 2 horas después de la inyección tras la dosis del fármaco del estudio en los días 1, 8, 15 y 22.

Los parámetros de ECG de 12 derivaciones incluyen: HR ventricular, intervalo de PR, intervalo de QRS, intervalo de QT corregido ($QTcF = QT/[RR^{0.33}]$ y $QTcB = QT/[RR^{0.5}]$) Estado de ECG: normal, anormal no clínicamente significativo o anormal clínicamente significativo. Se realizó un ECG de 12 derivaciones estándar en la selección, día 29 y día 85 (fin de estudio) o final prematuro.

Se realizó un examen físico exhaustivo y completo en la selección, día 29 y día 85 (fin de estudio) o final prematuro.

D. Análisis de datos

1. Análisis de variables de eficacia exploratoria

Se analizaron todas las variables categóricas usando la prueba exacta de Fisher con valor de p nominal y se informaron intervalos de confianza. Se analizaron todas las variables continuas por el ANálisis de COVarianza (ANCOVA). A menos que se especifique de otro modo, las evaluaciones de cambios desde el nivel inicial y la construcción de intervalos de confianza para medidas continuas se basaron en un modelo de ANCOVA que incluyó el tratamiento como factor principal y el valor inicial como covariables. Se proporcionaron estimaciones puntuales e IC del 95 % de la diferencia en el cambio medio ajustado desde el nivel inicial entre dos grupos de tratamiento. Los valores ausentes fueron atribuidos por el enfoque de traslación del último dato (LOCF). En el supuesto caso de que no se garantizaran las suposiciones del modelo, se usó el análisis de covariables basado en el rango. Se realizaron análisis de correlación usando el coeficiente de correlación de Spearman.

2. Análisis de datos de seguridad

El análisis de seguridad se basa en los AE informados, evaluaciones de laboratorio clínico, constantes vitales y ECG de 12 derivaciones. Umbrales para valores posiblemente clínicamente significativos (PCSV) en las variables de laboratorio, constantes vitales y ECG se definen en SAP. El intervalo de tiempo para detectar cualquier acontecimiento o anomalía es entre la infusión de la medición del estudio y el fin de estudio. Los datos recogidos fuera de este intervalo se excluyen del cálculo de estadística descriptiva y la identificación de anomalías para evaluaciones de laboratorio, constantes vitales y ECG.

E. Resultados

Como se observa anteriormente, se trataron pacientes ya fuera con 150 mg o 300 mg de mAb1 subcutáneo una vez a la semana durante cuatro semanas, o con placebo. Excepto por una edad más alta en el diagnóstico en el grupo de tratamiento de 300 mg, las características demográficas y clínicas fueron generalmente similares entre tratamientos (Tabla 8). La población de estudio fue principalmente masculina (62,2 %), blanca (94,6 %), con una edad media de 43,6 (15,4) años. De los 37 pacientes, 31 (83,8 %) completaron los tratamientos y 25 (67,6 %) completaron el estudio completo. El motivo más frecuente para la retirada fue la falta de eficacia (4 pacientes de placebo y 1 en cada grupo de tratamiento). No hubo retiradas debido a acontecimientos adversos con el mAb1 administrado.

Los resultados de eficacia inicial y exploratoria obtenidos del estudio se resumen en las Tablas 9-14.

Tabla 8: Resumen de características iniciales - todos los valores representados como media (DE)

	mAb1				Todos los sujetos combinados
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas	
N.º de pacientes	10	14	13	27	37
Edad, años, media (DE)	46,0 (16,2)	40,6(11,7)	45,0 (18,6)	42,7(15,3)	43,6 (15,4)
Sexo, n (%)					
Masculino	8 (80,0)	7 (50,0)	8(61,5)	15 (55,6)	23 (62,2)
Femenino	2 (20,0)	7 (50,0)	5(38,5)	12 (44,4)	14 (37,8)

		mAb1			
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas	Todos los sujetos combinados
Raza, n (%)					
Blanca	9 (90,0)	14 (100)	12 (92,3)	26 (96,3)	35 (94,6)
Negra/Afroamericana	0	0	1 (7,7)	1 (3,7)	1 (2,7)
Otra	1 (10,0)	0	0	0	1 (2,7)
IMC, kg/m ² media (DE)	25,0 (4,6)	24,7 (2,8)	25,3(3,5)	25,0 (3,1)	25,0 (3,5)
Edad de diagnóstico de la dermatitis atópica crónica	5,8 (10,50)	5,9 (11,92)	16,2 (23,79)	10,9 (18,98)	9,5(17,11)
BSA	45,5 (26,43)	51,4 (29,98)	49,0 (24,08)	50,2 (26,80)	48,9 (26,42)
Puntuación de EASI	25,6 (13,73)	32,6 (18,56)	25,9 (13,38)	29,4 (16,32)	28,3 (15,56)
Puntuación de IGA	3,9 (0,74)	3,9(0,73)	3,3 (0,48)	3,6 (0,69)	3,7(0,70)
Puntuación de NRS	5,8 (1,92)	5,6 (1,87)	5,4 (1,69)	5,5(1,75)	5,6 (1,78)
Puntuación de SCORAD	65,3 (11,09)	66,2 (17,07)	58,6 (13,93)	62,6 (15,81)	63,3 (14,59)
Puntuación 5-D de prurito	17,8 (3,94)	18,9(3,05)	18,1 (3,99)	18,5 (3,49)	18,3 (3,58)
CCL17, ng/ml, media (DE)	7001 (2669,8)	9162,2 (4851,7)	4601,4 (1957,3)	6881,8 (2280,4)	6914,9 (2001,3)

Tabla 9: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de IGA desde el nivel inicial - todos los valores representados como media (DE)

		mAb1		
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	10	14	13	27
Nivel inicial Puntuación de IGA	3,9 (0,74)	3,9 (0,73)	3,3 (0,48)	3,6 (0,69)
Día 4 Puntuación de IGA	3,9 (0,74)	3,9 (0,73)	3,3 (0,48)	3,6 (0,69)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 4	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 4	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Día 8 Puntuación de IGA	3,9 (0,60)	3,6 (0,93)	3,2 (0,55)	3,4(0,80)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 8	4,6 (18,22)	-8,0 (13,46)	-4,5 (11,08)	-6,3 (12,27)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 8	0,1 (0,60)	-0,3 (0,47)	-0,2 (0,38)	-0,2 (0,42)
Día 15 Puntuación de IGA	4,0 (0,71)	2,9 (1,19)	2,8(0,83)	2,8 (1,01)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 15	9,3 (29,89)	-27,2 (18,24)	-16,7 (21,25)	-21,9 (20,13)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 15	0,2 (0,97)	-1,0 (0,71)	-0,5 (0,66)	-0,8 (0,71)
Día 22 Puntuación de IGA	3,5 (0,55)	2,7 (0,89)	2,2 (0,90)	2,4 (0,91)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 22	-2,8 (21,52)	-32,8 (11,68)	-34,6 (28,23)	-33,7 (21,49)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 22	-0,2 (0,75)	-1,3 (0,45)	-1,2 (0,90)	-1,2 (0,71)
Día 25 Puntuación de IGA	3,5 (0,55)	2,6 (1,00)	2,0 (1,00)	2,3 (1,02)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 25	-1,4 (28,59)	-34,4 (18,73)	-39,7 (29,30)	-37,2 (24,44)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 25	-0,2 (0,98)	-1,3 (0,78)	-1,3(0,95)	-1,3 (0,85)
Día 29 Puntuación de IGA	3,3 (0,52)	2,2 (0,94)	2,1 (0,95)	2,1 (0,93)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	-8,3 (12,91)	-44,4 (19,86)	-37,8 (26,05)	-41,0 (23,05)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	-0,3 (0,52)	-1,8 (0,87)	-1,2 (0,83)	-1,5 (0,87)

	mAb1			
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
Día 36 Puntuación de IGA	3,5 (0,58)	2,0 (0,74)	2,1 (0,35)	2,1 (0,60)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 36	-6,3 (12,50)	-48,9 (15,51)	-36,5 (8,84)	-43,9 (14,39)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 36	-0,3 (0,50)	-1,9 (0,67)	-1,3(0,46)	-1,7 (0,67)
Día 43 Puntuación de IGA	3,0 (1,10)	2,2 (1,03)	1,7(0,79)	2,0(0,93)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 43	-20,0 (29,15)	-45,1 (23,40)	-47,7 (22,39)	-46,4 (22,44)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 43	-0,8 (1,17)	-1,8 (0,87)	-1,5 (0,69)	-1,7 (0,78)
Día 50 Puntuación de IGA	3,2 (1,48)	2,3 (1,14)	1,6(0,67)	2,0(0,98)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 50	-10,0 (37,91)	-42,1 (25,51)	-50,0 (21,08)	-45,9 (23,32)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 50	-0,4 (1,52)	-1,7 (1,07)	-1,6 (0,67)	-1,7 (0,88)
Día 57 Puntuación de IGA	3,5 (0,58)	2,2 (1,01)	1,7 (0,79)	2,0(0,93)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 57	2,1 (23,94)	-42,6 (24,94)	-47,0 (23,65)	-44,6 (23,93)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 57	0,0 (0,82)	-1,7 (1,03)	-1,5 (0,82)	-1,6 (0,92)
Día 64 Puntuación de IGA	3,2 (0,45)	2,5 (1,13)	1,7(0,65)	2,1 (0,97)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 64	-10,0 (13,69)	-36,8 (27,24)	-47,0 (18,36)	-41,9 (23,26)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 64	-0,4 (0,55)	-1,5 (1,04)	-1,5 (0,69)	-1,5 (0,86)
Día 71 Puntuación de IGA	3,0 (,071)	2,8 (0,87)	1,6(0,90)	2,2(1,07)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 71	-16,7 (15,59)	-25,6 (31,74)	-52,8 (26,67)	-39,8 (31,72)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 71	-0,6 (0,55)	-1,2 (1,33)	-1,8 (0,87)	-1,5(1,12)
Día 85 Puntuación de IGA	3,3 (0,96)	2,8 (1,08)	2,2 (0,94)	2,5 (1,04)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 85	-6,3 (29,95)	-26,5 (35,84)	-33,3 (29,09)	-30,1 (31,92)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-0,3 (0,96)	-1,2 (1,33)	-1,1 (0,90)	-1,1 (1,10)

Tabla 10: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de EASI desde el nivel inicial - todos los valores representados como media (DE)

	mAb1			
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	10	14	13	27
Nivel inicial Puntuación de EASI	25,6 (13,73)	32,6 (18,56)	25,9 (13,38)	29,4 (16,32)
Día 15 Puntuación de EASI	31,4 (22,59)	20,6 (16,87)	14,1 (9,62)	17,5 (14,00)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 15	23,9 (79,60)	-35,6 (28,97)	-47,2 (20,13)	-41,2 (25,32)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 15	5,7 (17,21)	-11,9 (14,03)	-11,8 (7,53)	-11,9 (11,16)
Día 29 Puntuación de EASI	21,4 (15,36)	12,7 (13,52)	11,7 (14,25)	12,2 (13,62)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	-13,1	-61,5	-63,1	-62,3
	(15,14)	(26,54)	(29,00)	(27,27)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	-2,2 (5,14)	-19,6 (15,59)	-14,2 (8,00)	-16,8 (12,29)
Día 36 Puntuación de EASI	13,9 (2,11)	8,7 (10,94)	10,6 (11,30)	9,4 (10,83)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 36	-10,7 (19,60)	-74,7 (20,64)	-58,9 (25,75)	-68,3 (23,54)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 36	-1,9 (3,08)	-23,7 (16,13)	-12,9 (8,44)	-19,4 (14,36)

		mAb1		
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
Día 43 Puntuación de EASI	13,9 (5,85)	9,5 (12,71)	8,6 (9,96)	9,0 (11,23)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 43	-29,1 (27,93)	-71,3 (25,68)	-66,7 (25,72)	-69,1 (25,22)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 43	-6,3 (5,61)	-22,8 (16,59)	-14,9 (8,88)	-19,0 (13,78)
Día 57 Puntuación de EASI	14,1 (12,14)	12,1 (14,93)	8,2 (10,22)	10,3 (12,87)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 57	-15,2 (78,20)	-63,3 (34,42)	-65,5 (27,26)	-64,3 (30,70)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 57	-4,7 (15,74)	-21,6 (19,92)	-15,3 (10,72)	-18,7 (16,36)
Día 71 Puntuación de EASI	13,3 (8,00)	13,7 (12,01)	7,2(8,61)	10,5 (10,75)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 71	-42,3 (29,40)	-56,8 (36,08)	-73,7 (21,83)	-65,3 (30,41)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 71	-12,2 (10,91)	-18,6 (16,96)	-18,9 (11,33)	-18,8 (14,11)
Día 85 Puntuación de EASI	10,1 (3,73)	15,9 (17,57)	7,9(8,31)	11,8 (13,85)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 85	-41,6 (33,96)	-51,2 (44,04)	-68,6 (25,00)	-60,3 (35,68)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-10,5 (11,97)	-18,1 (20,78)	-15,5 (8,12)	-16,7 (15,20)

Tabla 11: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de BSA desde el nivel inicial - todos los valores representados como media (DE)

		mAb1		
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	10	14	13	27
Nivel inicial Puntuación de BSA	45,5 (26,43)	51,4 (29,98)	49,0 (24,08)	50,2 (26,80)
Día 15 Puntuación de BSA	42,8 (26,62)	42,3 (27,46)	38,7 (24,88)	40,6 (25,81)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 15	-3,0 (14,43)	-16,6 (24,86)	-26,4 (23,61)	-21,3 (24,30)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 15	-2,4 (6,25)	-9,1 (17,98)	-10,3 (9,10)	-9,7 (14,15)
Día 29 Puntuación de BSA	34,3 (25,78)	28,8 (31,01)	36,0 (29,38)	32,6 (29,76)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	-2,5 (22,46)	-44,7 (41,65)	-35,6 (37,02)	-40,0 (38,76)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	-0,5 (10,41)	-22,0 (30,09)	-13,0 (13,81)	-17,3 (23,05)
Día 36 Puntuación de BSA	21,0 (5,48)	25,2 (25,27)	29,5 (29,51)	26,9 (26,37)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 36	10,1 (37,06)	-51,5 (35,29)	-38,6 (41,01)	-46,4 (37,18)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 36	1,3 (7,23)	-25,7 (27,96)	-11,5 (14,60)	-20,0 (24,12)
Día 43 Puntuación de BSA	29,0 (19,79)	27,8 (31,69)	28,9 (25,09)	28,3 (28,08)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 43	-4,2 (31,32)	-46,4 (47,42)	-44,4 (32,77)	-45,4 (40,17)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 43	-3,2 (8,35)	-23,1 (32,26)	-16,4 (10,04)	-19,9 (24,04)
Día 57 Puntuación de BSA	27,3 (28,19)	31,2 (31,48)	28,3 (22,40)	29,8 (27,15)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 57	-31,6 (31,63)	-40,5 (52,06)	-42,7 (34,66)	-41,5 (44,01)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 57	-11,0 (20,58)	-22,6 (34,40)	-17,0 (13,33)	-20,0 (26,51)
Día 71 Puntuación de BSA	26,6 (20,63)	30,6 (24,59)	23,2 (20,72)	26,9 (22,56)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 71	-27,9 (35,30)	-38,3 (44,29)	-55,7 (26,21)	-47,0 (36,69)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 71	-12,2 (23,53)	-20,3 (26,80)	-26,2 (17,24)	-23,2 (22,24)

	mAb1			
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
Día 85 Puntuación de BSA	20,0 (14,00)	32,2 (32,71)	18,1 (14,85)	24,8 (25,46)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 85	-41,5 (6,32)	-38,5 (54,33)	-62,6 (19,64)	-51,1 (41,06)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-16,3 (15,88)	-22,2 (36,78)	-27,2 (12,77)	-24,8 (26,51)

Tabla 12: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de SCORAD desde el nivel inicial - todos los valores representados como media (DE)

	mAb1			
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	10	14	13	27
Nivel inicial Puntuación de SCORAD	65,3 (11,09)	66,2 (17,07)	58,6 (13,93)	62,6 (15,81)
Día 15 Puntuación de SCORAD	68,9 (17,01)	52,5 (18,61)	41,4 (13,78)	47,1 (17,01)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 15	8,1 (22,20)	-21,0 (15,53)	-29,4 (14,80)	-25,1 (15,49)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 15	5,0 (13,08)	-13,7 (10,94)	-17,3 (9,27)	-15,4 (10,14)
Día 29 Puntuación de SCORAD	56,2 (17,51)	38,8 (17,39)	32,9 (20,53)	35,7 (18,94)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	-10,1 (17,58)	-38,9 (19,00)	-46,5 (26,30)	-42,9 (22,94)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	-5,5 (11,20)	-24,3 (13,06)	-25,8 (15,03)	-25,1 (13,85)
Día 36 Puntuación de SCORAD	53,8 (8,97)	28,6 (14,79)	34,0 (12,78)	30,8 (13,93)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 36	-8,9 (8,74)	-54,7 (17,10)	-44,6 (15,77)	-50,7 (16,93)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 36	-5,4 (5,33)	-34,5 (14,35)	-27,2 (10,64)	-31,6 (13,20)
Día 43 Puntuación de SCORAD	46,4 (10,88)	31,3 (17,18)	25,9 (14,30)	28,7 (15,75)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 43	-25,3 (15,86)	-50,3 (22,09)	-55,9 (18,41)	-53,0 (20,15)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 43	-16,6 (10,29)	-31,8 (16,14)	-30,8 (10,69)	-31,3 (13,15)
Día 57 Puntuación de SCORAD	49,3 (22,19)	36,2 (21,67)	27,6 (15,77)	32,3 (19,29)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 57	-19,0 (33,04)	-44,4 (27,74)	-49,9 (24,92)	-46,9 (26,06)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 57	-11,2 (20,24)	-29,0 (19,89)	-29,1 (15,70)	-29,0 (17,71)
Día 71 Puntuación de SCORAD	46,4 (14,80)	41,9 (17,40)	28,6 (18,83)	35,3 (18,98)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 71	-27,5 (18,86)	-34,0 (23,47)	-53,4 (23,21)	-43,7 (24,88)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 71	-17,2 (11,67)	-21,2 (14,43)	-29,9 (12,18)	-25,5 (13,78)
Día 85 Puntuación de SCORAD	48,8 (21,01)	42,3 (21,07)	31,2 (19,86)	36,5 (20,77)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 85	-19,7 (37,22)	-33,4 (26,47)	-48,4 (27,53)	-41,2 (27,49)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-12,8 (22,14)	-22,3 (20,81)	-25,8 (12,96)	-24,1 (16,85)

Tabla 13: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la escala de prurito 5-D desde el nivel inicial - todos los valores representados como media (DE)

	mAb1			
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	10	14	13	27
Nivel inicial Escala de prurito 5-D	17,8 (3,94)	18,9 (3,05)	18,1 (3,99)	18,5 (3,49)
Día 15 Escala de prurito 5-D	17,0 (4,61)	14,3 (4,68)	13,0 (5,03)	13,7 (4,8)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 15	3,6 (30,77)	-24,8 (19,73)	-28,2 (19,49)	-26,5 (19,31)

		mAb1		
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 15	0,0 (6,18)	-4,6 (3,97)	-5,1 (4,15)	-4,9 (3,99)
Día 29 Escala de prurito 5-D	16,7 (3,50)	12,2 (5,02)	11,4 (5,97)	11,8 (5,45)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	8,1 (18,85)	-35,4 (20,28)	-37,1 (26,40)	-36,3 (23,30)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	1,2 (3,19)	(4,25)	-6,7 (5,57)	-6,6 (4,91)
Día 43 Escala de prurito 5-D	14,5 (2,17)	(4,43)	10,0 (5,44)	11,0(4,91)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 43	-9,4 (23,24)	-37,1 (19,61)	-42,5 (24,75)	-39,7 (21,86)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 43	-2,3 (5,20)	-7,0 (3,95)	-7,5 (5,26)	-7,2 (4,52)
Día 57 Escala de prurito 5-D	14,5 (2,74)	13,4 (5,45)	11,2 (5,40)	12,4 (5,43)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 57	-7,8 (28,55)	-29,6 (25,38)	-36,2 (22,7)	-32,6 (23,90)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 57	-2,0 (5,14)	-5,5 (4,75)	-6,3 (4,71)	-5,9 (4,65)
Día 71 Escala de prurito 5-D	16,4 (2,88)	16,2 (5,47)	12,3 (5,66)	14,3 (5,79)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 71	8,1 (22,85)	-15,4	-31,6	-23,5
		(21,50)	(24,97)	(24,25)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 71	1,0 (3,24)	-2,7 (3,70)	-5,6 (4,87)	-4,1 (4,48)
Día 85 Escala de prurito 5-D	17,5 (3,00)	15,3 (4,92)	14,0 (5,83)	14,6 (5,33)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 85	20,6 (34,03)	-19,1 (23,10)	-21,4 (26,23)	-20,3 (24,25)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	2,5 (5,00)	-3,7 (4,50)	-3,7 (4,66)	-3,7 (4,48)

Tabla 14: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de NRS semanal promedio desde el nivel inicial - todos los valores representados como media (DE)

		mAb1		
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	10	14	13	27
Nivel inicial Puntuación de NRS	5,8 (1,92)	5,6 (1,87)	5,4 (1,69)	5,5 (1,75)
Semana 1 Puntuación de NRS	5,5 (1,46)	5,1 (1,88)	4,3 (1,59)	4,7 (1,75)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 1	-2,9 (14,99)	-9,1 (15,88)	-16,5 (28,61)	-12,8 (22,98)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 1	-0,3 (0,99)	-0,5 (0,93)	-1,1 (1,76)	-0,8 (1,42)
Semana 2 Puntuación de NRS	5,4 (1,42)	4,2 (2,41)	3,5 (1,83)	3,9 (2,13)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 2	1,3 (25,45)	-26,6 (31,37)	-31,9 (31,90)	-29,3 (31,11)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 2	-0,1 (1,50)	-1,3 (1,67)	-1,9 (2,01)	-1,6 (1,84)
Semana 3 Puntuación de NRS	5,5 (2,02)	3,6 (1,80)	3,2 (1,35)	3,4 (1,57)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 3	2,9 (16,38)	-35,7 (17,81)	-37,2 (30,15)	-36,4 (24,23)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 3	0,2 (0,83)	-1,8 (0,92)	-2,2 (1,87)	-2,0 (1,45)
Semana 4 Puntuación de NRS	4,5 (1,33)	3,7 (2,18)	2,9 (2,18)	3,3 (2,17)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 4	-1,1 (28,49)	-35,0 (25,50)	-45,4 (40,95)	-40,2 (33,78)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 4	-0,1 (1,35)	-1,8 (1,37)	-2,5 (2,18)	-2,1 (1,81)
Semana 5 Puntuación de NRS	4,4 (1,68)	3,2 (2,08)	2,8 (1,92)	3,0 (1,96)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 5	-5,4 (34,34)	-44,6 (26,15)	-43,1 (37,67)	-43,9 (31,42)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 5	-0,3 (1,60)	-2,3 (1,54)	-2,3 (2,10)	-2,3 (1,79)

		mAb1		
	Placebo	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
Semana 6 Puntuación de NRS	3,8 (1,89)	3,2 (1,98)	2,7 (2,08)	3,0 (2,00)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 6	-19,0 (35,26)	-43,6 (23,27)	-49,7 (33,29)	-46,3 (27,72)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 6	-0,9 (1,72)	-2,3 (1,37)	-2,6 (1,98)	-2,4 (1,64)
Semana 7 Puntuación de NRS	3,8 (2,18)	3,2 (2,52)	2,3 (1,84)	2,7 (2,21)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 7	-17,3 (42,69)	-45,0 (33,78)	-55,2 (35,03)	-49,9 (33,99)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 7	-0,8 (2,06)	-2,3 (1,90)	-3,1 (2,13)	-2,7 (2,00)
Semana 8 Puntuación de NRS	3,5 (2,01)	3,2 (2,10)	2,5 (1,93)	2,9 (2,00)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 8	-22,1 (38,80)	-43,0 (35,08)	-50,7 (34,39)	-46,7 (34,18)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 8	-1,0 (1,90)	-2,3 (1,84)	-2,8 (2,18)	-2,6 (1,98)
Semana 9 Puntuación de NRS	3,7 (1,93)	3,6 (2,12)	2,5 (2,34)	3,1 (2,25)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 9	-20,7 (34,06)	-34,2 (36,64)	-52,9 (39,71)	-43,1 (38,47)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 9	-0,9 (1,65)	-1,8 (1,74)	-2,8 (2,25)	-2,3 (2,02)
Semana 10 Puntuación de NRS	3,7 (1,86)	4,3 (2,39)	3,1 (2,38)	3,7 (2,40)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 10	-19,7 (31,94)	-25,1 (32,66)	-43,6 (38,72)	-34,4 (36,22)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 10	-0,8 (1,54)	-1,2 (1,30)	-2,3 (2,10)	-1,7 (1,80)
Semana 11 Puntuación de NRS	3,9 (2,18)	4,9 (2,45)	2,9 (1,92)	3,9 (2,39)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 11	-17,1 (37,62)	-10,1 (43,91)	-43,4 (37,56)	-26,0 (43,46)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 11	-0,7 (1,77)	-0,5 (1,85)	-2,2 (1,93)	-1,4 (2,03)
Semana 12 Puntuación de NRS	3,9 (1,88)	4,3 (2,68)	3,4 (2,59)	3,9 (2,60)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 12	-13,6 (29,53)	-21,1 (39,41)	-38,0 (35,65)	-29,1 (37,65)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 12	-0,5 (1,35)	-1,1 (2,00)	-1,9 (1,93)	-1,5 (1,96)

F. Conclusiones

- La administración subcutánea de un anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) a pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave fue generalmente segura y bien tolerada después de 4 dosis semanales de 150 o 300 mg con una tasa de acontecimientos adversos (AE) similar a placebo y sin toxicidades limitantes de la dosis o AE graves. Los AE más comunes con mAb1 fueron nasofaringitis y cefalea. El mAb1 redujo rápidamente (en el día 8) el prurito y mejoró la enfermedad de la piel en un modo dependiente de la dosis. La administración de mAb1 a 150 y 300 mg produjo mejora significativa en IGA, EASI, BSA, SCORAD y NRS de prurito ya el Día 8 hasta el día 85 en tanto el porcentaje de cambio medio como absoluto, en comparación con el nivel inicial (véanse las Tablas 9 - 14). En el brazo de 300 mg en el día 29, la proporción de pacientes que había alcanzado una respuesta EASI50 fue del 71,4 % frente al 18,8 % para placebo ($p=0,0025$) y la puntuación de NRS de prurito disminuyó el 45,4 % frente al 18,6 % para placebo ($p=0,0016$). El efecto fue sostenido hasta el día 85 para EASI50 y día 75 para NRS de prurito. Para el grupo de tratamiento de 300 mg, la diferencia del placebo fue significativa durante 6 semanas adicionales después del fin del periodo de tratamiento. El mAb mejoró significativamente otros desenlaces clínicos en el día 29, % de cambio medio de IGA ($p=0,0002$), EASI ($p<0,0001$), BSA ($p=0,0037$) y 5D de prurito ($p<0,0001$). Estas mejoras fueron generalmente observadas en el día 8 y persistieron después del fin del tratamiento. No se observaron fenómenos de rebote después del fin de tratamiento.
- Los resultados mostrados en este ejemplo, por tanto, demuestran que mAb1 es seguro y eficaz para el tratamiento de dermatitis atópica.

Ejemplo 8: Tratamiento de pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave con anticuerpo anti-IL-4R: análisis de estudios en fase 1b combinados

Se midieron los parámetros de eficacia de DA y se combinaron para el análisis de dos ensayos clínicos separados en pacientes con DA de moderada a grave. El "Estudio A" fue un estudio de 12 semanas, con doble ocultación, aleatorizado, controlado por placebo, de dosis ascendentes secuenciales, para evaluar la seguridad y tolerabilidad de administrar anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) en pacientes con dermatitis atópica. El periodo de tratamiento fue 4 semanas con pacientes que es seguido durante 8 semanas después del fin del periodo de tratamiento. Los pacientes se aleatorizaron en una relación 4:1 para recibir mAb1 o placebo en cada una de las tres cohortes de dosis ascendente (75 mg, 150 mg o 300 mg). El estudio consistió en un periodo de selección (día -14 a día -3), un periodo de tratamiento (día 1 hasta el día 29) y un periodo de seguimiento (día 29 hasta el día 85). Durante el periodo de tratamiento, los pacientes fueron vistos en la clínica una vez a la semana para evaluación de seguridad, laboratorio y de efecto clínico en los días 1, 4, 8, 15, 22, 25 y 29 (semana 4). Los pacientes recibieron una dosis de mAb1 o placebo en los días 1, 8, 15 y 22. El fin del estudio del periodo de tratamiento fue en el día 29 (semana 4). Los pacientes se monitorizaron en el sitio del estudio durante 6 horas después de la inyección (de mAb1 o placebo) en el día 1, y durante 3 horas después de la inyección en los días 8, 15 y 22. Durante el periodo de seguimiento, los pacientes fueron vistos en la clínica para evaluaciones de seguimiento en los días 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 85 (visita de fin del estudio).

El "Estudio B" fue un estudio de 12 semanas, con doble ocultación, aleatorizado, controlado por placebo, ascendente secuencial, de dosis repetidas, en pacientes con DA de moderada a grave. Los sujetos con DA se administraron con 150 mg o 300 mg de mAb1, o placebo en los días 1, 8, 15 y 22 del estudio (cuatro dosis semanales) (véase el Ejemplo 3 en el presente documento). Todas las administraciones para ambos estudios fueron subcutáneas.

Los criterios de inclusión de pacientes para los estudios fueron: (1) deben ser hombres o mujeres ≥ 18 años; (2) tener dermatitis atópica crónica durante 3 años; (3) tener EASI ≥ 12 ; (4) IGA ≥ 3 ; (5) ≥ 15 % de BSA de participación de DA (en los EE.UU.) o ≥ 10 % de BSA de participación de DA (fuera de EE.UU.); y (6) antecedentes de respuesta inadecuada a pauta estable de corticosteroides tópicos (TCS) o inhibidores de calcineurina.

Los criterios de exclusión de pacientes para el estudio fueron: (1) WBC $< 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$; (2) plaquetas $< 125 \times 10^3/\mu\text{l}$; (3) neutrófilos $< 1,75 \times 10^3/\mu\text{l}$; (4) AST/ALT $> 1,5 \times \text{LSN}$; (5) positivo para hepatitis B o hepatitis C; y (6) tratamiento con TCS o inhibidores de calcineurina en el plazo de 1 semana desde el nivel inicial.

El criterio principal de valoración de los estudios fue monitorizar la incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) desde el nivel inicial hasta la semana 12. Los criterios de valoración exploratorios para variables de eficacia fueron: (i) % de logro de una IGA de 0 o 1 hasta la semana 4; (ii) % de mejora en BSA y EASI desde el nivel inicial; y (iii) cambio desde el nivel inicial en la escala de NRS.

Las variables de eficacia escala de IGA, BSA, EASI, SCORAD, de prurito 5-D, y clasificación de NRS de prurito, se han descrito en cualquier parte en el presente documento (véase, por ejemplo, el Ejemplo 4).

Se evaluaron las puntuaciones de IGA, BSA, EASI y SCORAD en cada visita clínica. Los pacientes se sometieron a la evaluación de prurito 5-D en las siguientes visitas: selección, día 1/nivel inicial (pre-dosis), y días 15, 29, 43, 57, 71 y 85 (fin de estudio) o final prematuro. Los pacientes usaron IVRS para registrar su puntuación de NRS de prurito dos veces al día hasta la última visita del estudio.

El nivel inicial para la variable de eficacia se define como el último valor no ausente en o antes de la fecha de aleatorización. Para el paciente que no tiene valor en o antes de su fecha de aleatorización, se usará el último valor no ausente en o antes de la fecha de la primera inyección de dosis como nivel inicial.

Las características demográficas iniciales para la población de pacientes se presentan a continuación en la Tabla 15.

Tabla 15: Características demográficas iniciales

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

Las características de enfermedad iniciales medias se dan en la Tabla 16.

Tabla 16: Características de enfermedad iniciales medias

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

Los resultados de eficacia exploratoria obtenidos de estudios combinados se resumen en las Tablas 17 - 25 y en las Figuras 15 - 22.

Tabla 17: Resumen de sujetos que alcanzan IGA ≤ 1 el día 29 y todas las visitas del estudio

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

Tabla 18: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de BSA desde el nivel inicial - todos los valores representados como media (DE)

	mAb1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	16	8	22	21	51
Nivel inicial Puntuación de BSA	40,3 (25,77)	64,4 (17,03)	49,8 (28,75)	48,2 (22,26)	51,4 (24,87)
Día 15 Puntuación de BSA	37,6 (26,61)	52,3 (12,54)	40,9 (25,66)	34,4 (22,66)	40,0 (23,23)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 15	-4,8 (14,80)	-16,8 (15,17)	-13,9 (21,77)	-30,5 (27,09)	-21,4 (24,27)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 15	-1,7 (5,37)	-12,1 (11,58)	-7,0 (15,07)	-13,9 (14,73)	-10,7 (14,51)
Día 29 Puntuación de BSA	31,1 (29,69)	46,3 (12,42)	31,1 (28,78)	31,5 (25,33)	33,8 (25,47)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	-15,3 (31,02)	-26,4 (16,41)	-38,8 (37,00)	-40,3 (33,78)	-37,4 (32,88)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	-2,1 (10,93)	-18,1 (13,14)	-18,2 (24,61)	-16,7 (16,05)	-17,5 (19,31)
Día 36 Puntuación de BSA	25,1 (26,81)	41,2 (15,59)	24,9 (24,15)	26,0 (22,67)	28,0 (22,70)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 36	-13,3 (39,22)	-33,7 (21,53)	-48,6 (32,13)	-44,2 (34,61)	-44,4 (31,41)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 36	-1,8 (10,33)	-22,4 (15,26)	-24,3 (25,07)	-18,0 (17,82)	-21,6 (20,85)
Día 43 Puntuación de BSA	29,9 (27,04)	48,4 (21,56)	24,8 (26,36)	26,2 (21,03)	29,1 (24,42)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 43	-11,0 (39,52)	-29,2 (24,87)	-43,3 (42,81)	-47,2 (30,07)	-42,7 (35,05)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 43	-2,0 (10,74)	-19,0 (15,63)	-22,2 (29,35)	-19,8 (14,41)	-20,7 (21,52)
Día 57 Puntuación de BSA	27,2 (31,12)	57,5 (23,40)	31,2 (28,60)	28,3 (20,11)	33,7 (26,24)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 57	-33,6 (32,95)	-18,7 (23,06)	-37,4 (42,74)	-41,9 (29,38)	-36,6 (35,90)

	mAb1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 57	-8,3 (16,62)	-12,4 (16,36)	-20,0 (28,38)	-17,6 (13,86)	-18,0 (21,99)
Día 71 Puntuación de BSA	27,4 (28,13)	58,4 (19,79)	30,7 (24,56)	23,2 (19,85)	31,1 (24,32)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 71	-29,0 (36,38)	-13,2 (11,92)	-35,7 (37,54)	-52,0 (35,43)	-39,9 (36,13)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 71	-7,5 (17,71)	-8,5 (8,10)	-18,4 (23,12)	-25,2 (18,53)	-20,1 (20,14)
Día 85 Puntuación de BSA	25,1 (27,73)	58,0 (19,52)	30,7 (28,38)	23,6 (17,95)	30,7 (25,04)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 85	-33,4 (32,68)	-16,9 (16,63)	-37,8 (43,59)	-49,0 (37,34)	-40,4 (39,14)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-8,4 (14,45)	-11,9 (11,45)	-20,6 (29,67)	-22,7 (15,74)	-20,5 (22,31)

Tabla 19: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de EASI desde el nivel inicial - todos los valores representados como media (DE)

	mAb1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	16	8	22	21	51
Nivel inicial Puntuación de EASI	22,8 (12,02)	36,9 (11,75)	30,0 (17,00)	27,4 (11,21)	30,0 (14,19)
Día 15 Puntuación de EASI	25,4 (20,13)	26,2 (7,72)	19,8 (15,05)	15,4 (8,57)	19,0 (12,06)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 15	8,7 (66,05)	-26,9 (19,29)	-31,1 (27,24)	-45,1 (19,90)	-36,3 (24,02)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 15	2,8 (14,11)	-10,7 (9,83)	-9,7 (12,02)	-12,0 (6,93)	10,8(9,67)
Día 29 Puntuación de EASI	17,2 (15,11)	17,7 (6,05)	13,1 (11,89)	11,3 (11,84)	13,1 (11,17)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	-25,4 (34,98)	-47,0 (21,93)	-55,0 (30,36)	-64,3 (25,83)	-57,7 (27,45)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	-3,6 (7,25)	-19,2 (15,11)	-16,6 (14,58)	-16,1 (7,69)	-16,8 (11,97)
Día 36 Puntuación de EASI	13,2 (11,97)	16,3 (7,74)	9,4 (10,27)	10,5 (8,69)	11,0 (9,42)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 36	-28,4 (41,10)	-51,5 (25,53)	-69,6 (22,46)	-61,9 (22,69)	-63,6 (23,41)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 36	-3,9 (7,94)	-21,5 (17,30)	-20,5 (14,98)	-16,1 (8,23)	-19,0 (13,13)
Día 43 Puntuación de EASI	12,9 (9,13)	19,8 (10,41)	9,6 (11,01)	9,3 (8,29)	11,1 (10,32)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 43	-33,8 (28,94)	-39,4 (31,87)	-64,2 (33,89)	-66,4 (22,39)	-61,2 (29,98)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 43	-6,2 (4,71)	-17,0 (19,33)	-19,7 (16,63)	-16,8 (7,84)	-18,0 (13,76)
Día 57 Puntuación de EASI	13,0 (11,95)	27,0 (16,46)	12,2 (12,88)	10,4 (9,40)	13,5 (13,11)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 57	-28,7 (62,63)	-24,5 (47,21)	-57,3 (33,38)	-61,1 (24,91)	-54,3 (33,99)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 57	-5,4 (11,79)	-11,9 (22,95)	-18,4 (17,88)	-15,8 (9,69)	-16,5 (15,81)
Día 71 Puntuación de EASI	11,8 (9,22)	28,3 (13,06)	13,0 (10,86)	8,5 (9,21)	13,1 (12,06)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 71	-45,8 (31,06)	-14,5 (41,14)	-54,9 (32,01)	-71,3 (24,14)	-56,8 (34,68)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 71	-9,6 (8,23)	-9,4 (22,16)	-16,9 (15,41)	-19,1 (9,88)	-16,9 (14,32)
Día 85 Puntuación de EASI	9,8 (4,87)	27,1 (11,99)	14,2 (14,30)	10,5 (9,26)	14,0 (12,77)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 85	-44,8 (30,60)	-28,3 (29,69)	-51,3 (37,58)	-63,0 (25,55)	-53,9 (32,86)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-9,3 (8,01)	-13,4 (18,94)	-16,6 (17,67)	-15,4 (7,57)	-15,7 (13,81)

Tabla 20: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la escala de prurito 5-D desde el nivel inicial - todos los valores representados como media (DE)

	mAb1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	16	8	22	21	51
Nivel inicial Escala de prurito 5-D	16,9 (3,94)	21,5 (3,55)	19,0 (2,94)	18,7 (3,64)	193 (341)
Día 15 Escala de prurito 5-D	15,0 (4,66)	14,0 (3,55)	14,0 (4,46)	12,5 (4,08)	13,4 (4,15)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 15	-5,6 (29,83)	-34,3 (15,43)	-26,6 (19,26)	-32,4 (17,60)	-30,3 (17,95)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 15	-1,4 (5,55)	-7,5 (3,82)	-5,0 (3,97)	-6,1 (3,93)	-5,9 (3,94)
Día 29 Escala de prurito 5-D	14,8 (3,77)	14,1 (3,31)	13,1 (5,03)	11,0 (4,86)	12,3 (4,79)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	-3,9 (20,07)	-33,0 (17,25)	-30,8 (23,71)	-40,8 (21,83)	-35,6 (22,02)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	-0,8 (3,41)	-7,4 (4,47)	-5,9 (4,84)	-7,7 (4,78)	-6,9 (4,73)
Día 43 Escala de prurito 5-D	13,8 (3,71)	16,5 (4,54)	12,1 (4,64)	10,7 (4,83)	12,3 (5,04)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 43	-10,4 (31,60)	-21,4 (25,01)	-35,0 (22,07)	-40,8 (23,87)	-35,0 (23,86)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 43	-2,3 (5,25)	-5,0 (5,66)	-6,6 (4,45)	-7,6 (5,04)	-6,8 (4,90)
Día 57 Escala de prurito 5-D	12,3 (3,35)	19,9 (3,98)	13,9 (4,75)	11,6 (5,18)	14,0 (5,46)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 57	-19,0 (25,37)	-9,0 (20,15)	-27,2 (21,28)	-37,2 (21,68)	-28,1 (22,85)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 57	-3,4 (4,43)	-2,3 (4,46)	-5,1 (4,03)	-6,8 (4,61)	-5,3 (4,49)
Día 71 Escala de prurito 5-D	13,5 (4,03)	19,4 (3,51)	15,3 (4,78)	12,9 (5,61)	14,7 (5,36)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 71	-11,6 (25,71)	-8,3 (14,91)	-18,9 (19,50)	-31,7 (24,53)	-23,3 (22,58)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 71	-2,0 (4,12)	-2,0 (3,39)	-3,4 (3,56)	-5,8 (4,70)	-4,3 (4,24)
Día 85 Escala de prurito 5-D	14,1 (4,48)	18,6 (1,34)	15,2 (3,99)	14,6 (5,26)	15,3 (4,53)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 85	-5,4 (32,44)	-10,0 (22,58)	-18,5 (21,29)	-21,9 (23,41)	-19,0 (22,18)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-1,2 (5,09)	-2,8 (4,92)	-3,7 (4,04)	-4,1 (4,52)	-3,7 (4,27)

Tabla 21: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de NRS semanal promedio desde el nivel inicial - todos los valores representados como media (DE)

	mAb1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	10	8	22	21	51
Nivel inicial Puntuación de NRS	5,8 (1,75)	7,0 (1,78)	6,0 (1,82)	5,7 (1,51)	6,0 (1,72)
Semana 1 Puntuación de NRS	5,1 (1,73)	5,2 (2,50)	5,2 (1,91)	4,3 (1,52)	4,8 (1,88)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 1	-11,9 (23,13)	-27,3 (20,25)	-12,7 (18,26)	-21,6 (26,03)	-18,8 (22,42)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 1	-0,8 (1,40)	-1,7 (1,22)	-0,8 (1,30)	-1,4 (1,59)	-1,2 (1,44)
Semana 2 Puntuación de NRS	4,7 (2,00)	4,0 (2,36)	4,5 (2,38)	3,7 (1,59)	4,1 (2,07)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 2	-14,8 (36,13)	-44,6 (21,90)	-26,9 (29,96)	-33,3 (26,69)	-32,4 (27,63)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 2	-1,0 (2,16)	-3,0 (1,350)	-1,5 (1,76)	-2,0 (1,71)	-1,9 (1,73)
Semana 3 Puntuación de NRS	5,0 (2,29)	3,9 (2,12)	4,0 (2,12)	3,3 (1,30)	3,7 (1,81)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 3	-10,2 (33,75)	-45,6 (21,67)	-35,4 (23,84)	-39,4 (25,92)	-38,8 (24,17)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 3	-0,7 (2,01)	-3,1 (1,30)	-2,0 (1,49)	-2,4 (1,65)	-2,3 (1,55)

		mAb1			
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
Semana 4 Puntuación de NRS	4,1 (2,03)	4,1 (1,95)	3,9 (2,38)	3,1 (1,84)	3,6 (2,10)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 4	-18,6 (40,12)	-42,3 (22,62)	-36,7 (29,33)	-45,4 (32,89)	-41,3 (29,63)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 4	-1,2 (2,29)	-2,9 (1,38)	-2,1 (1,85)	-2,6 (1,77)	-2,4 (1,74)
Semana 5 Puntuación de NRS	4,2 (2,29)	4,1 (2,03)	3,5 (2,36)	3,0 (1,80)	3,4 (2,09)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 5	-18,9 (43,93)	-41,9 (24,53)	-43,4 (30,89)	-44,2 (32,74)	-43,5 (30,09)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 5	-1,2 (2,43)	-2,9 (1,55)	-2,5 (1,97)	-2,5 (1,92)	-2,6 (1,85)
Semana 6 Puntuación de NRS	4,0 (2,40)	4,1 (2,22)	3,7 (2,38)	3,0 (1,84)	3,5 (2,14)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 6	-24,9 (42,63)	-42,7 (24,23)	-40,0 (30,52)	-46,9 (28,41)	-43,3 (28,31)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 6	-1,4 (2,36)	-2,8 (1,44)	-2,2 (1,86)	-2,6 (1,68)	-2,5 (1,71)
Semana 7 Puntuación de NRS	3,4 (2,59)	4,4 (2,39)	3,7 (2,56)	2,8 (1,78)	3,4 (2,26)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 7	-35,5 (42,70)	-41,3 (21,96)	-40,3 (33,56)	-49,9 (30,73)	-44,5 (30,73)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 7	-1,9 (2,33)	-2,8 (1,10)	-2,2 (1,90)	-2,8 (1,83)	-2,5 (1,77)
Semana 8 Puntuación de NRS	3,5 (2,61)	5,4 (2,40)	3,7 (2,24)	3,0 (1,98)	3,7 (2,24)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 8	-33,9 (38,63)	-27,8 (21,17)	-38,2 (33,09)	-45,6 (32,23)	-39,8 (31,29)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 8	-1,8 (2,19)	-1,9 (1,19)	-2,2 (1,80)	-2,6 (1,99)	-2,3 (1,80)
Semana 9 Puntuación de NRS	3,6 (2,26)	5,5 (2,44)	4,1 (2,10)	3,0 (2,27)	3,9 (2,32)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 9	-32,8 (35,28)	-26,1 (17,08)	-31,5 (32,14)	-46,2 (36,56)	-36,9 (32,95)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 9	-1,7 (2,01)	-1,7 (1,02)	-1,8 (1,59)	-2,5 (2,10)	-2,1 (1,77)
Semana 10 Puntuación de NRS	3,7 (2,51)	5,3 (2,33)	4,6 (2,18)	3,2 (1,99)	4,1 (2,21)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 10	-30,3 (41,78)	-21,7 (24,33)	-24,6 (28,77)	-43,4 (31,24)	-32,5 (30,36)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 10	-1,6 (2,31)	-1,4 (1,51)	-1,3 (1,37)	-2,4 (1,70)	-1,8 (1,59)
Semana 11 Puntuación de NRS	2,8 (2,03)	5,8 (2,11)	5,0 (2,19)	3,2 (1,81)	4,4 (2,23)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 11	-40,2 (40,04)	-13,1 (26,33)	-14,2 (36,88)	-41,2 (31,87)	-25,1 (35,60)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 11	-2,0 (2,26)	-0,9 (1,61)	-0,8 (1,72)	-2,2 (1,64)	-1,4 (1,76)
Semana 12 Puntuación de NRS	3,5 (1,48)	5,2 (2,37)	4,8 (2,47)	3,5 (2,37)	4,4 (2,44)
% de cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 12	-28,9 (29,54)	-25,4 (25,39)	-17,9 (33,42)	-35,5 (33,02)	-25,4 (32,53)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta la Semana 12	-1,5 (1,66)	-1,7 (1,50)	-1,0 (1,77)	-1,7 (1,73)	-1,3 (1,71)

Tabla 22: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de IGA desde el nivel inicial - todos los valores representados como media (DE)

		mAb1			
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
N.º de pacientes	16	8	22	21	51

	mAb1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
Nivel inicial Puntuación de IGA	3,6 (0,72)	4,1 (0,35)	3,9 (0,68)	3,5 (0,51)	3,8 (0,62)
Día 4 Puntuación de IGA	3,6 (0,73)	4,1 (0,35)	3,9 (0,71)	3,3 (0,48)	3,7 (0,65)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 4	-1,6 (6,25)	0,0 (0,00)	-1,1 (5,33)	-3,6 (8,96)	-2,0 (6,79)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 4	-0,1 (0,25)	0,0 (0,00)	0,0 (0,21)	-0,1 (0,36)	-0,1 (0,27)
Día 8 Puntuación de IGA	3,3 (0,90)	4,0 (0,00)	3,6 (0,85)	3,1 (0,54)	3,5 (0,73)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 8	-5,6 (21,28)	-2,5 (7,07)	-7,3 (12,55)	-10,3 (13,67)	-7,8 (12,46)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 8	-0,2 (0,68)	-0,1 (0,35)	-0,3 (0,46)	-0,4 (0,50)	-0,3 (0,46)
Día 15 Puntuación de IGA	3,4 (0,99)	3,6 (0,52)	3,0 (0,97)	2,9 (0,70)	3,1 (0,83)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 15	-2,8 (28,98)	-11,3 (16,20)	-23,7 (16,69)	-16,3 (18,16)	-18,5 (17,55)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 15	-0,1 (0,92)	-0,5 (0,76)	-0,9 (0,64)	-0,6 (0,60)	-0,7 (0,65)
Día 22 Puntuación de IGA	3,1 (0,67)	3,4 (0,52)	2,7 (0,73)	2,3 (0,80)	2,7 (0,80)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 22	-9,0 (19,61)	-17,5 (15,35)	-30,8 (12,76)	-32,5 (23,99)	-29,4 (19,17)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 22	-0,3 (0,65)	-0,8 (0,710)	-1,2 (0,52)	-1,1 (0,79)	-1,1 (0,68)
Día 25 Puntuación de IGA	3,0 (0,89)	3,1 (0,35)	2,5 (0,87)	2,2 (0,89)	2,5 (0,86)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 25	-12,1 (29,43)	-23,8 (10,94)	-34,5 (18,64)	-35,7 (25,16)	-33,2 (21,05)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 25	-0,5 (0,93)	-1,0 (0,53)	-1,4 (0,790)	-1,2 (0,83)	-1,2 (0,77)
Día 29 Puntuación de IGA	2,9 (1,08)	3,0 (0,53)	2,4 (0,99)	2,3 (0,85)	2,4 (0,89)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	-16,0 (24,48)	-26,3 (16,20)	-38,0 (24,02)	-34,9 (21,18)	-34,8 (21,68)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	-0,5 (0,80)	-1,1 (0,83)	-1,5 (1,00)	-1,2 (0,68)	-1,3 (0,85)
Día 36 Puntuación de IGA	2,9 (1,20)	3,0 (0,58)	2,2 (0,76)	2,4 (0,50)	2,4 (0,70)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 36	-16,7 (26,35)	-26,4 (17,49)	-44,1 (19,38)	-33,3 (9,13)	-37,1 (16,97)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 36	-0,5 (0,85)	-1,1 (0,90)	-1,7 (0,81)	-1,2 (0,40)	-1,4 (0,74)
Día 43 Puntuación de IGA	2,8 (1,06)	3,3 (0,76)	2,3 (1,02)	2,2 (0,83)	2,4 (0,97)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 43	-21,1 (26,91)	-19,3 (21,88)	-40,8 (28,04)	-39,0 (19,85)	-36,6 (24,53)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 43	-0,8 (0,97)	-0,9 (1,07)	-1,6 (1,04)	-1,3 (0,58)	1,4 (0,89)
Día 50 Puntuación de IGA	2,7 (1,19)	3,3 (0,82)	2,4 (1,07)	2,1 (0,80)	2,4 (1,00)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 50	-18,9 (30,98)	-18,3 (23,80)	-37,2 (25,87)	-40,7 (21,93)	-36,0 (24,57)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 50	-0,6 (1,12)	-0,8 (1,17)	-1,5 (1,07)	-1,4 (0,70)	-1,3 (0,95)
Día 57 Puntuación de IGA	2,8 (1,20)	3,2 (0,75)	2,5 (1,03)	2,2 (0,97)	2,5 (1,00)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 57	-17,6 (33,45)	-22,5 (22,08)	-34,8 (25,21)	-36,3 (24,99)	-33,7 (24,60)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 57	-0,6 (1,01)	-1,0 (1,10)	-1,4 (1,07)	-1,2 (0,83)	-1,3 (0,97)
Día 64 Puntuación de IGA	2,7 (0,79)	3,5 (1,05)	2,7 (1,08)	2,1 (0,81)	2,6 (1,06)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 64	-18,9 (21,44)	-14,2 (29,23)	-30,9 (26,08)	-38,5 (20,61)	(25,22)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 64	-0,6 (0,67)	-0,7 (1,37)	-1,2 (1,06)	-1,3 (0,70)	-1,2 (0,98)
Día 71 Puntuación de IGA	2,6 (0,81)	3,4 (0,89)	2,8 (0,86)	2,1 (1,15)	2,5 (1,10)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 71	-22,0 (20,84)	-17,0 (26,36)	-25,5 (27,32)	-41,7 (31,65)	-32,0 (30,18)

	mAb1				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg	Todas las dosis combinadas
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 71	-0,7 (0,65)	-0,8 (1,300)	-1,1 (1,18)	-1,5 (1,10)	-1,2 (1,15)
Día 85 Puntuación de IGA	2,6 (1,17)	3,2 (0,84)	2,8 (0,99)	2,6 (0,96)	2,8 (0,96)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 85	-20,8 (36,69)	-22,0 (24,65)	-25,6 (31,31)	-24,6 (28,66)	-24,7 (28,77)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-0,7 (1,16)	-1,0 (1,22)	-1,1 (1,23)	-0,8 (0,90)	-1,0 (1,07)

Tabla 23: Número (%) de sujetos que alcanzan EASI-50 el día 29 y cada visita del estudio - LOCF

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

Tabla 24: Número (%) de sujetos que alcanzan EASI-25 el día 29 y cada visita del estudio - LOCF

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

Tabla 25: Número (%) de sujetos que alcanzan EASI-75 el día 29 y cada visita del estudio - LOCF

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

mAb1 fue tolerado y eficaz en adultos con DA de moderada a grave. La administración de mAb1 mejoró significativamente la actividad de la enfermedad de DA y la gravedad. A las 4 semanas, 150 mg y 300 mg de mAb1 alcanzaron mejoras significativas frente a placebo para el cambio desde el nivel inicial en % de BSA ($p<0,05$) (Figura 15), IGA ($p<0,001$) (Figura 16), EASI ($p<0,001$) (Figura 17) y NRS de prurito ($p<0,01$, 300 mg) (Figura 18). Más pacientes tuvieron ≥ 50 % de reducción en la puntuación de EASI con 150 mg de mAb1 (54,5 %) y con 300 mg (71,4 %) frente a placebo (18,8 %; $p<0,05$ para ambos) (Figuras 19 y 20). Más pacientes alcanzaron EASI-25, EASI-50 y EASI-75 con mAb1 con respecto a placebo en la semana 4 (Figura 21).

Para 300 mg de mAb1, se observó mejora significativa en el plazo de 2 semanas en % de BSA ($p<0,02$), IGA ($p<0,05$) y EASI ($p<0,0001$). Mejoras para BSA, IGA y EASI ($p<0,05$ frente a placebo) se mantuvieron durante 8 semanas. La proporción de pacientes con IGA 0 o 1 en la semana 4 fue superior a placebo, pero no estadísticamente significativa (Figura 22).

Los acontecimientos adversos (AE) emergentes del tratamiento más comunes con administración de mAb1 fueron nasofaringitis (19,6 % frente a 12,5 % para placebo) y cefalea (11,8 % frente a 6,3 % para placebo).

Ejemplo 9: Ensayo clínico de grupos paralelos de variación de dosis de anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) administrado por vía subcutánea en pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave

A. Diseño del estudio

Este estudio fue un estudio de 32 semanas, aleatorizado, con doble ocultación, controlado por placebo, de grupos paralelos, para evaluar el perfil de respuesta a dosis de dosis semanales de mAb1 en adultos con DA de moderada a grave. El objetivo primario del estudio era evaluar la eficacia de pautas de dosis de mAb1 múltiples, en comparación con placebo, en pacientes adultos con DA de moderada a grave. Los objetivos secundarios fueron: (1) evaluar la seguridad de pautas de dosis de mAb1 múltiples, en comparación con placebo, en pacientes adultos con DA de moderada a grave; (2) evaluar la farmacocinética (PK) de pautas de dosis de mAb1 múltiples en pacientes adultos con DA de moderada a grave; y (3) evaluar la posible respuesta inmunitaria a través de pautas de dosis de mAb1 múltiples, y comparar con placebo, en pacientes adultos con DA de moderada a grave.

La población objetivo incluyó adultos con DA de moderada a grave que no pudo ser adecuadamente controlada con medicaciones tópicos o para los que el tratamiento tópico es por lo demás desaconsejable (por ejemplo, efectos secundarios o riesgos de seguridad). Se enrolaron aproximadamente 240 a 288 pacientes. Pacientes elegibles se aleatorizaron en una relación 1:1:1:1:1 para recibir 1 de 6 pautas de tratamiento semanales (5 activas, 1 placebo). La aleatorización se estratificó por gravedad de la enfermedad (DA moderada frente a grave) y región (Japón frente al resto del mundo). El programa de dosis seguido se da en la Tabla 26

Tabla 26

Todas las dosis de carga = 2 inyecciones de 2 ml cada una;				
Todas las dosis de semana 1 - semana 15 = 1 inyección de 2 ml				
N	Día 1 (dosis de carga)		Dosis posterior hasta la semana 15	
	1 inyección de cada una	Dosis total	Pauta de dosis	Dosis mensual acumulada
40	300 mg 300 mg	600 mg	300 mg qw	1200 mg
40	300 mg 300 mg	600 mg	300 mg q2w	600 mg
40	300 mg 300 mg	600 mg	300 mg q4w	300 mg
40	200 mg 200 mg	400 mg	200 mg q2w	400 mg
40	200 mg 200 mg	400 mg	100 mg q4w	100 mg
40	Placebo Placebo	0 mg	PBO qw	0 mg

Todos los pacientes recibieron 2 inyecciones (una dosis de carga) en el día 1, seguido de inyecciones semanales. Para pautas de dosis cada 2 semanas (q2w) y cada 4 semanas (q4w), la siguiente dosis de fármaco del estudio se administró en la semana 2 y semana 4, respectivamente. Pacientes asignados a pautas de dosis de q2w y q4w recibieron placebo del mismo volumen cada semana cuando no se administró mAb1. Después de proporcionar consentimiento informado, los pacientes se evaluaron para la elegibilidad del estudio en la visita de selección. Pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad se sometieron a evaluaciones del día 1/iniciales, aleatorización, y entonces recibieron una inyección semanal de fármaco del estudio desde el día 1 hasta la semana 15. Durante este tiempo, los pacientes volvieron para visitas clínicas semanales requiriendo algunas semanas solo un contacto telefónico. Los pacientes (y/o cuidadores) fueron entrenados sobre la inyección del fármaco del estudio en las visitas 2, 3, 4, 5 y 6, y se auto-inyectaron el fármaco del estudio en las visitas del estudio posteriores que requirieron solo un contacto telefónico. Los pacientes fueron estrechamente monitorizados en el sitio del estudio durante un mínimo de 1 hora después de cada una de las primeras 5 inyecciones semanales. Se realizaron evaluaciones de seguridad, laboratorio y efecto clínico en visitas clínicas especificadas. La visita de fin de periodo de tratamiento ocurrió en la semana 16, 1 semana después de la última dosis de fármaco del estudio, cuando se evaluó el criterio principal de valoración. Las visitas de seguimiento ocurrieron cada 2 semanas desde la semana 18 hasta la semana 32. La visita de fin del estudio ocurrió en la semana 32. Se proporcionó el tratamiento de rescate para DA (medicación y/o fototerapia) para estudiar pacientes, si fuera necesario, a criterio del investigador. Los pacientes que necesitaron tratamiento de rescate fueron inmediatamente retirados del estudio fármaco del estudio, pero se les pidió que siguieran las evaluaciones del programa de estudio. Se obtuvieron mediciones de eficacia (Evaluación global del investigador [IGA], Área de eccema e índice de gravedad [EASI], etc.) inmediatamente antes de administrar cualquier tratamiento de rescate. Se recogieron una muestra para análisis de ADN y múltiples muestras para análisis de ARN de pacientes que consintieron participar en el subestudio genómico opcional.

Tratamiento del estudio: mAb1 administrado por vía subcutánea: 300 mg semanalmente (qw), 300 mg q2w, 300 mg q4w, 200 mg q2w, o 100 mg q4w, desde el día 1 hasta la semana 15 o una vez a la semana dosis subcutáneas de placebo desde el día 1 hasta la semana 15. Se aplicó un emoliente tópico aséptico básico dos veces al día desde el

día -7 hasta el día 8.

Criterios de valoración del estudio: El criterio principal de valoración del estudio fue el porcentaje de cambio en la puntuación de EASI desde el nivel inicial hasta la semana 16. Los criterios secundarios de valoración incluyeron: (1) proporción de pacientes que alcanzan IGA 0 (normal) o 1 (casi normal) en la semana 16; (2) proporción de pacientes que alcanzan la reducción de puntuación de IGA de ≥ 2 en la semana 16; (3) cambio absoluto en puntuaciones de EASI desde el nivel inicial hasta la semana 16; (4) proporción de pacientes que alcanzan EASI-50, EASI-75 y EASI-90 (50, 75 y 90 % reducción desde el nivel inicial en la puntuación de EASI) en la semana 16; (6) proporción de pacientes que alcanzan SCORAD-50, SCORAD-75 y SCORAD-90 (50, 75 y 90 % de reducción desde el nivel inicial en la puntuación de SCORAD) en la semana 16; (7) cambio absoluto y porcentaje de cambio desde el nivel inicial en puntuaciones de prurito (NRS y escala categórica de 4 puntos); (8) cambio absoluto y porcentaje de cambio desde el nivel inicial en puntuaciones de POEM; (9) cambios desde el nivel inicial en componentes de GISS (eritema, infiltración/población, excoriaciones y liquenificación); (10) cambios desde el nivel inicial en la puntuación acumulada de GISS; (11) incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) desde el nivel inicial hasta la semana 32; y (12) perfil farmacocinético de múltiples pautas de dosis de mAb1.

Los otros criterios de valoración exploratorios incluyeron: (1) distribución de puntuaciones de gravedad de enfermedad (por ejemplo, IGA, EASI, SCORAD) y cambio desde el nivel inicial hasta los diversos momentos de tiempo hasta la semana 16; (2) cambios en NRS de prurito, escala categórica de prurito, SCORAD (VAS de prurito y VAS de alteración del sueño), evaluación global de pacientes del estado de enfermedad, evaluación global de pacientes del efecto del tratamiento, DLQI, POEM, EQ-5D, QOL de picor y HADS desde el nivel inicial hasta los diversos momentos de tiempo hasta la semana 16; (3) cambio absoluto y porcentaje de cambio en el % de BSA, la puntuación de SCORAD, EASI y NRS de prurito, desde el nivel inicial hasta los diversos momentos de tiempo hasta la semana 16; (4) proporción de pacientes que logran reducción de la puntuación de IGA ≥ 2 desde el nivel inicial hasta los diversos momentos de tiempo hasta la semana 16; (5) proporción de pacientes que logran la reducción de la puntuación de IGA ≥ 3 desde el nivel inicial hasta los diversos momentos de tiempo hasta la semana 16; (6) cambios en los parámetros de eficacia desde la semana 16 hasta la semana 32; (7) incidencia y perfil (títulos con el tiempo) de ADA de mAb1; (8) efecto de la concentración plasmática de mAb1 sobre la formación de ADA y persistencia; (9) efecto de ADA sobre la concentración plasmática de mAb1; (14) efecto de ADA sobre desenlaces clínicos (seguridad y eficacia); (10) efecto de parámetros FC ($C_{\max}$ y ABC) sobre desenlaces clínicos; y (11) efecto del peso corporal sobre la exposición al fármaco y desenlaces clínicos.

Fundamento para el diseño del estudio: El fin de este estudio era encontrar una pauta de dosis óptima, que sería además investigada en estudios en fase 3 confirmatorios. El diseño de este estudio en fase 2b fue informado por resultados de un estudio de mAb1 previo, que investigó la seguridad y eficacia de una dosis de 300 mg de mAb1 administrado semanalmente (qw) durante 12 semanas consecutivas en pacientes con DA de moderada a grave. La selección de pautas de dosis en fase 2b también estuvo respaldada por correlaciones observadas y simuladas entre parámetros farmacocinéticos (FC) y farmacodinámicos (FD) (modelos FC/FD) de ensayos clínicos previos. Usando 300 mg qw (es decir, la pauta de dosis estudiada en la fase 2a) como el anclaje alto del intervalo de dosis, el objetivo fue identificar la pauta de dosis más baja con eficacia máxima o casi máxima y/o, dependiendo del perfil de seguridad emergente de mAb1, encontrar la pauta de dosis con la mejor relación beneficio/riesgo. Por consiguiente, se seleccionaron 5 pautas de dosis de mAb1 para cubrir razonablemente el espectro entre una pauta de dosis posiblemente supra-terapéutica (es decir, el anclaje alto) y una pauta de dosis con eficacia claramente inferior a la óptima (es decir, el anclaje bajo). El protocolo también incluyó un brazo de placebo para permitir la comparación de cada pauta de dosis activa con un control.

Uso de dosis de carga: La mayoría de los pacientes recibieron una dosis de carga en el día 1, que consistió en una duplicación de la dosis normal que se administró en visitas posteriores. Esto permitió que concentraciones sistémicas de mAb1 alcanzaran el estado estacionario y la concentración sistémica objetivo más rápido, y redujeran potencialmente el tiempo hasta el beneficio clínico. Se administró el tratamiento de estudio durante 16 semanas de manera que concentraciones sistémicas de mAb1 funcional pudieran estabilizar todas las pautas de dosis investigadas. El modelado farmacocinético sugirió que pautas de dosis 'cada 4-semanas' (q4w) podrían producir disminución de concentraciones mínimas tras una dosis de carga inicial. Por consiguiente, el potencial inmunogénico de estas pautas puede no ser completamente expresado dentro de un ciclo de tratamiento más corto. Después de la última dosis de fármaco del estudio, todos los pacientes fueron seguidos durante 16 semanas adicionales, que garantizó que la eliminación de mAb1 fue prácticamente completa (concentraciones plasmáticas por debajo del límite inferior de cuantificación) antes de la visita de fin del estudio.

Fundamento para la selección de dosis: La pauta de dosis de mAb1 más alta administrada en este estudio fue 300 mg qw. Cuando se administró como un ciclo de tratamiento corto (4 semanas), esta pauta de dosis fue segura y pareció ser la más eficaz en los ensayos clínicos en fase 1b previos, en los que se investigó al mismo tiempo las pautas de dosis más bajas (150 mg qw y 75 mg qw). El modelado farmacocinético sugirió que 300 mg qw pueden ser supra-terapéuticos en la serie larga: concentraciones plasmáticas de mAb1 no alcanzaron el estado estacionario en la semana 4, y se proyectó que se estabilizaron a niveles considerablemente por encima de aquellos requeridos para saturar la diana, es decir, la subunidad alfa unida a membrana del receptor de IL-4. Sin embargo, esto necesitó ser confirmado comparando 300 mg qw con pautas de dosis más bajas en el contexto de un tratamiento de estudio

más largo (12 semanas o más), de manera que concentraciones plasmáticas pudieran alcanzar el estado estacionario para todas las pautas de dosis investigadas. Aunque se administraron 300 mg qw durante 12 semanas en un estudio anterior (por ejemplo, prueba de concepto en fase 2a), esta pauta de dosis se repitió en la fase 2b para confirmar los resultados en la fase 2a y permitió establecer una comparación directa con pautas de dosis más bajas dentro del mismo estudio. Por tanto, 300 mg qw fue el anclaje más alto del intervalo de dosis en el presente estudio.

El anclaje bajo del intervalo de pauta de dosis fue 100 mg administrado q4w. Basándose en el modelado FC/FD, se esperó que las concentraciones plasmáticas de mAb1 resultantes en el estado estacionario estuvieran coherentemente por debajo de la eliminación mediada por diana (es decir, a niveles lo suficientemente bajos de forma que la eliminación de mAb1 se lograra principalmente mediante su unión al receptor de IL-4), sugiriendo que la respuesta clínica asociada a esta pauta de dosis era incompleta. Se seleccionaron otras tres pautas de dosis entre los anclajes alto y bajo. Un resumen de estas pautas de dosis y el principal fundamento para su selección se proporciona a continuación:

- 300 mg qw: Anclaje alto. Misma pauta de dosis estudiada en la fase 2a.
- 300 mg cada 2 semanas (q2w): Alta probabilidad de éxito basado en datos y modelos FC/FD. Podría ser suficiente para mantener los niveles terapéuticos de fármaco a lo largo de múltiples intervalos de dosificación.
- 300 mg q4w: El modelado FC indicó que los niveles de mAb1 en plasma ascendieron rápidamente a >60 mg/l después de la administración de una dosis de carga, que se asoció a una rápida aparición de la acción, la dosis de q4w podría ser suficiente para mantener el efecto terapéutico con el tiempo. Como la dosis de 300 mg es la más alta disponible, esta pauta tuvo la mejor probabilidad para demostrar la eficacia para administración q4w.
- 200 mg q2w: Se esperó cierta eficacia sin alcanzar el máximo efecto terapéutico. Útil para la evaluación de respuesta a dosis y modelado FC/FD adicional. Ayudó evaluar un espectro completo de pautas de q2w.
- 100 mg q4w: Anclaje bajo. Probablemente dosis no óptimamente eficaz.
- Placebo: Proporcionó una referencia fiable para cualquier efecto de fármaco aparente.

Criterios de inclusión y exclusión: Un paciente tuvo que cumplir los siguientes criterios para ser elegible para inclusión en el estudio: (1) Hombres o mujeres, 18 años o más; (2) DA crónica, (según los Criterios consenso de AAD, [Eichenfeld 2004]), que había estado presente durante al menos 3 años antes de la visita de selección; (3) puntuación de EASI ≥ 16 en las visitas de selección e iniciales; (4) puntuación de IGA ≥ 3 (en la escala de IGA de 0-4) en las visitas de selección e iniciales; (5) ≥ 10 % de área superficial del cuerpo (BSA) de participación de DA en las visitas de selección e iniciales; (6) Pacientes con antecedentes recientes documentados (en el plazo de 3 meses antes de la visita de selección) de respuesta inadecuada a tratamiento ambulatorio con medicaciones tópicas, o para los que los tratamientos tópicos son por lo demás desaconsejables (por ejemplo, debido a efectos secundarios importantes o riesgos de seguridad)*; (7) Los pacientes deben aplicarse una dosis estable de un emoliente aséptico básico sin aditivos dos veces al día durante al menos 7 días antes de la visita inicial; (8) Disposición y capaces de cumplir todas las visitas clínicas y procedimientos relacionados con el estudio; (9) Capaces de entender y completar los cuestionarios relacionados con el estudio; y (10) Proporcionar consentimiento informado firmado. *NOTA: Con el fin de este protocolo, respuesta inadecuada representó dejar de lograr y mantener remisión o un estado de actividad de la enfermedad bajo (por ejemplo, IGA 0=normal a 2=leve) a pesar del tratamiento con corticosteroides tópicos de media a alta potencia ($\pm$ inhibidores tópicos de calcineurina según convenga), administrados diariamente durante al menos 28 días o durante la máxima duración recomendada por la ficha técnica del producto (por ejemplo, 14 días para corticosteroides tópicos super-potentes), sea cual fuera más corto. Efectos secundarios importantes o riesgos de seguridad son aquellos que sopesan los posibles beneficios del tratamiento (por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad, significativa atrofia de la piel, efectos sistémicos, etc., o inminencia de los mismos), como se evalúa por el investigador o por el médico práctico del paciente.

Un paciente que cumple cualquiera de los siguientes criterios fue inadecuado para participar en este estudio: (1) Tratamiento anterior con mAb1; (2) Tratamiento con un fármaco en fase en investigación en el plazo de 8 semanas o en el plazo de 5 semividas (si se conoce), cualquiera que sea más largo, antes de la visita inicial; (3) Los siguientes tratamientos en el plazo de 4 semanas antes de la visita inicial, o cualquier afección que probablemente requerirá tal(es) tratamiento(s) durante las primeras 4 semanas del tratamiento del estudio: corticosteroides sistémicos, fármacos inmunosupresores/inmunomoduladores (por ejemplo, ciclosporina, micofenolato-mofetilo, IFN- γ , azatioprina o metotrexato), o fototerapia para DA; (4) Tratamiento con corticosteroides tópicos, tacrolimus y/o pimecrolimus en el plazo de 1 semana antes de la visita inicial; (5) Tratamiento con productos biológicos del siguiente modo: cualquier agente citorreductor que incluye, pero no se limita a, rituximab: en el plazo de 6 meses antes de la visita inicial, o hasta que la cifra de linfocitos y linfocitos CD 19+ vuelva a la normal, cualquiera que sea más largo, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, abatacept, etanercept, anakinra: en el plazo de 16 semanas antes de la visita inicial para cualquier indicación, o en el plazo de 5 años para indicaciones dermatológicas, u otros agentes biológicos: en el plazo de 5 semividas (si se conoce) o 16 semanas, cualquiera que sea más largo; (6) Tratamiento de DA con hidratantes con receta médica clasificados como dispositivo médico (por ejemplo, Atopiclair®, Mimyx®, Epicerum®, Cerave®, etc.) en el plazo de 1 semana antes de la visita inicial; (7) Uso regular (superior a 2 visitas por semana) de una cabina/sala de bronceado en el plazo de 4 semanas antes de la visita inicial; (8) Uso planeado o anticipado de cualquier medicación y procedimiento prohibido (que incluyen, pero no

se limitan a, tacrolimus y pimecrolimus tópicos; corticosteroides; hidratantes con receta médica clasificados como dispositivos médicos tales como Atopiclair®, Mimyx®, Epicerum®, Cerave®, etc.; inmunoterapia con alérgenos; tratamiento sistémico para DA con una sustancia inmunosupresora/inmunomoduladora; tratamiento con una vacuna viva (atenuada) o con un fármaco en fase en investigación (distinto de mAb1); cirugía programada mayor) durante el tratamiento del estudio; (9) Tratamiento con una vacuna viva (atenuada) en el plazo de 12 semanas antes de la visita inicial; (10) Infección crónica o aguda que requiere tratamiento con antibióticos, antivirales, antiparasitarios, antiprotozoicos o antifúngicos en el plazo de 4 semanas antes de la visita de selección, o infecciones superficiales de la piel en el plazo de 1 semana antes de la visita de selección; (11) Inmunosupresión conocida o sospecha de inmunosupresión, que incluye antecedentes de infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis, listeriosis, coccidioidomicosis, neumocistosis, aspergilosis) a pesar de la resolución de la infección, o infecciones de otro modo recurrentes de frecuencia anormal, o infecciones prolongadas que sugieren un estado inmunocomprometido, como se evalúa por el investigador; (12) Antecedentes conocidos de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o seropositividad de VIH en la visita de selección; (13) Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) positivo o indeterminado, anticuerpo de núcleo de la hepatitis B (HBcAb), o anticuerpo de la hepatitis C en la visita de selección; (14) Transaminasas elevadas (ALT y/o AST) superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad ($>3 \times \text{ULN}$) en la visita de selección; (15) Antecedentes de endoparasitosis clínica en el plazo de 12 meses antes de la visita inicial, distinta de tricomoniasis vaginal tratada; (16) Presencia de comorbilidades de la piel que pueden interferir con las evaluaciones del estudio; (17) Antecedentes de tumor maligno en el plazo de 5 años antes de la visita inicial, excepto carcinoma del cuello uterino *in situ* completamente tratado, carcinoma de células escamosas o basales no metastásico completamente extirpado de la piel; (18) Antecedentes de trastornos linfoproliferativos no malignos; (19) Alto riesgo de infección parasítica, tal como residencia en o viaje reciente (en el plazo de 12 meses antes de la visita inicial) a áreas endémicas para endoparasitosis, donde las circunstancias están de acuerdo con la exposición a parásitos (por ejemplo, estancia prolongada, áreas rurales o suburbios, falta de agua corriente, consumo de alimentos sin cocinar, poco cocinados, o por lo demás posiblemente contaminados, estrecho contacto con vehículos y vectores, etc.), a menos que evaluaciones médicas posteriores (por ejemplo, examen de heces, análisis de sangre, etc.) hayan descartado la posibilidad de infección/infestación por parásitos; (20) Antecedentes de abuso de alcohol o drogas en el plazo de 2 años antes de la visita de selección; (21) Enfermedad(es) simultánea(s) grave(s) que, a criterio del investigador, afectarían adversamente la participación del paciente en el estudio. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pacientes con corta esperanza de vida, pacientes con diabetes incontrolada ($\text{HbA1c} \geq 9\%$), pacientes con afecciones cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardíaca de etapa III o IV según la clasificación de la New York Heart Association), afecciones renales graves (por ejemplo, pacientes en diálisis) afecciones hepato-biliares (por ejemplo, Child-Puig clase B o C), afecciones neurológicas (por ejemplo, enfermedades desmielinizantes), enfermedades autoinmunitarias mayores activas (por ejemplo, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, etc.), otras enfermedades endocrinológicas, gastrointestinales, metabólicas, pulmonares o linfáticas graves. La justificación específica para pacientes excluidos bajo este criterio se observará en documentos del estudio (cuadros de notas, cuadernos de recogida de datos [CRF], etc.); (22) Cualquier otra afección médica o psicológica que incluye anomalías de laboratorio relevantes en la selección que, en opinión del investigador, sugiere una enfermedad nueva y/o insuficientemente entendida, puede presentar un riesgo inadmisibles para el paciente del estudio como resultado de su participación en este ensayo clínico, puede hacer la participación del paciente poco fiable, o puede interferir con evaluaciones del estudio. La justificación específica para pacientes excluidos bajo este criterio se observará en los documentos del estudio (cuadros de notas, CRF, etc.); (23) Procedimiento quirúrgico mayor planeado durante la participación del paciente en este estudio; (24) El paciente es un miembro del equipo en fase de investigación o de su familia inmediata; (25) Mujeres embarazadas o lactantes; y (26) Reticente a usar control de la natalidad adecuado, tanto si tiene potencial reproductor como si se es sexualmente activo. Control de la natalidad adecuado se define como acuerdo para poner en práctica coherentemente un método de anticoncepción eficaz y aceptado durante toda la duración del estudio y durante 16 semanas después de la última dosis de fármaco del estudio.

B. Seguridad

Se evaluó la seguridad durante todo el estudio monitorizando acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves.

Un acontecimiento adverso (AE) es cualquier manifestación médica inapropiada en un sujeto o sujeto en investigación clínica administrado con un producto farmacéutico. Un AE puede, por tanto, ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluyendo datos de laboratorio anormales), síntoma, o enfermedad temporalmente asociada al uso de un medicamento, tanto si se considera como si no relacionado con el medicamento (en fase de investigación). Los AE también incluyen: cualquier empeoramiento (es decir, cualquier cambio clínicamente significativo en la frecuencia y/o intensidad) de una afección preexistente que esté temporalmente asociada al uso del fármaco del estudio; datos de laboratorio anormales que considera el investigador que son clínicamente significativos; y cualquier manifestación médica inapropiada.

Un acontecimiento adverso grave (SAE) es cualquier manifestación médica inapropiada que a cualquier dosis produce la muerte; es potencialmente mortal; requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente; produce discapacidad / incapacidad persistente o significativa; es una anomalía congénita / defecto del nacimiento; o es un acontecimiento médico importante.

Además, se midieron variables de seguridad de laboratorio, variables de signos vitales, variables de electrocardiografía de 12 derivaciones (ECG) y variables de examen físico durante todo el estudio.

Los datos de laboratorio clínico consisten en hematología, análisis bioquímico de la sangre y análisis de orina. Se recogieron muestras de sangre para la prueba de hematología en cada visita del estudio; se recogieron muestras de sangre para las pruebas de bioquímica sérica y muestras de orina para análisis de orina para medir la salud general del paciente en la selección, día 1/ nivel inicial (pre-dosis), día 15, día 29, día 43, día 57, día 71, día 85, día 99, día 113, día 141, día 169 y día 197 (fin de estudio) o final prematuro si el sujeto es retirado del estudio.

Los parámetros de signos vitales incluyen frecuencia respiratoria (lpm), frecuencia del pulso (lpm), tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg) y temperatura corporal (°C). Se recogieron constantes vitales (pre-dosis, en los días de dosis) en la selección y día 1/nivel inicial, y días 4, 8, 15, 22, 25, 29, 43, 64, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169, 183, 197 y 211 (fin de estudio) o final prematuro. Las constantes vitales se tomaron 1 y 2 horas después de la inyección tras la dosis del fármaco del estudio en los días 1, 8, 15 y 22.

Los parámetros de ECG de 12 derivaciones incluyen: HR ventricular, intervalo de PR, intervalo de QRS, intervalo de QT corregido ($QTcF = QT/[RR^{0.33}]$ y $QTcB = QT/[RR^{0.5}]$) Estado de ECG: normal, anormal no clínicamente significativo o anormal clínicamente significativo. Se realizó un ECG de 12 derivaciones estándar en la selección, día 29 y día 113 (fin de tratamiento) o final prematuro.

Se realizó un examen físico exhaustivo y completo en la selección, día 29 y día 113 (fin de tratamiento) o final prematuro.

C. Variables de eficacia

Se han descrito las variables de eficacia IGA, BSA, EASI, SCORAD, escala de prurito 5-D y la clasificación NRS de prurito en cualquier parte en el presente documento (véase, por ejemplo, el Ejemplo 7).

Se evaluaron las puntuaciones de IGA, BSA, EASI y SCORAD en cada visita clínica. Los pacientes se sometieron a la evaluación de prurito 5-D en las siguientes visitas: selección, día 1/nivel inicial (pre-dosis), día 113 (fin de tratamiento) y día 211 (fin de estudio) o final prematuro. Los pacientes usaron IVRS para registrar su puntuación de NRS de prurito dos veces al día hasta la última visita del estudio.

Además, también se evaluaron otras variables tales como Puntuación global de signos individuales (GISS), Escala categórica de prurito, Medida de eccema orientada al paciente (POEM), Índice de calidad de vida de dermatología (DLQI), QOL de picor, EQ-50, HADS y Evaluación global de pacientes del estado de enfermedad y efecto del tratamiento.

El nivel inicial para la variable de eficacia se definió como el último valor no ausente en o antes de la fecha de aleatorización. Para el paciente que no tenía valor en o antes de su fecha de aleatorización, se usó el último valor no ausente en o antes de la fecha de la primera inyección de dosis como nivel inicial.

Ejemplo 10: Ensayo clínico de dosis repetida de anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) administrado por vía subcutánea en pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave

A. Diseño del estudio

Este estudio fue un estudio aleatorizado de 28 semanas, con doble ocultación, controlado por placebo, del mAb anti-IL-4R, denominado en el presente documento "mAb1", administrado por vía subcutánea en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave. El periodo de tratamiento fue 12 semanas de duración con los pacientes, seguido durante 16 semanas adicionales después del fin del tratamiento.

Se incluyeron y aleatorizaron 109 pacientes en la relación de 1:1 para el estudio (54 en placebo y 55 para 300 mg de anticuerpo). Se sacaron 43 pacientes (30 en placebo y 13 en el grupo de 300 mg) del estudio. La aleatorización se estratificó según niveles de IgE ($IgE < 150$ kU/l frente a ≥ 150 kU/l en la visita de selección) para probar la eficacia de mAb1 en pacientes con la forma extrínseca o intrínseca de DA. Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad se sometieron a evaluaciones del día 1/iniciales, aleatorización, y después recibieron 300 mg de mAb1 o placebo SC. Cada dosis semanal de fármaco del estudio se administró como una inyección de 2 ml, o se dividió en dos inyecciones de 1 ml. Los pacientes volvieron para visitas clínicas semanales y recibieron una inyección de fármaco del estudio en los días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 78. Los pacientes fueron estrechamente monitorizados en el sitio del estudio durante un mínimo de 2 horas después de cada dosis de fármaco del estudio. El fin del periodo de tratamiento fue el día 85. Las visitas de seguimiento ocurrieron en los días 92, 99, 106, 113, 120, 127, 134, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 190, y la visita de fin del estudio en el día 197.

Criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes: (1) Hombres o mujeres de 18 años o más; (2) DA crónica, diagnosticada por los criterios revisados por Eichenfield de Hannifin y Rajka, que ha estado presente durante al

menos 3 años antes de la visita de selección; (3) puntuación de EASI ≥ 16 en las visitas de selección e iniciales; (4) puntuación de IGA ≥ 3 en las visitas de selección e iniciales; (5) ≥ 10 % de BSA de participación de DA en las visitas de selección e iniciales; (6) antecedentes de respuesta inadecuada a una pauta estable (≥ 1 mes) de corticosteroides tópicos o inhibidores de calcineurina como tratamiento para DA en el plazo de los últimos 3 meses antes de la visita de selección; (7) Los pacientes deben aplicarse una dosis estable de un emoliente aséptico básico sin aditivos dos veces al día durante al menos 7 días antes de la visita inicial; y (8) disposición, compromiso y capacidad para volver para todas las visitas clínicas y completar todos los procedimientos de estudio relacionados y dispuestos y capaces de firmar la declaración de consentimiento informado (ICF).

Criterios de exclusión para el estudio fueron los siguientes: (1) Tratamiento anterior con mAb1; (2) Presencia de cualquiera de las siguientes anomalías de laboratorio en la visita de selección: número de leucocitos $< 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$; número de plaquetas $< 125 \times 10^3/\mu\text{l}$; número de neutrófilos $< 1,75 \times 10^3/\mu\text{l}$; aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $> 1,5 \times \text{LSN}$; y CPK $> 2 \times \text{LSN}$; (3) Resultados positivos o indeterminados en la visita de selección para el antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpo de núcleo de la hepatitis B o anticuerpo de la hepatitis C; (4) Aparición de una nueva rutina de ejercicio o cambio importante a una rutina de ejercicio previa en el plazo de 4 semanas antes de la selección (visita 1). Los sujetos tenían que tener disposición a mantener un nivel similar de ejercicio durante la duración del estudio y a abstenerse de ejercicio inusualmente extenuante durante la duración del ensayo; (5) Tratamiento con un fármaco en fase en investigación en el plazo de 8 semanas o en el plazo de 5 semividas, si se conoce, cualquiera que sea más largo, antes de la visita inicial; (6) Tratamiento con una vacuna viva (atenuada) en el plazo de 12 semanas antes de la visita inicial; (7) Tratamiento con inmunoterapia con alérgenos en el plazo de 6 meses antes de la visita inicial; (8) Tratamiento con inhibidores de leucotrieno en el plazo de 4 semanas antes de la visita inicial; (9) Tratamiento con corticosteroides sistémicos en el plazo de 4 semanas antes de la visita inicial; (10) Tratamiento con corticosteroides tópicos, tacrolimus y/o pimecrolimus en el plazo de 1 semana antes de la visita inicial; (11) Tratamiento sistémico para DA con una sustancia inmunosupresora/inmunomoduladora, por ejemplo, ciclosporina, micofenolato-mofetilo, IFN- γ , fototerapia, (uvB de banda estrecha, uvB, uvA1, psoraleno + uvA), azatioprina, metotrexato, o productos biológicos, en el plazo de 4 semanas antes de la visita inicial; (12) tres o más baños con blanqueador durante cualquier semana en el plazo de las 4 semanas antes de la visita inicial; (13) Tratamiento de DA con un dispositivo médico (por ejemplo, Atopiclair®, Mimyx®, Epicerum®, Cerave®, etc.) en el plazo de 1 semana antes de la visita inicial; (14) Infección crónica o aguda que requiere tratamiento con antibióticos orales o IV, antivirales, antiparasitarios, antiprotozoicos o antifúngicos en el plazo de 4 semanas antes de la visita de selección, o infecciones superficiales de la piel en el plazo de 1 semana antes de la visita de selección; (15) Antecedentes conocidos de infección por VIH; (16) Antecedentes de reacción de hipersensibilidad a doxiciclina o compuestos relacionados; (17) Antecedentes de infección parasítica clínica, distinta de tricomoniasis vaginal; (18) Antecedentes de tumor maligno en el plazo de 5 años antes de la visita inicial, con las siguientes excepciones; se permiten pacientes con antecedentes de carcinoma de cuello uterino completamente tratado *in situ* y carcinoma de células escamosas o basales no metastásico de la piel; (19) Procedimiento quirúrgico planeado durante la duración de la participación del paciente en el estudio; (20) Uso de una cabina/sala de bronceado en el plazo de 4 semanas antes de la visita de selección; (21) Enfermedad simultánea significativa o antecedentes de enfermedad significativa tal como enfermedad psiquiátrica, cardíaca, renal, neurológica, endocrinológica, metabólica o linfática, o cualquier otra enfermedad o afección que hubiera afectado adversamente la participación del sujeto en este estudio; (22) Mujeres embarazadas o lactantes; y/o (23) Reticente a usar control de la natalidad adecuado. Control de la natalidad adecuado se define como acuerdo para poner en práctica, coherentemente, un método de anticoncepción eficaz y aceptado, durante todo el estudio y durante 16 semanas después de la última dosis de fármaco del estudio. Para mujeres, métodos de control de la natalidad adecuados se definen como: anticonceptivos hormonales, dispositivo intrauterino (DIU), o anticoncepción de doble barrera (es decir, preservativo + diafragma, preservativo o diafragma + gel o espuma espermicida). Para los hombres, métodos de control de la natalidad adecuados se definen como: anticoncepción de doble barrera (es decir, preservativo + diafragma, preservativo o diafragma + gel o espuma espermicida). Para las mujeres, la menopausia se define como 24 meses sin menstruación; si está en entredicho, debe documentarse una hormona estimulante del folículo de ≥ 25 U/ml. Histerectomía, ooforectomía bilateral o ligadura de trompas bilateral deben ser documentados, según corresponda.

B. Variables de eficacia

El criterio principal de valoración era el porcentaje de cambio en la puntuación de EASI desde el nivel inicial hasta la semana 12. Los criterios secundarios de valoración medidos en este estudio incluyeron: (1) proporción de pacientes que lograron una puntuación de Evaluación global del investigador (IGA) de 0 o 1 en la semana 12; (2) proporción de pacientes que lograron ≥ 50 % de mejora general en la puntuación de EASI (también llamada EASI 50) desde el nivel inicial hasta la semana 12; (3) cambio en la puntuación de EASI desde el nivel inicial hasta la semana 12; (4) cambio y porcentaje de cambio en la puntuación de IGA, Participación del área superficial del cuerpo (BSA), área de eccema e índice de gravedad (EASI), SCORAD, NRS de prurito y escala de prurito 5-D desde el nivel inicial hasta la semana 12; (5) Incidencia de TEAE desde el nivel inicial hasta la semana 28; (6) cambio desde el nivel inicial en eosinófilos, TARC, resultados de Phadiatop™ e IgE total asociada a respuesta; (7) cambio en QoLIAD desde el nivel inicial hasta la semana 12; (8) proporción de pacientes que logran reducción de la puntuación de IGA de ≥ 2 desde el nivel inicial hasta la semana 12; (9) proporción de pacientes que logran reducción de la puntuación de IGA de ≥ 3 desde el nivel inicial hasta la semana 12; y (10) respuesta FD de los eosinófilos circulantes, TARC e IgE total.

El nivel inicial para la variable de eficacia se define como el último valor no ausente en o antes de la fecha de aleatorización. Para el paciente que no tiene valor en o antes de su fecha de aleatorización, se usará el último valor no ausente en o antes de la fecha de la primera inyección de dosis como nivel inicial.

5 Procedimientos de investigación

Se han descrito las variables de eficacia IGA, BSA, EASI, SCORAD, escala de prurito 5-D y la clasificación NRS de prurito en cualquier parte en el presente documento (véase, por ejemplo, el Ejemplo 7).

10 Se evaluaron las puntuaciones de IGA, BSA, EASI y SCORAD en cada visita clínica. Los pacientes se sometieron a la evaluación de prurito 5-D en las siguientes visitas: selección, día 1/nivel inicial (pre-dosis), y días 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169, 183 y 197 (fin de estudio) o final prematuro. Los pacientes usaron IVRS para registrar su puntuación de NRS de prurito dos veces al día hasta la última visita del estudio.

15 Índice de calidad de vida para dermatitis atópica (QoLIAD): El QoLIAD es un cuestionario validado de 25 puntos usado en la práctica clínica y ensayos clínicos para evaluar el impacto de los síntomas de enfermedad de DA y tratamiento sobre QoL. El formato es una simple respuesta sí/no a 25 puntos con un sistema de puntuación de 0 a 25; una alta puntuación es indicativa de una mala QoL. El cuestionario se dio en la selección y día 1/nivel inicial (pre-dosis), y los días 29, 57, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169, 183 y 197 (fin de estudio) o final prematuro.

20

C. Tratamiento en fase de investigación

Se suministró el medicamento de mAb1 como un polvo liofilizado en un vial de vidrio de 5 ml para administración SC. Cuando se administró SC, el medicamento de mAb1 se reconstituyó con 2,5 ml de agua estéril para inyección, dando una solución que contenía 150 mg/ml de mAb1. El nivel de dosis de mAb1 probado fue 300 mg para administración SC. Se administró mAb1 o placebo como 1 (2 ml) o 2 (1 ml) inyecciones SC en la clínica en el día 1/nivel inicial y los días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 78. Aunque se prefirió que cada dosis semanal de fármaco del estudio se administrara como una inyección de 2 ml, cada dosis semanal podría dividirse en dos inyecciones de 1 ml. Se alternaron los sitios de inyección subcutánea entre los siguientes sitios: reverso de los brazos, abdomen (excepto el ombligo o área de la cintura) y parte superior de los muslos. No se permitió la administración a las extremidades debido a la posibilidad de diferente absorción y biodisponibilidad. Si se requirió administración de inyecciones múltiples el mismo día, cada inyección se administró en un sitio de inyección diferente (por ejemplo, 1 inyección administrada en el cuadrante inferior derecho del abdomen y la otra en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen). Se alternaron los sitios de inyección subcutánea de manera que no se inyectaran los mismos sitios durante 2 semanas consecutivas.

35

Se preparó mAb1 compatible con placebo en la misma formulación que mAb1, pero sin adición de anticuerpo.

Los pacientes se monitorizaron en el sitio del estudio durante un mínimo de 2 horas después de cada dosis de fármaco del estudio.

40

Además, se requirió que los pacientes se aplicaran dosis estables de un emoliente aséptico básico sin aditivos dos veces al día durante al menos 7 días antes de la visita inicial y durante toda la participación del estudio. Los pacientes informaron cumplimiento con tratamiento de fondo durante el estudio usando IVRS o IWRS. El sistema dio pie a los pacientes a responder la siguiente pregunta sobre el uso de emoliente: "¿Usó una hidratante autorizada por el doctor del estudio sobre las áreas afectadas de su piel?"

45

D. Evaluación de seguridad

Se evaluó la seguridad durante todo el estudio monitorizando acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves.

50

Un acontecimiento adverso (AE) es cualquier manifestación médica inapropiada en un sujeto o sujeto en investigación clínica administrado con un producto farmacéutico. Un AE puede, por tanto, ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluyendo datos de laboratorio anormales), síntoma, o enfermedad temporalmente asociada al uso de un medicamento, tanto si se considera como si no relacionado con el medicamento (en fase de investigación). Los AE también incluyen: cualquier empeoramiento (es decir, cualquier cambio clínicamente significativo en la frecuencia y/o intensidad) de una afección preexistente que esté temporalmente asociada al uso del fármaco del estudio; datos de laboratorio anormales que considera el investigador que son clínicamente significativos; y cualquier manifestación médica inapropiada.

60

Un acontecimiento adverso grave (SAE) es cualquier manifestación médica inapropiada que a cualquier dosis produce la muerte; es potencialmente mortal; requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente; produce discapacidad / incapacidad persistente o significativa; es una anomalía congénita / defecto del nacimiento; o es un acontecimiento médico importante.

65

Además, se midieron variables de seguridad de laboratorio, variables de signos vitales, variables de electrocardiografía de 12 derivaciones (ECG) y variables de examen físico durante todo el estudio.

Los datos de laboratorio clínico consisten en hematología, análisis bioquímico de la sangre y análisis de orina. Se recogieron muestras de sangre para la prueba de hematología en cada visita del estudio; se recogieron muestras de sangre para las pruebas de bioquímica sérica y muestras de orina para análisis de orina para medir la salud general del paciente en la selección, día 1/ nivel inicial (pre-dosis), día 15, día 29, día 43, día 57, día 71, día 85, día 99, día 113, día 141, día 169 y día 197 (fin de estudio) o final prematuro si el sujeto es retirado del estudio.

Los parámetros de signos vitales incluyen frecuencia respiratoria (lpm), frecuencia del pulso (lpm), tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg) y temperatura corporal (°C). Se recogieron constantes vitales (pre-dosis, en los días de dosis) en la selección y día 1/nivel inicial, y los días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85, 99, 113, 141, 169 y 197 (fin de estudio) o final prematuro. Las constantes vitales se tomaron 1 y 2 horas después de la inyección tras la dosis del fármaco del estudio en los días 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 78.

Los parámetros de ECG de 12 derivaciones incluyen: HR ventricular, intervalo de PR, intervalo de QRS, intervalo de QT corregido ($QTcF = QT/[RR^{0.33}]$ y $QTcB = QT/[RR^{0.5}]$) Estado de ECG: normal, anormal no clínicamente significativo o anormal clínicamente significativo. Se realizó un ECG de 12 derivaciones estándar en la selección, día 141, y día 197 (fin de estudio) o final prematuro.

Se recogieron muestras de investigación (suero/ARN/plasma) en la selección y día 1/nivel inicial (pre-dosis), y los días 8, 15, 22, 29, 57, 85, y 197 (fin de estudio) o final prematuro, y en visitas no programadas.

Se realizó un examen físico exhaustivo y completo en la selección, día 85 y día 197 (fin de estudio) o final prematuro.

E. Análisis de datos

1. Análisis de variables de eficacia exploratoria

Se analizaron todas las variables categóricas usando la prueba exacta de Fisher con valor de p nominal y se informaron intervalos de confianza. Se analizaron todas las variables continuas por el ANálisis de la COVarianza (ANCOVA) usando estrato de IgE inicial (<150 kU/l frente a ≥ 150 kU/l en la visita de selección). A menos que se especifique de otro modo, las evaluaciones de cambios desde el nivel inicial y la construcción de intervalos de confianza para medidas continuas se basaron en un modelo de ANCOVA que incluyó el tratamiento como factor principal y el valor inicial como covariables. Se proporcionaron estimaciones puntuales e IC del 95 % de la diferencia en el cambio medio ajustado desde el nivel inicial entre dos grupos de tratamiento. Los valores ausentes serán atribuidos por el enfoque de traslación del último dato (LOCF). En el supuesto caso de que no se garanticen las suposiciones del modelo, se usará el análisis de covariables basado en el rango.

2. Análisis de datos de seguridad

El análisis de seguridad se basa en los AE informados, evaluaciones de laboratorio clínico, constantes vitales y ECG de 12 derivaciones. Umbrales para valores posiblemente clínicamente significativos (PCSV) en las variables de laboratorio, constantes vitales y ECG se definen en SAP. El intervalo de tiempo para detectar cualquier acontecimiento o anomalía es entre la infusión de la medición del estudio y el fin de estudio. Los datos recogidos fuera de este intervalo se excluyen del cálculo de estadística descriptiva y la identificación de anomalías para evaluaciones de laboratorio, constantes vitales y ECG.

F. Seguridad: Resultados

mAb1 fue generalmente bien tolerado con un perfil de seguridad favorable. El perfil de acontecimientos adversos (AE) general fue característico de una población sana. No se informaron muertes. Hubo 8 pacientes con SAE, de los que 1 era en el grupo de mAb1 (fractura de huesos facial) y 7 fueron en el grupo de placebo (angina de pecho, celulitis, eccema herpético, infección bacteriana de la piel, insuficiencia renal, crisis asmática, trastorno pulmonar y dermatitis atópica). Hubo 8 pacientes con TEAE que produjeron la interrupción del fármaco del estudio, de los que 1 fue en el grupo de mAb1 y 7 en el grupo de placebo. Hubo 87 pacientes con al menos un TEAE ($n=43$ [78,2 %] en mAb1 frente a 44 [81,5 %] en el grupo de placebo). Los TEAE más frecuentes fueron infecciones de nasofaringitis en sujetos administrados con mAb1 ($n=22$ [40 %] frente a 10 [18,5 %] para placebo). Otros TEAE en el grupo de tratamiento incluyeron infecciones oculares, trastornos del sistema nervioso y trastornos generales y afecciones del sitio de administración. No se informaron otros resultados de pruebas de laboratorio clínicamente significativos (análisis bioquímico de la sangre, hematología o análisis de orina) durante el estudio. No se observaron tendencias en la media/mediana del nivel inicial en ningún parámetro de laboratorio. No hubo tendencias significativas en la media o mediana de cambios desde el nivel inicial en la temperatura o pulso durante todo el estudio. No se observaron anomalías clínicamente significativas en los resultados del examen físico, ECG o constantes vitales.

La administración subcutánea de mAb1 a pacientes adultos con DA de moderada a grave fue generalmente segura y bien tolerada.

G. Eficacia: Resultados

Los resultados de eficacia inicial y exploratoria obtenidos del estudio se resumen en las Figuras 23 - 33 y las Tablas 27 - 35. Como se observa anteriormente, los pacientes se trataron con 300 mg de mAb1 subcutáneo una vez a la semana durante 12 semanas, o con placebo.

Tabla 27: Resumen de características iniciales - todos los valores representados como media (DE)

	Placebo	mAb1 300 mg	Todos los sujetos combinados
N.º de pacientes	54	55	109
Edad (años) Media (DE)	39,4 (12,29)	33,7 (10,41)	36,5 (11,69)
Etnia n (%)			
Hispano o latino	1 (1,9 %)	3 (5,5 %)	4 (3,7 %)
No hispano o latino	53 (98,1 %)	52 (94,5 %)	105 (96,3 %)
Sexo n (%)			
Masculino	27 (50,0 %)	31 (56,4 %)	58 (53,2 %)
Femenino	27 (50,0 %)	24 (43,6 %)	51 (46,8 %)
Altura (cm) Media (DE)	171,2 (9,89)	173,4 (9,88)	172,3 (9,90)
Peso (kg) Media (DE)	72,41 (17,539)	78,13 (17,416)	75,30 (17,632)
IMC (kg/m ²) Media (DE)	24,51 (4,639)	25,89 (4,837)	25,20 (4,768)
Edad de diagnóstico de la dermatitis atópica crónica	14,4 (18,35)	6,6 (10,53)	10,5 (15,37)
BSA	50,8 (24,14)	46,8 (24,55)	48,8 (24,32)
Puntuación de EASI	30,8 (13,63)	28,4 (13,57)	29,6 (13,59)
Puntuación de IGA	4,0 (0,69)	3,9 (0,67)	3,9 (0,68)
Puntuación de NRS	5,8 (1,93)	6,1 (1,34)	5,9 (1,66)
Puntuación de SCORAD	69,1 (13,38)	66,7 (13,82)	67,9 (13,59)
Escala 5-D de prurito	18,7 (3,50)	18,4 (3,04)	18,5 (3,26)

Tabla 28: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de EASI desde el nivel inicial hasta la semana 12 y cada visita durante el periodo de seguimiento - todos los valores representados como media (DE)

	Placebo	300 mg de mAb1
N.º de pacientes	54	55
Nivel inicial Puntuación de EASI	30,8 (13,63)	28,4 (13,57)
Día 85 Puntuación de EASI	24,4 (19,01)	8,5 (12,15)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 85	-23,3 (49,26)	-74,0 (26,94)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-6,4 (14,85)	-19,9 (11,52)
Día 99 Puntuación de EASI	24,2 (19,15)	8,4 (11,86)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 99	-23,2 (49,42)	-73,5 (27,21)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 99	-6,6 (15,20)	-20,0 (12,24)
Día 113 Puntuación de EASI	24,1 (18,80)	9,1 (12,13)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 113	-23,4 (47,75)	-71,4 (27,03)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 113	-6,7 (14,96)	-19,4 (11,42)
Día 127 Puntuación de EASI	24,5 (18,91)	9,2 (12,41)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 127	-22,1 (47,11)	-71,2 (27,39)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 127	-6,3 (14,98)	-19,2 (11,15)
Día 141 Puntuación de EASI	23,8 (18,47)	9,4 (12,18)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 141	-23,9 (47,01)	-70,8 (26,91)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 141	-7,0 (14,77)	-19,0 (10,86)
Día 155 Puntuación de EASI	24,0 (18,27)	9,9 (12,40)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 155	-23,0 (46,22)	-68,8 (27,35)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 155	-6,7 (14,49)	-18,5 (10,74)
Día 169 Puntuación de EASI	23,5 (18,22)	11,0 (12,76)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 169	-24,2 (46,66)	-64,4 (29,19)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 169	-7,3 (14,93)	-17,5 (10,82)
Día 183 Puntuación de EASI	23,5 (18,57)	10,8 (13,00)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 183	-24,6 (47,35)	-65,0 (29,21)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 183	-7,3 (15,12)	-17,6 (10,93)
Día 197 Puntuación de EASI	23,4 (18,59)	11,0 (13,13)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 197	-25,0 (48,57)	-64,0 (30,80)

	Placebo	300 mg de mAb1
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 197	-7,4 (15,23)	-17,4 (11,88)

Tabla 29: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de IGA desde el nivel inicial hasta la semana 12 y cada visita durante el periodo de seguimiento - todos los valores representados como media (DE)

	Placebo	300 mg de mAb1
N.º de pacientes	54	55
Nivel inicial Puntuación de IGA	4,0 (0,69)	3,9 (0,67)
Día 85 Puntuación de IGA	3,4 (1,19)	2,0 (1,15)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 85	-14,7 (27,37)	-49,5 (25,94)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-0,6 (1,07)	-1,9 (0,98)
Día 99 Puntuación de IGA	3,4 (1,16)	2,1 (1,17)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 99	-14,0 (27,03)	-45,8 (26,98)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 99	-0,6 (1,06)	-1,7 (1,06)
Día 113 Puntuación de IGA	3,3 (1,20)	2,2 (1,08)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 113	-15,9 (27,82)	-43,1 (25,53)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 113	-0,6 (1,12)	-1,7 (1,06)
Día 127 Puntuación de IGA	3,4 (1,16)	2,2 (1,16)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 127	-14,5 (26,66)	-44,1 (27,06)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 127	-0,6 (1,07)	-1,7 (1,07)
Día 141 Puntuación de IGA	3,4 (1,15)	2,2 (1,12)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 141	-15,0 (26,52)	-42,8 (26,01)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 141	-0,6 (1,05)	-1,6 (1,01)
Día 155 Puntuación de IGA	3,4 (1,14)	2,3 (1,08)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 155	-14,2 (25,89)	-41,5 (25,20)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 155	-0,6 (1,02)	-1,6 (1,01)
Día 169 Puntuación de IGA	3,3 (1,17)	2,5 (1,07)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 169	-15,9 (26,96)	-36,0 (25,87)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 169	-0,6 (1,08)	-1,4 (1,03)
Día 183 Puntuación de IGA	3,3 (1,18)	2,4 (1,10)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 183	-16,3 (27,33)	-37,2 (26,93)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 183	-0,7 (1,10)	-1,5 (1,09)
Día 197 Puntuación de IGA	3,3 (1,29)	2,3 (1,09)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 197	-16,5 (30,18)	-39,0 (27,42)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 197	-0,7 (1,20)	-1,5 (1,10)

Tabla 30: Resumen de cambio absoluto en la puntuación de BSA desde el nivel inicial hasta la semana 12 y cada visita durante el periodo de seguimiento - todos los valores representados como media (DE)

	Placebo	300 mg de mAb1
N.º de pacientes	54	55
Nivel inicial Puntuación de BSA	50,8 (24,13)	46,8 (24,55)
Día 85 Puntuación de BSA	41,8 (30,44)	19,4 (23,43)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-9,0 (21,07)	-27,4 (22,81)
Día 99 Puntuación de BSA	41,7 (30,85)	19,9 (22,85)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 99	-9,2 (21,85)	-26,9 (22,74)
Día 113 Puntuación de BSA	41,3 (30,52)	20,8 (23,16)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 113	-9,5 (21,34)	-26,0 (21,90)
Día 127 Puntuación de BSA	42,1 (30,41)	21,4 (23,48)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 127	-8,7 (20,72)	-25,4 (21,29)
Día 141 Puntuación de BSA	41,5 (29,85)	21,3 (22,88)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 141	-9,4 (20,57)	-25,5 (21,50)
Día 155 Puntuación de BSA	41,5 (29,61)	22,1 (23,05)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 155	-9,3 (20,26)	-24,6 (21,55)
Día 169 Puntuación de BSA	41,2 (29,28)	24,6 (24,15)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 169	-9,6 (20,35)	-22,2 (21,50)
Día 183 Puntuación de BSA	41,0 (30,28)	24,1 (24,15)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 183	-9,9 (21,35)	-22,7 (22,86)
Día 197 Puntuación de BSA	40,5 (29,95)	24,9 (25,70)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 197	-10,4 (21,40)	-21,9 (24,11)

Tabla 31: Resumen de cambio absoluto en la puntuación de SCORAD desde el nivel inicial hasta la semana 12 y cada visita durante el periodo de seguimiento - todos los valores representados como media (DE)

	Placebo	300 mg de mAb1
N.º de pacientes	54	55
Nivel inicial Puntuación de SCORAD	69,1 (13,38)	66,7 (13,82)
Día 85 Puntuación de SCORAD	59,3 (23,44)	31,7 (22,08)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-9,8 (20,53)	-35,0 (19,43)
Día 99 Puntuación de SCORAD	58,8 (23,35)	32,5 (20,99)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 99	-10,3 (21,33)	-34,3 (18,94)
Día 113 Puntuación de SCORAD	59,1 (22,30)	34,0 (20,51)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 113	-10,0 (20,89)	-32,7 (18,48)
Día 127 Puntuación de SCORAD	59,9 (22,36)	34,0 (21,25)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 127	09,2 (20,59)	-32,7 (18,23)
Día 141 Puntuación de SCORAD	59,0 (21,85)	33,9 (20,51)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 141	-10,1 (20,12)	-32,8 (17,97)
Día 155 Puntuación de SCORAD	59,0 (22,50)	35,1 (20,16)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 155	-10,0 (20,17)	-31,6 (17,99)
Día 169 Puntuación de SCORAD	58,5 (22,33)	37,1 (20,82)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 169	-10,6 (20,90)	-29,6 (19,15)
Día 183 Puntuación de SCORAD	58,7 (22,47)	37,5 (20,89)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 183	-10,4 (20,86)	-29,2 (19,50)
Día 197 Puntuación de SCORAD	57,8 (23,82)	38,8 (22,04)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 197	-11,3 (22,05)	-27,9 (21,70)

Tabla 32: Resumen de cambio absoluto en la escala de prurito 5-D desde el nivel inicial hasta la semana 12 y cada semana durante el periodo de seguimiento - todos los valores representados como media (DE)

	Placebo	300 mg de mAb1
N.º de pacientes	54	55
Nivel inicial Puntuación de prurito 5-D	18,7 (3,50)	18,4 (3,04)
Día 85 Puntuación de prurito 5-D	16,9 (5,33)	11,0 (4,22)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-1,9 (4,28)	-7,4 (4,33)
Día 99 Puntuación de prurito 5-D	16,7 (5,28)	11,3 (3,96)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 99	-2,0 (4,63)	-7,0 (4,41)
Día 113 Puntuación de prurito 5-D	16,5 (5,57)	11,7 (4,05)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 113	-2,2 (4,91)	-6,7 (4,21)
Día 127 Puntuación de prurito 5-D	16,7 (5,44)	11,5 (4,07)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 127	-2,0 (4,72)	-6,9 (4,24)
Día 141 Puntuación de prurito 5-D	16,4 (5,67)	11,8 (4,19)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 141	-2,3 (5,12)	-6,6 (4,56)
Día 155 Puntuación de prurito 5-D	16,6 (5,53)	12,0 (4,21)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 155	-2,1 (4,90)	-6,4 (4,49)
Día 169 Puntuación de prurito 5-D	16,8 (5,35)	12,7 (4,20)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 169	-1,9 (4,78)	-5,7 (4,58)
Día 183 Puntuación de prurito 5-D	16,6 (5,59)	12,8 (4,56)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 183	-2,1 (5,02)	-5,6 (4,90)
Día 197 Puntuación de prurito 5-D	16,6 (5,50)	13,1 (4,85)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 197	-2,1 (5,12)	-5,3 (5,06)

Tabla 33: Resumen de cambio absoluto en la puntuación de NRS promedio desde el nivel inicial hasta la semana 12 y cada semana durante el periodo de seguimiento - todos los valores representados como media (DE)

	Placebo	300 mg de mAb1
N.º de pacientes	54	55
Nivel inicial Puntuación de NRS	5,8 (1,93)	6,1 (1,34)
Día 85 Puntuación de NRS	4,9 (2,53)	2,6 (1,67)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 85	-0,9 (2,07)	-3,5 (2,00)
Día 92 Puntuación de NRS	4,8 (2,57)	2,8 (1,68)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 92	-1,0 (2,07)	-3,4 (2,12)
Día 99 Puntuación de NRS	4,7 (2,54)	2,7 (1,72)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 99	-1,0 (2,06)	-3,4 (2,17)
Día 106 Puntuación de NRS	4,8 (2,59)	2,7 (1,63)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 106	-1,0 (2,15)	-3,4 (2,08)
Día 113 Puntuación de NRS	4,9 (2,69)	2,7 (1,63)

	Placebo	300 mg de mAb1
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 113	-0,9 (2,21)	-3,4 (2,00)
Día 120 Puntuación de NRS	4,8 (2,61)	2,7 (1,68)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 120	-1,0 (2,18)	-3,4 (2,07)
Día 127 Puntuación de NRS	4,8 (2,68)	2,8 (1,79)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 127	-1,0 (2,24)	-3,3 (2,20)
Día 134 Puntuación de NRS	4,7 (2,75)	2,8 (1,78)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 134	-1,1 (2,24)	-3,3 (2,18)
Día 141 Puntuación de NRS	4,7 (2,73)	2,9 (1,89)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 141	-1,1 (2,26)	-3,2 (2,28)
Día 148 Puntuación de NRS	4,7 (2,75)	2,9 (1,89)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 148	-1,1 (2,28)	-3,2 (2,28)
Día 155 Puntuación de NRS	4,7 (2,75)	2,9 (1,86)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 155	-1,1 (2,30)	-3,2 (2,19)
Día 162 Puntuación de NRS	4,7 (2,75)	3,0 (1,93)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 162	-1,1 (2,29)	-3,1 (2,28)
Día 169 Puntuación de NRS	4,7 (2,75)	3,2 (1,99)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 169	-1,1 (2,28)	-3,0 (2,43)
Día 176 Puntuación de NRS	4,7 (2,74)	3,2 (2,01)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 176	-1,1 (2,27)	-3,0 (2,49)
Día 183 Puntuación de NRS	4,7 (2,75)	3,1 (1,97)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 183	-1,1 (2,28)	-3,0 (2,41)
Día 190 Puntuación de NRS	4,7 (2,78)	3,1 (1,91)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 190	-1,1 (2,31)	-3,1 (2,25)
Día 197 Puntuación de NRS	4,7 (2,75)	3,1 (1,95)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 197	-1,1 (2,28)	-3,0 (2,28)

Tabla 34: Resumen de sujetos que alcanzan una puntuación de IGA de 0 o 1 en la semana 12 y cada visita durante el periodo de seguimiento

Número y proporción de sujetos que alcanzan una puntuación de IGA de 0 o 1	Placebo (N=54)	300 mg de mAb1 (N=55)
Semana 12, Día 85	4 (7,4 %)	22 (40,0 %)
Semana 14, Día 99	4 (7,4 %)	22 (40,0 %)
Semana 16, Día 113	5 (9,3 %)	18 (32,7 %)
Semana 18, Día 127	3 (5,6 %)	20 (36,4 %)
Semana 20, Día 141	4 (7,4 %)	17 (30,9 %)
Semana 22, Día 155	3 (5,6 %)	17 (30,9 %)
Semana 24, Día 169	3 (5,6 %)	13 (23,6 %)
Semana 26, Día 183	3 (5,6 %)	15 (27,3 %)
Semana 28, Día 197	6 (11,1 %)	16 (29,1 %)

Tabla 35: Resumen de sujetos que alcanzan una EASI 50 en la semana 12 y cada visita durante el periodo de seguimiento

Número y proporción de sujetos que alcanzan una disminución del porcentaje de puntuación de EASI del 50 %	Placebo (N=54)	300 mg de mAb1 (N=55)
Semana 12, Día 85	19 (35,2 %)	47 (85,5 %)
Semana 14, Día 99	19 (35,2 %)	46 (83,6 %)
Semana 16, Día 113	18 (33,3 %)	46 (83,6 %)
Semana 18, Día 127	18 (33,3 %)	45 (81,8 %)
Semana 20, Día 141	18 (33,3 %)	46 (83,6 %)
Semana 22, Día 155	16 (29,6 %)	43 (78,2 %)
Semana 24, Día 169	18 (33,3 %)	40 (72,7 %)
Semana 26, Día 183	19 (35,2 %)	41 (74,5 %)
Semana 28, Día 197	23 (42,6 %)	40 (72,7 %)

H. Conclusiones

La administración subcutánea de un anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) a pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave fue generalmente segura y bien tolerada después de 12 dosis semanales de 300 mg. La administración de mAb1 a 300 mg produjo mejora significativa en IGA, EASI, BSA, SCORAD y NRS de prurito hasta el día 85 en tanto el porcentaje de cambio medio como absoluto y, en comparación con el nivel inicial (véanse las Tablas 27 - 33). La proporción de pacientes que alcanzan una puntuación de IGA de 0 o 1 el día 85 para el grupo de

300 mg fue del 40,0 %, mientras que el mismo número para placebo fue del 7,4 % (Tabla 34). El día 85, la proporción de pacientes que alcanzó una disminución del porcentaje de puntuación de EASI del 50 % ("EASI-50") fue del 85,5 % para el grupo de 300 mg, mientras que EASI-50 para pacientes tratados con placebo el día 85 fue del 35,2 % (Tabla 35). El porcentaje de cambio en la puntuación de EASI desde el nivel inicial hasta la semana 12 de mAb1 fue estadísticamente significativo del grupo de placebo (-74,0 % frente al -23,0 %, valor de $p < 0,0001$). El grupo de tratamiento fue estadísticamente significativamente diferente del grupo de placebo en todos los criterios secundarios de valoración. Lo siguiente fueron los valores de p para: respondedor de IGA (0 o 1) ($< 0,0001$), respondedor de EASI ($< 0,0001$), cambio absoluto de EASI desde el nivel inicial ($< 0,0001$), cambio absoluto de IGA desde el nivel inicial ($< 0,0001$), porcentaje de cambio de IGA desde el nivel inicial ($< 0,0001$), cambio absoluto en BSA ($< 0,0001$), cambio absoluto en SCORAD ($< 0,0001$), cambio absoluto en NRS de prurito ($< 0,0001$) y cambio absoluto en la escala de prurito 5-D desde el nivel inicial hasta la semana 12 ($< 0,0001$) respectivamente.

Ejemplo 11: Ensayo clínico para evaluar la seguridad de mAb1 administrado simultáneamente con corticosteroides tópicos a pacientes con DA de moderada a grave

A. Diseño del estudio

Este estudio fue un estudio aleatorizado, con doble ocultación, de grupos paralelos, controlado por placebo, para evaluar la seguridad y explorar la eficacia de dosis subcutáneas repetidas de mAb1 administrado simultáneamente con corticosteroides tópicos (TCS) para tratar DA en pacientes con DA de moderada a grave. Los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir 300 mg de mAb1 o placebo una vez a la semana durante 4 semanas consecutivas mediante inyecciones subcutáneas (en los días 1, 8, 15 y 22). Todos los pacientes recibieron tratamiento diario de etiqueta abierta simultáneo durante hasta 28 días con un potente producto de TCS (50-100 veces tan potente como la hidrocortisona), tal como aceponato de metilprednisolona 0,1 %, furoato de mometasona 0,1 %, o valerato de betametasona 0,1 %. Se usaron otras medicaciones tópicas, tales como un TCS de potencia más baja o inhibidores tópicos de calcineurina (TCI), para tratar lesiones de DA localizadas en la cara, áreas flexural y genital.

Empezando con la visita de selección, los pacientes empezaron a aplicarse un emoliente aséptico básico sin aditivos dos veces al día durante al menos 7 días antes de la visita inicial y continuaron su uso durante todo el estudio (una vez al día los días de tratamiento en áreas de aplicación de TCS). Se permitieron medidas de control ambiental y modalidades de tratamiento no farmacológicas tales como evitación de alérgenos y baños con blanqueador a criterio del investigador.

La selección ocurrió entre el día -21 y -1. Los pacientes recibieron su primera inyección de fármaco (300 mg de mAb1, o placebo) en el día 1 y volvieron a la clínica para inyecciones de fármaco adicionales en los días 8, 15 y 22 (+/- 1 día) para un total de 4 dosis semanales. Empezando en el día 1, los pacientes se aplicaron la(s) medicación (medicaciones) tópica(s) descrita(s) anteriormente una vez al día por la noche, y continuaron las aplicaciones a todas las áreas afectadas por DA (es decir, áreas con lesiones activadas de DA) hasta que se logró el control durante hasta 28 días. Después de lograrse el control, la aplicación de TCS a áreas propensas a DA sin lesiones activas (es decir, áreas de las que se han eliminado las lesiones) se limitó a 2 días cada semana hasta el día de estudio 28. Después del día 28, el tratamiento tópico de cualquier lesión de DA residual continuó según se necesitara. Durante todo el estudio, los pacientes continuaron aplicándose un emoliente aséptico básico sin aditivos, dos veces al día (una vez al día en los días de tratamiento tópico en áreas tratadas con medicación tópica). Los pacientes volvieron para visitas clínicas en los días 29, 36, 50, 64 y 78 (fin de estudio).

Los criterios de inclusión para el estudio fueron: (1) pacientes masculinos/femeninos de edad 18 años o mayor; (2) DA crónica como se diagnostica por los criterios revisados por Eichenfield de Hannifin y Rajka, que había estado presente durante al menos 2 años antes de la selección; (3) actividad de DA como se evalúa por puntuación de IGA ≥ 3 y SCORAD > 20 en las visitas de selección e iniciales, con una o más lesiones activas de DA para las que se indica tratamiento con TCS potente; (4) al menos 10 % de BSA afectada por DA en las visitas de selección e iniciales; (5) los pacientes deben aplicarse un emoliente aséptico básico sin aditivos dos veces al día durante al menos 7 días antes de la visita inicial; (6) disposición y capaces de cumplir las visitas clínicas y procedimientos relacionados con el estudio; y (7) capaces de leer y entender, y disposición a firmar la hoja de consentimiento.

Los criterios de exclusión para el estudio fueron: (1) Tratamiento anterior con mAb1; (2) hipersensibilidad a corticosteroides o a cualquier otro componente contenido en el producto de TCS usado durante el estudio; (3) lesiones de DA localizadas predominantemente (≥ 50 % del área de lesiones acumulada) sobre la cara, áreas flexural y genital; (4) presencia de comorbilidades de la piel que puedan interferir con las evaluaciones del estudio; (5) los siguientes tratamientos en el plazo de 4 semanas antes de la visita inicial o cualquier afección que pueda requerir tal(es) tratamiento(s) durante el estudio: corticosteroides sistémicos, inmunosupresores o fármacos inmunomoduladores, por ejemplo, ciclosporina, micofenolato-mofetilo, IFN-gamma, azatioprina o metotrexato; (6) tratamiento con productos biológicos del siguiente modo: (a) cualquier agente citorredutor, que incluye, pero no se limita a, rituximab; en el plazo de 6 meses antes de la visita inicial, o hasta que la cifra de linfocitos y linfocitos CD19+ vuelva a la normal, cualquiera que sea más largo, (b) infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, abatacept, etanercept, anakinra; en el plazo de 8 semanas antes de la visita inicial, y (c) otros productos biológicos: en el plazo de 5 semividas (si se conoce) u 8 semanas, cualquiera que sea más largo; (7) cualquier

fototerapia para enfermedad de la piel (tal como UVB de banda estrecha, UVB, UVA1, psolareno + UVA en el plazo de 4 semanas antes del nivel inicial; (8) uso regular (superior a 2 visitas por semana) de una cabina/sala de bronceado en el plazo de 4 semanas antes de la visita inicial; (9) tratamiento con una vacuna atenuada viva en el plazo de 12 semanas antes de la visita inicial; (10) tratamiento con un fármaco en fase de investigación en el plazo de 8 semanas o en el plazo de 5 semividas, cualquiera que sea más largo, antes de la visita inicial; (11) infección crónica o aguda que requiere tratamiento con antibióticos orales o IV, antivirales, antiparasitarios, antiprotozoicos o antifúngicos en el plazo de 4 semanas antes del cribado, o infecciones superficiales de la piel en el plazo de 1 semana antes de la visita de selección; (12) antecedentes de infecciones oportunistas invasivas tales como histoplasmosis, listeriosis, coccidioidomicosis, candidiasis, *Pneumocystis jiroveci*, aspergilosis, a pesar de la resolución, virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva; (13) antecedentes conocidos de infección por VIH; (14) antígeno de superficie de hepatitis B positivo o indeterminado, anticuerpo de núcleo de la hepatitis B, o anticuerpo contra la hepatitis C en la visita de selección; (15) presencia de cualquiera de las siguientes anomalías de laboratorio en la visita de selección: creatina fosfocinasa > 2x límite superior de la normalidad (LSN); aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) > 2x LSN; número de neutrófilos < $1,75 \times 10^3/\mu\text{l}$; número de plaquetas < $100 \times 10^3/\mu\text{l}$; (16) aparición de una nueva rutina de ejercicio o cambio importante a una rutina de ejercicio previa en el plazo de 2 semanas antes de la aleatorización, o indisposición para mantener (sin aumentar) el actual nivel de actividad física durante toda la duración de la participación en el estudio; (17) antecedentes de una reacción de hipersensibilidad a doxiciclina u otras tetraciclinas; (18) antecedentes de una infección endoparasitaria clínica en el plazo de 12 meses desde la visita inicial, distinta de tricomoniasis vaginal tratada; (19) antecedentes de tumor maligno en el plazo de 5 años antes de la visita inicial, excepto carcinoma del cuello uterino *in situ* completamente tratado, carcinoma de células escamosas o basales no metastásico completamente extirpado de la piel; (20) antecedentes de trastornos linfoproliferativos no malignos; (21) mujeres embarazadas o lactantes; (22) hombres o mujeres en potencial de procrear que son reticentes a poner en práctica medidas anticonceptivas; (23) antecedentes de abuso de alcohol o drogas en el plazo de 2 años desde la visita de selección; (24) viaje reciente (en el plazo de 12 meses desde la aleatorización) a áreas endémicas para infecciones parasitarias, tales como países en desarrollo en África o las regiones tropicales/subtropicales de Asia; (25) antecedentes anteriores o actuales de enfermedad(es) simultánea(s) significativa(s) que afectarían adversamente en la participación del paciente en el estudio, por ejemplo, insuficiencia cardíaca en fase III o IV, enfermedad renal grave, neurológica, endocrinológica, GI, hepato-biliar, metabólica, pulmonar o linfática; y (26) cualquier otra afección que pueda presentar un riesgo inadmisibles para el paciente del estudio, o pueda hacer la participación del paciente no fiable, o pueda interferir con evaluaciones del estudio.

El criterio principal de valoración del estudio fue la incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos. Los criterios secundarios de valoración fueron de naturaleza exploratoria e incluyeron: (1) índice EASI50 - respuesta variable binaria de si o no $\geq 50\%$ de la reducción en EASI se logra desde el nivel inicial hasta el día 29, y otros momentos de tiempo de observación post-nivel inicial; (2) alcanzar puntuaciones de IGA de ≤ 1 (normal o casi normal) el día 29, y en otros momentos de tiempo de observación post-nivel inicial; (3) tiempo hasta IGA ≤ 1 y hasta EASI50; (4) cambios en puntuaciones de IGA, EASI y SCORAD desde el nivel inicial hasta el día 29, y en otros momentos de tiempo de observación post-nivel inicial; y (5) proporción de pacientes con IGA ≤ 1 en la semana 4 que siguen sin recaída hasta el fin del periodo de observación.

B. Variables de eficacia

Se han descrito variables de eficacia IGA, BSA, EASI, SCORAD y clasificación de NRS de prurito en cualquier parte en el presente documento (véase, por ejemplo, el Ejemplo 7). Se evaluaron puntuaciones de IGA, BSA, EASI, NRS de prurito y SCORAD en cada visita clínica.

C. Procedimientos y evaluaciones

Se evaluó la seguridad evaluando la incidencia de acontecimientos adversos (descrita en cualquier parte en el presente documento) (AE) desde el día 1 hasta el día 78, y por antecedentes personales detallados, examen físico exhaustivo, constantes vitales, electrocardiogramas (ECG) y pruebas de laboratorio clínico. Se revisaron los datos de seguridad cegados continuamente. Se recogieron medicaciones y procedimientos simultáneos de la selección hasta el día 78 (fin de estudio) o final prematuro, si es aplicable. Se realizaron evaluaciones de seguridad, laboratorio y eficacia en cada visita de la clínica. Se recogieron muestras de sangre para la determinación de concentraciones mínimas sistémicas de mAb1 funcional en cada visita del estudio antes de empezar el tratamiento en el nivel inicial (día 1). Se recogieron muestras de sangre para el análisis de niveles de anticuerpo anti-mAb1 en momentos de tiempo predeterminados. También se recogieron muestras de investigación y muestras para el análisis exploratorio de biomarcadores. Se evaluó la eficacia de mAb1 por EASI, IGA, SCORAD, la escala de clasificación numérica de prurito (NRS) y % de área superficial del cuerpo (BSA) de participación de DA. Se recogieron muestras de sangre para análisis farmacocinéticos (FC), y análisis de niveles de anticuerpos anti-mAb1 en momentos de tiempo predeterminados. También se recogieron muestras de investigación y muestras para el análisis exploratorio de biomarcadores.

D. Métodos estadísticos

Como todos los análisis estadísticos descritos en esta sección fueron de naturaleza exploratoria, no hubo ajuste de multiplicidad para el error de tipo I. Cada prueba fue al 5 % de nivel de significancia. Todas las variables categóricas (respondedores de EASI-50 y IGA en cada visita post-inicial, respondedores de IGA el día 29 sin posterior recaída) se analizaron usando la prueba exacta de Fisher con valor de p nominal calculado a partir de la comparación entre los grupos de mAb1 y de placebo. Se presentaron estimaciones puntuales e intervalos de confianza de proporciones. Se proporcionaron los gráficos de las proporciones con el tiempo. Todas las variables continuas (cambio o porcentaje de cambio en IGA, EASI y SCORAD, NRS desde el nivel inicial hasta cada visita post-inicial) se analizaron por el ANálisis de COVarianza (ANCOVA). A menos que se especifique de otro modo, las evaluaciones de cambios desde el nivel inicial y la construcción de intervalos de confianza para medidas continuas se basaron en un modelo de ANCOVA que incluyó el tratamiento como factor principal y el valor inicial como covariables. Se proporcionó la estimación puntual e IC del 95 % de la diferencia en el cambio medio ajustado desde el nivel inicial entre dos grupos de tratamiento. Se proporcionará el valor de p nominal de la comparación entre los grupos de mAb1 y de placebo. En el supuesto caso de que no se garantizaran las suposiciones del modelo, se usó el análisis de covariables basado en el rango. Se proporcionaron los gráficos del cambio medio desde el nivel inicial con el tiempo. Se analizaron variables de tiempo con respecto a acontecimiento (tiempo hasta EASI50 y tiempo hasta la respuesta de IGA) con una prueba del orden logarítmico para comparar mAb1 con el grupo de placebo. Se proporcionaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier a través de dos grupos de tratamiento. Se implementaron los siguientes enfoques de análisis para este estudio: (a) LOCF censurado: Se establecieron los datos de eficacia a ausentes después de usar medicación prohibida o después de que el paciente fuera retirado del estudio. Entonces todos los valores ausentes fueron atribuidos por LOCF simple. (b) Enfoque de caso observado simple (OC): Solo se analizaron casos observados.

E. Seguridad

En general, mAb1 fue seguro y bien tolerado en este estudio. No se informaron muertes. Se registró un único acontecimiento adverso grave (SAE) para un paciente en el grupo de placebo, que experimentó pérdida de conocimiento, y que como resultado se retiró del estudio. Ningún otro paciente experimentó acontecimientos adversos que condujeran a la retirada del tratamiento. Un total de 19 de los 31 pacientes enrolados en el estudio informaron de al menos un acontecimiento adverso emergente del tratamiento (TEAE) - 7 pacientes (70 %) en el grupo de placebo y 12 pacientes (57 %) en el grupo de mAb1. Por clasificación de sistemas y órganos (SOC), el TEAE más frecuente informado para el grupo de tratamiento de mAb1 fueron infecciones e infestaciones, 12 pacientes (57 %) frente a 3 pacientes (30 %) para placebo. La infección más frecuente fue nasofaringitis - 5 pacientes (24 %) en el grupo de mAb1 frente a 2 pacientes (20 %) para placebo. No hubo infecciones graves u oportunistas. Otros TEAE informados en más de un único paciente incluyeron síntomas no específicos tales como cefalea - 3 pacientes (14 %) en el grupo de mAb1 frente a 1 paciente (10 %) en el grupo de placebo, somnolencia - 2 pacientes (9,5 %) en el grupo de mAb1 frente a 0 % en el grupo de placebo, dolor orofaríngeo - 3 pacientes (14 %) en el grupo de mAb1 frente a 1 paciente (10 %) en el grupo de placebo, y tos - 2 pacientes (9,5 %) en el grupo de mAb1 frente a 0 % en el grupo de placebo. La mayoría de los AE fueron de leves a moderados y generalmente se resolvieron en el plazo de 2 semanas. Se informó un único AE grave en el grupo de mAb1: bronquitis bacteriana, con aparición en el día 63 (última dosis de fármaco del estudio en el día 22), que se consideró no relacionado con el tratamiento del estudio. No hubo acontecimientos adversos en el grupo de mAb1, que sugieran interacciones fármaco-fármaco (mAb1 - TCS) inadecuadas al nivel de piel. El análisis de posibles valores clínicamente significativos (PCSV) en el tratamiento para las pruebas de laboratorio de seguridad, constantes vitales y ECC mostraron que la tasa de PCSV fue generalmente equilibrada entre los dos grupos de estudio, sin distribución sistemática o tendencias distintas, sugiriendo que la manifestación de PCSV fue casual y no relacionada con el tratamiento del estudio.

F. Resultados

En este estudio, se administró mAb1 simultáneamente con TCS a pacientes con DA de moderada a grave. De acuerdo con el actual tratamiento de referencia en DA, se requirió una pauta de TCS controlada durante las primeras 4 semanas (es decir, simultáneamente con el tratamiento del estudio), como se describe en cualquier parte en el presente documento. La Tabla 36 enumera las medicaciones de TCS usadas por los pacientes que participan en el estudio. Los pacientes debían aplicar TCS a todas las lesiones activadas, una vez al día, cada día, hasta la eliminación de la lesión, seguido de aplicaciones a áreas propensas a lesión (de las que habían eliminado las lesiones) una vez al día, dos días por semana. Se requirió aplicar un TCS potente (clase III) a al menos el 50 % de las lesiones. Para lesiones localizadas en la cara, piel, pliegues o áreas genitales (donde los TCS potentes no son normalmente indicados), se permitieron TCS de potencia más baja (clase I o II). La cantidad de TCS usada cada semana se midió pesando los recipientes de TCS en el momento en el que se dispensaron a los pacientes y tras su regreso a la clínica en la siguiente visita del estudio. Las Tablas 37 y 38 resumen el uso de TCS desde el día 1 hasta el día 29.

Tabla 36: Medicaciones de TCS

	Placebo (N=10)	300 mg de mAb1 (N=21)	Todos los pacientes (N=31)
Sujetos con al menos una med de TCS	10 (100 %)	21 (100 %)	31 (100 %)
Corticosteroides, preparaciones dermatológicas	10 (100 %)	21 (100 %)	31 (100 %)
Corticosteroides, potentes (Grupo III)	10 (100 %)	21 (100 %)	31 (100 %)
Mometasona (furoato)	6 (60 %)	10 (47,6 %)	16 (51,6 %)
Metilprednisolona (aceponato)	6 (60 %)	8 (38,1 %)	14 (45,2 %)
Propionato de fluticasona	0	4 (19,0 %)	4 (12,9 %)
Corticosteroides, moderadamente potentes (Grupo II)	0	2 (9,5 %)	2 (6,5 %)
Butirato de hidrocortisona	0	2 (9,5 %)	2 (6,5 %)
Corticosteroides, débiles (Grupo I)	2 (20,0 %)	1 (4,8 %)	3 (9,7 %)
Hidrocortisona	2 (20,0 %)	1 (4,8 %)	3 (9,7 %)

Tabla 37: TCS usados desde el Día 1 hasta el Día 29 – todos los valores en media (DE)

	Placebo (N=10)	300 mg de mAb1 (N=21)	Todos los pacientes (N=31)
Total (g)	99,4 (152,49)	48,7 (40,27)	65,0 (92,94)
Visita 3 (semana 1)	26,7 (37,53)	14,0 (13,13)	18,1 (23,96)
Visita 4 (semana 2)	2,5 (40,03)	12,7 (9,96)	16,5 (24,04)
Visita 5 (semana 3)	26,6 (37,05)	11,5 (12,28)	16,3 (23,75)
Visita 6 (semana 4)	26,9 (43,61)	11,1 (14,71)	15,6 (26,43)

Tabla 38: TCS en la clase III usada desde el Día 1 hasta el Día 29

	Placebo (N=10)	300 mg de mAb1 (N=21)	Todos los pacientes (N=31)
Total (g)	93,4 (153,51)	47,2 (39,78)	62,1 (92,77)
Visita 3 (semana 1)	25,2 (37,83)	13,5 (12,86)	17,3 (23,89)
Visita 4 (semana 2)	23,0 (40,26)	12,4 (9,76)	15,8 (23,98)
Visita 5 (semana 3)	25,0 (37,34)	11,0 (12,23)	15,5 (23,71)
Visita 6 (semana 4)	25,2 (44,00)	11,4 (14,92)	15,5 (26,78)

Las características demográficas y de enfermedad fueron en general homogéneas entre los dos grupos de tratamiento (Tablas 39 y 40). Las puntuaciones de gravedad de la enfermedad DA medias (IGA, EASI, SCORAD, BSA y NRS de prurito) también se equilibraron razonablemente.

Tabla 39: Resumen de características demográficas

	Placebo (N=10)	300 mg (N=21)	Todos los pacientes (N=31)
Edad media, años (DE)	37,8 (16,73)	36,0 (11,26)	36,6 (13,01)
Raza, %			
Caucásica	10 (100 %)	20 (95,2 %)	30 (96,8 %)
Otra	0	1 (4,8 %)	1 (3,2 %)
Etnia, %			
No hispana	10 (100 %)	21 (100 %)	31 (100 %)
Sexo, %			
Masculino	5 (50,0 %)	8 (38,1 %)	13 (41,9 %)
Femenino	5 (50,0 %)	13 (61,9 %)	18 (58,1 %)
IMC medio, kg/m ³ (SD)	23,92 (3,469)	25,26 (3,257)	24,83 (3,330)

Tabla 40: Resumen de características iniciales – todos los valores como media (DE)

	Placebo	mAb1 300 mg	Todos los sujetos combinados
N.º de pacientes	10	21	31
Edad de diagnóstico de la dermatitis atópica crónica	5,4 (9,26)	5,3 (11,12)	5,4 (10,40)
BSA	38,85 (24,052)	40,43 (20,912)	39,92 (21,579)
Puntuación de EASI	24,10 (12,695)	23,12 (12,354)	23,43 (12,261)
Puntuación de IGA	3,35 (0,474)	3,43 (0,598)	3,40 (0,554)
Puntuación de NRS	5,00 (1,394)	6,43 (2,002)	5,97 (1,928)
Puntuación de SCORAD	58,20 (13,834)	66,31 (13,013)	63,69 (13,607)

Los resultados de eficacia exploratoria obtenidos del estudio se resumen en las Figuras 34 - 47 y Tablas 41 - 44. A pesar del tamaño de muestra relativamente pequeño y el periodo de tratamiento limitado, el análisis mostró efectos estadísticamente significativos y clínicamente relevantes de mAb1 frente a placebo en los criterios de valoración de

eficacia exploratorios clave, que incluyen tasa de respondedores de EASI-50, además de cambio y porcentaje de cambio desde el nivel inicial en EASI, SCORAD, IGA y NRS de prurito, persistiendo algunas mejoras durante varias semanas después de la interrupción del tratamiento del estudio. Para EASI-50, el 100 % de los pacientes en el grupo de mAb1 más TCS cumplió los criterios de respondedores en el día 29, frente al 50 % en el grupo de placebo más TCS (valor de p 0,0015). Otros criterios de valoración como la tasa de respondedores de IGA 0-1 mostraron superioridad numérica al placebo pero no alcanzaron significación estadística (47,6 % frente al 30,0 % para placebo). En particular, los pacientes tratados con mAb1 usaron en promedio aproximadamente el 50 % menos de TCS, que podría haber subestimado el efecto de tratamiento de mAb1 con respecto al grupo comparador de placebo (TCS solo).

Tabla 41: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de EASI desde el nivel inicial hasta el Día 29

	Placebo	300 mg de mAb1
N.º de pacientes	10	21
Nivel inicial Puntuación media de EASI (DE)	24,1 (12,70)	23,1 (12,35)
Día 29 Puntuación media de EASI (DE)	14,4 (13,91)	6,2 (6,68)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	-52,5 (39,53)	-75,6 (13,29)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	-9,7 (8,42)	-16,9 (8,06)

Tabla 42: Resumen de porcentaje y cambio absoluto en la puntuación de IGA desde el nivel inicial hasta el Día 29

	Placebo	300 mg de mAb1
N.º de pacientes	10	21
Nivel inicial Puntuación media de IGA (DE)	3,4 (0,47)	3,4 (0,60)
Día 29 Puntuación media de IGA (DE)	2,4 (1,43)	1,6 (0,80)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	-30,6 (39,00)	-52,5 (21,44)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	-1,0 (1,17)	-1,8 (0,81)

Tabla 43: Resumen de % y cambio absoluto en la puntuación de SCORAD desde el nivel inicial hasta el Día 29

	Placebo	300 mg de mAb1
N.º de pacientes	10	21
Nivel inicial Puntuación media de SCORAD (DE)	58,2 (13,83)	66,3 (13,01)
Día 29 Puntuación media de (DE)	37,1 (25,11)	26,4 (13,53)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	-40,0 (33,91)	-59,8 (18,35)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	-21,1 (17,99)	-39,9 (15,67)

Tabla 44: Resumen de % y cambio absoluto en NRS de prurito desde el nivel inicial hasta el Día 29

	Placebo	300 mg de mAb1
N.º de pacientes	10	21
Nivel inicial Puntuación media de (DE)	5,0 (1,39)	6,4 (2,00)
Día 29 Puntuación media de (DE)	3,4 (1,96)	1,8 (1,33)
% de cambio desde el nivel inicial hasta el Día 29	-24,7 (47,30)	-70,7 (21,45)
Cambio absoluto desde el nivel inicial hasta el Día 29	-1,6 (2,40)	-4,6 (2,01)

La administración subcutánea de mAb1 a pacientes adultos con DA de moderada a grave tratados simultáneamente con TCS fue generalmente segura y bien tolerada. El tratamiento con mAb1 administrado simultáneamente con TCS se asoció a desenlaces significativamente superiores en comparación con tratamiento de TCS solo. La proporción de pacientes que alcanzan una puntuación de EASI-50 fue numéricamente mucho mayor que la observada en estudios recientes en los que se usó mAb1 como monoterapia (el mejor EASI-50 hasta la fecha había sido el 75 %) que sugirió que mAb1 y TCS actuaron aditivamente o sinérgicamente. Sin embargo, también podría ser en parte debido al pequeño tamaño de muestra y ligeras diferencias en las poblaciones de pacientes entre estudios.

El estudio demostró eficacia adicional proporcionada por mAb1 en pacientes con DA de moderada a grave que recibieron tratamiento de TCS. Estos resultados sugirieron que la terapia de combinación podría proporcionar beneficios clínicos adicionales a pacientes con DA de moderada a grave, en comparación con cualquier tratamiento usado como monoterapia. Los resultados también sugirieron la posibilidad de un efecto de ahorro de TCS de mAb1, que podría posiblemente conducir a tratamiento a largo plazo más seguro de pacientes con DA.

Ejemplo 12: Análisis de biomarcadores

Se realizó el análisis de biomarcadores en muestras tomadas de sujetos que participaron en ensayos clínicos de mAb1. En particular, se midieron niveles de IgE y de quimiocina de activación del timo (TARC) en muestras de pacientes en el nivel inicial y en diferentes momentos de tiempo tras el inicio del (de los) tratamiento(s) del estudio.

Se realizó la prueba Phadiatop™ para detectar IgE específica de antígeno. Además, se llevó a cabo perfilado molecular en lesiones de piel de pacientes que participaron en ensayos clínicos de mAb1.

A. Administración de mAb1 a sujetos sanos

En un primer ensayo clínico, los sujetos se administraron con una única dosis intravenosa (IV) (1,0, 3,0, 8,0 y 12,0 mg/kg) o subcutánea (SC) (150 y 300 mg) de mAb, o placebo (véase el Ejemplo 2 en el presente documento). Se recogieron muestras para análisis de biomarcadores de los sujetos tratados con anticuerpo y placebo en los días 1 (nivel inicial), 8, 29 y 85 (o final prematuro). Se midieron los niveles de IgE y TARC en cada muestra. Un valor de $p < 0,10$ se consideró estadísticamente significativo para permitir tamaño de muestra pequeño. Se usó un modelo de medidas repetidas de efecto mixto para análisis medios y prueba no paramétrica para la mediana de análisis. La mediana del porcentaje de cambio en IgE y los niveles de TARC de muestras de paciente se resumen en las Tablas 45 y 46, respectivamente.

Tabla 45: Mediana del porcentaje de cambio en el nivel de IgE desde el nivel inicial tras la administración de mAb1 o placebo

	subcutánea (SC)			intravenosa (IV)			
	Placebo	mAb1		Placebo	mAb1		
		150 mg	300 mg		3 mg/kg	8 mg/kg	12 mg/kg
Nivel inicial	-	-	-	-	-	-	-
Día 8	-1,3	-4,4	0,0	-1,3	-3,3	1,3	0,0
Día 29	1,0	-8,5	-15,4	1,0	-10,7	-8,9	-7,9
Día 85	14,7	-16,5	-17,2	14,7	-4,8	-10,7	-25,6

Tabla 46: Mediana del porcentaje de cambio en el nivel de TARC desde el nivel inicial tras la administración de mAb1 o placebo

	subcutánea (SC)			intravenosa (IV)			
	Placebo	mAb1		Placebo	mAb1		
		150 mg	300 mg		3 mg/kg	8 mg/kg	12 mg/kg
Nivel inicial	-	-	-	-	-	-	-
Día 8	7,7	-16,0	-34,9	7,7	-28,2	-20,0	3,7
Día 29	4,1	-14,8	-21,0	4,1	0,8	-0,4	-25,2
Día 85	-5,7	-29,9	-15,1	-5,7	-0,5	-1,6	-17,0

Niveles iniciales de IgE fueron altamente variables como se muestra en la comparación de la media y la mediana de IgE inicial por grupo de tratamiento (Figura 48A). El intervalo de referencia de laboratorio para el ensayo de IgE utilizado es 0-114 kU/l y 15 de los 40 sujetos tuvieron niveles de IgE total >114 kU/l en el nivel inicial. Como se muestra en la Tabla 43 y la Figura 48B, los niveles de IgE generalmente disminuyeron en proporción a la dosis de mAb1 y el tiempo de exposición. En el día 85 después de la administración, los sujetos que recibieron mAb1 administrado SC presentaron una mediana de la disminución en el nivel de IgE del 16,5 % (150 mg) y 17,2 % (300 mg). También se observaron disminuciones de IgE significativas en pacientes que recibieron mAb1 administrado IV, con disminuciones en IgE del 10,7 % y 25,6 % en los grupos de 8 mg/kg y 12 mg/kg, respectivamente. Por el contrario, los niveles de IgE aumentaron con el tiempo en sujetos tratados con placebo.

La mediana de niveles de TARC en suero en el nivel inicial fue generalmente comparable entre los grupos de tratamiento (Figura 49A), y fue superior a aquella informada en la bibliografía. TARC inicial medio fue 616 pg/ml con un intervalo de 134-1327 pg/ml. Se ha informado de niveles de TARC en sujetos sanos en el intervalo de 106-431 pg/ml (Hijnen et al. 2004, J. Allergy Clin. Immunol. 113: 334-340). Se observaron reducciones significativas en TARC en muestras tomadas de sujetos tratados con mAb1 en comparación con placebo con ambas dosis subcutáneas ($p=0,044$ para 150 mg y $p=0,047$ para 300 mg) (Figura 49B y tabla 44). Por ejemplo, una única dosis SC de 300 mg de mAb1 causó una mediana de la disminución en el nivel de TARC de casi el 35 % el día 8 ($p=0,052$), mientras que el nivel de TARC aumentó el 7,7 % en pacientes tratados con placebo. Disminuciones significativas en los niveles de TARC estuvieron sostenidas en pacientes tratados con mAb1 el día 29 hasta el fin del estudio (Día 85) en tanto grupos administrados SC como IV. Cuando se reunieron datos para todos los sujetos tratados con mAb1, la diferencia general entre mAb1 y placebo para el porcentaje de cambio desde el nivel inicial en TARC fue significativa ($p=0,004$) (Figura 50). También se observaron diferencias significativas en los días 8 ($p=0,012$) y 29 ($p=0,022$).

B. Administración de mAb1 a sujetos con dermatitis atópica

También se midieron niveles de biomarcadores en muestras de dos ensayos clínicos separados que implicaron a sujetos con dermatitis atópica (DA). En el "Estudio A", se administraron sujetos con DA con o bien mAb1 (75, 150 o 300 mg) o placebo, en los días 1, 8, 15 y 22 del estudio (es decir, cuatro dosis semanales). En el "Estudio B", se administraron sujetos con DA con 150 mg o 300 mg de mAb1, o placebo, en los días 1, 8, 15 y 22 del estudio (es decir, cuatro dosis semanales) (véase el Ejemplo 7 en el presente documento). Todas las administraciones para

ambos estudios fueron subcutáneas (SC). Se recogieron muestras para análisis de biomarcadores de los sujetos tratados con anticuerpo y placebo de ambos estudios en los días 1 (nivel inicial), 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 85 (o final prematuro). Se midieron niveles de IgE, TARC, lactato deshidrogenasa (LDH) e IgE específica de antígeno (Phadiatop) en cada muestra.

Se midió TARC en suero usando un ensayo validado (kit de ELISA Human CCL17/TARC Quantikine, R&D Systems; validación y ensayos realizados por Quest Diagnostics). Se determinaron niveles de IgE total en suero usando la prueba de IgE total ImmunoCAP® (prueba autorizada por Thermo Scientific FDA; realizada por Quest Diagnostics). Se midió lactato deshidrogenasa (LDH) usando la prueba de Roche Modular (autorizada por FDA; realizada por Covance Central Laboratories). Se realizaron ensayos Phadiatop® (autorizada por Thermo Scientific FDA) por Viracor-IBT. Se usó la prueba de la mediana de dos muestras para comparar los cambios de biomarcador desde el nivel inicial con mAb1 con placebo.

Los niveles iniciales medios de TARC en suero, IgE total y LDH para todos los pacientes con DA enrolados en el estudio 'B' fueron superiores al límite superior de la normalidad informado (LSN) (Tabla 47 y Figura 51).

Tabla 47: Resumen de las características iniciales del biomarcador

Biomarcador	Nivel inicial medio (EEM) Todos los pacientes (n=37)	Nivel inicial medio (EEM) Placebo (n=10)	Nivel inicial medio (EEM) 150 mg de DPL (n=14)	Nivel inicial medio (EEM) 300 mg de DPL (n=14)
EASI	28,4 (2,56)	25,64 (4,34)	32,55 (4,96)	25,91 (3,71)
TARC (pg/ml)	6914,9 (2001,3)	7001 (2669,8)	9162,2 (4851,7)	4601,4 (1957,3)
IgE (kU/l)	8038,3 (2052,2)	15026,5 (4748,6)	7231,9 (2634,1)	2931,7 (1383,4)
Phadiatop®	34/36 pacientes fueron +	Todos +	Todos +	2 pacientes fueron -
LDH (U/L)	240,4 (13,4)	296,7 (28,8)	226,1 (21)	212,5 (16,1)
Eos (10 ⁹ células/l)	0,50 (0,06)	0,65 (0,13)	0,49 (0,09)	0,41 (0,11)
Eos (%)	6,37 (0,71)	8,03 (1,06)	6,17 (1,18)	5,29 (1,32)

Los niveles de eosinófilos iniciales medios estuvieron en el extremo alto del intervalo de referencia (Tabla 47). Todos excepto 2 pacientes con datos disponibles dieron positivo para la prueba Phadiatop. Ambos de estos pacientes también tuvieron niveles de IgE total en suero normales. Los resultados de Phadiatop no estuvieron disponibles para un paciente.

Se observó un amplio espectro de TARC e IgE inicial en la población de DA de moderada a grave enrolada. 27/36 pacientes tuvieron niveles de TARC en suero >1000 pg/ml (~dos veces los niveles medios informados para voluntarios sanos (Figura 51A). 32/36 pacientes tuvieron niveles de IgE ≥150 kU/l (un corte frecuentemente citado para distinguir DA extrínseca e intrínseca) (Figura 51B). 17/37 tuvieron niveles de LDH por encima de 234 U/l (Figura 51C). Ningún paciente tuvo niveles de LDH inferiores a 100 U/l.

Usando regresión lineal local, se observó un efecto del tratamiento con mAb1 global (porcentaje de cambio desde el nivel inicial) sobre IgE total en suero en comparación con placebo en ambos grupos de dosis (p<0,0001) (Figura 52). Los niveles de IgE total en suero aumentaron con el tratamiento con mAb1, mientras que se observó un aumento general al final del estudio en el grupo tratado con placebo.

La mediana del porcentaje de cambio en niveles de IgE desde el nivel inicial para cada grupo de ambos estudios A y B (datos combinados) se resume en la Tabla 48.

Tabla 48: Mediana del porcentaje de cambio en el nivel de IgE desde el nivel inicial (estudio A y B combinados)

	subcutánea (SC)			
	Placebo	mAb1		
		75 mg	150 mg	300 mg
*Nivel inicial	-	-	-	-
Día 4	2,7	TBD	4,3	0,0
*Día 8	0,2	TBD	17,6	-2,2
*Día 15	25,7	TBD	13,2	0,0
*Día 22	19,0	TBD	-4,4	-2,1
Día 25	28,4	TBD	-7,4	-9,5
Día 29	32,0	TBD	0,2	-1,6
Día 36	43,0	TBD	-5,5	-12,1
Día 43	43,0	TBD	-11,2	-4,8
Día 50	28,9	TBD	-13,7	-17,3
Día 57	54,2	TBD	-11,7	-18,3

	subcutánea (SC)			
	Placebo	mAb1		
		75 mg	150 mg	300 mg
Día 64	51,2	TBD	-21,6	-14,3
Día 71	37,5	TBD	-15,4	-22,3
Día 85	41,7	TBD	-16,8	-23,9
* Indica días cuando se administró el fármaco o placebo				

Como se muestra en la Tabla 48 y Figura 52, se observó una disminución estadísticamente significativa en IgE en muestras de sujetos tratados con mAb1 en comparación con placebo. La mediana del porcentaje de cambio de IgE el día 85 fue del -23,9 % en pacientes tratados con 300 mg de mAb1, en comparación con un aumento del 41,7 % en el grupo de placebo ($p < 0,0001$). La mediana del porcentaje de cambio desde el nivel inicial en el grupo de 150 mg en comparación con placebo fue significativa en todos los momentos de tiempo desde los días 29-85 ($p < 0,03$). La mediana del porcentaje de cambio desde el nivel inicial en el grupo de 300 mg en comparación con placebo fue significativa en todos los momentos de tiempo desde los días 15-85 ($p < 0,04$).

Usando regresión lineal local, se observó un efecto del tratamiento general para LDH. Hubo una disminución estadísticamente significativa en LDH en el grupo de 300 mg de tratamiento ($p = 0,0051$) (Figura 53). La mediana del porcentaje de cambio no fue estadísticamente significativa en ningún momento de tiempo individual, sin embargo, se observó una tendencia temporal ($p = 0,008$).

El tratamiento de mAb1 suprimió rápidamente los niveles de TARC en suero en pacientes con DA (Figura 54). La mediana del porcentaje de cambio en los niveles de TARC desde el nivel inicial para cada grupo de ambos estudios (datos combinados) se resume en la Tabla 49.

Tabla 49: Mediana del porcentaje de cambio en el nivel de TARC desde el nivel inicial (Estudio A y B combinados)

	subcutánea (SC)			
	Placebo	mAb1		
		75 mg	150 mg	300 mg
*Nivel inicial	-	--	-	-
Día 4	-7,9	TBD	-37,0	-20,8
*Día 8	-1,1	TBD	-24,8	-37,5
*Día 15	-19,3	TBD	-61,0	-56,6
*Día 22	-5,0	TBD	-64,4	-73,1
Día 25	-25,5	TBD	-69,5	-78,5
Día 29	-22,7	TBD	-79,9	-70,9
Día 36	-18,3	TBD	-78,1	-77,9
Día 43	-35,3	TBD	-86,3	-72,3
Día 50	-28,9	TBD	-82,2	-67,4
Día 57	-37,4	TBD	-55,2	-71,4
Día 64	-33,2	TBD	-45,5	-78,1
Día 71	-43,0	TBD	-28,6	-60,3
Día 85	-45,2	TBD	-28,3	-37,3
* Indica días cuando se administró el fármaco o placebo				

Se observó una reducción estadísticamente significativa en TARC en suero en pacientes tratados con 300 mg de mAb1 en comparación con placebo ($p < 0,0001$; análisis de regresión lineal local). La supresión estadísticamente significativa se mantuvo hasta el día 50 en pacientes tratados con 300 mg de mAb1, aproximadamente un mes después de la última dosis (administrada en el día de estudio 21). El grupo de 150 mg alcanzó magnitud comparable de supresión, pero se observaron niveles que aumentaron antes que en el grupo de 300 mg. Se observó supresión estadísticamente significativa (porcentaje de cambio medio de TARC desde el nivel inicial en comparación con placebo) en los días 36 y 43 en el grupo de 150 mg ($p < 0,03$), además de los días 22, 25, 29, 36 y 50 con el grupo de 300 mg ($p < 0,04$).

Se observó variabilidad individual de los pacientes de los niveles de TARC durante el transcurso del estudio en pacientes tratados con placebo. Solo estuvieron disponibles datos de 4 pacientes tratados con placebo al final del estudio, debido a una alta tasa de abandonos en ese grupo.

En conclusión, TARC, IgE y LDH, biomarcadores asociados a inflamación Th2 y/o actividad de la enfermedad DA, fueron todos suprimidos por el tratamiento con mAb1 en pacientes con DA. mAb1 disminuyó rápidamente los niveles de TARC en suero en pacientes con DA, en comparación con placebo. La duración de la supresión pareció estar relacionada con la dosis y los datos sugirieron que el efecto podría ser sostenido incluso después de la interrupción de fármaco. Los niveles de IgE total en suero disminuyeron significativamente en pacientes tratados con mAb1. IgE

continúa disminuyendo (mediana del porcentaje de cambio) en el grupo de 300 mg después de la fase de tratamiento, sugiriendo que la supresión máxima de IgE no había sido todavía lograda. Se observó una reducción coherente en los niveles de LDH desde el nivel inicial en pacientes tratados con mAb1. Se desconoce una conexión directa entre LDH e IL-4 e IL-13, pero su asociación con la gravedad de enfermedad sugirió que LDH podría ser una medida del grado de daño de la piel en pacientes con DA. La supresión de TARC e IgE demostraron que mAb1 es un potente inhibidor de la inflamación Th2.

Correlaciones entre biomarcadores y parámetros asociados a DA

En el Estudio "B" (véase el Ejemplo 7), se administraron pacientes con DA grave con 150 o 300 mg de mAb1 o placebo (PBO) semanalmente durante cuatro semanas. Se midió el prurito usando la escala de clasificación numérica de prurito (NRS; que oscila de 0-10) dos veces al día para generar evaluaciones de la puntuación de NRS semanal promedio y de la escala de prurito 5-D cada dos semanas. La escala de 5-D es una herramienta de 5 preguntas usada para evaluar múltiples dimensiones de picor: grado, duración, dirección, incapacidad y distribución. Las puntuaciones de NRS y 5-D iniciales medias fueron 5,5 y 19, respectivamente. Las puntuaciones de NRS semanales promedio disminuyeron rápidamente (% de cambio medio desde el nivel inicial) el 31,9 % en la semana 2 ($p<0,02$) y 55,2 % en la semana 7 ($p=0,01$) en el grupo de 300 mg frente a +1,3 % y -17,3 %, respectivamente, en el grupo de PBO. También se observó reducción rápida en puntuaciones de 5-D en pacientes tratados con 300 mg de mAb1 (% de cambio medio -28,2 % el día 15, $p=0,0009$; -37,1 % el día 29, $p=0,0007$; -42,5 % el día 43, $p=0,012$; +3,6 %, +8,1 % y -9,4 % respectivamente en el grupo de PBO). También disminuyeron rápidamente los niveles de CCL17 en suero, un marcador de actividad de IL4/IL13, con el tratamiento. Tanto CCL17 como el prurito fueron suprimidos durante varias semanas tras el fin de tratamiento. La Tabla 50 muestra la correlación de prurito (5D y NRS) con desenlaces de dermatitis (EASI) y CCL17.

Tabla 50

Momento de tiempo	Correlaciones de 5D				Correlaciones de NRS			
	EASI		CCL17		EASI		CCL17	
	Spearman <i>r</i>	<i>P</i>	Spearman <i>r</i>	<i>P</i>	Spearman <i>r</i>	<i>P</i>	Spearman <i>r</i>	<i>P</i>
Valores reales								
Nivel inicial	0,41	0,0111	0,46	0,0044	0,35	0,0321	0,42	0,0117
Día 29	0,62	0,0001	0,55	0,0024	0,64	<0,0001	0,12	0,5413
Porcentaje de cambio desde el nivel inicial								
Día 15	0,65	<0,0001	0,46	0,0089	0,51	0,0012	0,32	0,0795
Día 29	0,61	<0,0001	0,48	0,0105	0,61	<0,0001	0,11	0,5640

En general, para todos los grupos de tratamiento, la puntuación de 5D se correlacionó significativamente con CCL17 ($r=0,46$, $p=0,004$ en el nivel inicial; $r=0,55$, $p=0,002$ el día 29) y las puntuaciones de EASI en este estudio ($r=0,41$, $p=0,011$ en el nivel inicial; $0,62$, $p<0,0001$ el día 29). El porcentaje de cambio en 5D se correlacionó significativamente con el porcentaje de cambio desde el nivel inicial en EASI ($r=0,65$, $p<0,0001$ para el día 15; y $r=0,61$, $p<0,0001$ para el día 29) y CCL17 ($r=0,46$, $p=0,0089$ para el día 15; y $r=0,48$, $p=0,0105$ para el día 29) para los grupos de tratamiento generales en los Días 15 y 29. Los grupos de tratamiento también fueron individualmente evaluados para la correlación de 5D de prurito con EASI y CCL17. El día 15, solo el grupo de 150 mg demostró correlación fuerte y significativa entre el porcentaje de cambio en EASI y el porcentaje de cambio en 5D ($r=0,81$, $p=0,0005$). Similarmente, el día 29, la única correlación significativa fue para el grupo de 150 mg ($r=0,57$, $p=0,0036$). Aunque hubo una correlación general significativa entre el porcentaje de cambio en CCL17 y el porcentaje de cambio en la puntuación de 5D en tanto el día 15 como el día 29, ninguno de los grupos de tratamiento individuales mostró una correlación tal en ningún día.

La gravedad de prurito, evaluada usando NRS, mostró correlaciones de moderadas a fuertes con EASI que fueron significativas. Sin embargo, los valores de NRS se correlacionaron con valores de CCL17 solo en el nivel inicial, sin correlación significativa para el porcentaje de cambio desde el nivel inicial. La mejora rápida y sostenida en prurito observada en pacientes adultos con DA tratados con mAb1 sugiere que la señalización de IL-4/IL-13 es un mecanismo clave para el prurito de DA. La correlación entre los niveles de prurito y CCL17 resalta la relación entre la inflamación mediada por IL-4/IL-13, actividad de la enfermedad DA y prurito en DA grave.

C. Administración repetida de mAb1 a sujetos con dermatitis atópica de moderada a grave

Se midieron niveles de IgE y TARC en muestras de un ensayo clínico que implicaba a sujetos con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave. Se administraron sujetos con DA con 300 mg de mAb1, o placebo, en los días 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 y 78 del estudio (es decir, 12 dosis semanales) (véase el Ejemplo 10 en el presente documento). Todas las administraciones para ambos estudios fueron subcutáneas (SC). Se recogieron muestras de suero para el análisis de biomarcadores de los sujetos tratados con anticuerpo y placebo de ambos estudios en los días 1 (nivel inicial), 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169, 183 y 197 (fin de

estudio) o final prematuro. Se midieron niveles de IgE, TARC e IgE específica de antígeno (prueba de Phadiatop™) en cada muestra.

TARC es una quimiocina inducida por IL-4/IL-13, que se mostró que se asociaba fuertemente a la gravedad de enfermedad de DA, y puede estar implicada en la patogénesis de la enfermedad. Se evaluaron niveles de TARC iniciales para el posible valor predictivo para la respuesta al tratamiento. Se evaluaron muestras post-tratamiento para el efecto farmacodinámico de mAb1 sobre TARC.

Pacientes con DA tienen frecuentemente IgE elevada. Se ha encontrado que niveles de IgE total se correlacionaron con la gravedad de DA y pueden estar implicados en la patogénesis de la enfermedad. Se evaluaron niveles de IgE iniciales para el posible valor predictivo para la respuesta al tratamiento. Se evaluaron muestras post-tratamiento para efectos farmacodinámicos de mAb1 sobre IgE total.

La prueba Phadiatop™ es una herramienta de cribado diagnóstico *in vitro* usada para detectar IgE específica de antígeno para inhalantes comunes. Se evaluaron resultados iniciales de la prueba Phadiatop™ para el posible valor predictivo para la respuesta al tratamiento. Se evaluaron muestras post-tratamiento para efectos farmacodinámicos de mAb1 sobre el panel de antígenos de Phadiatop™.

En línea con los resultados obtenidos de ensayos clínicos anteriores (véanse las secciones A y B anteriores), disminuyeron los niveles de TARC e IgE y siguieron suprimidos por debajo del nivel inicial hasta el periodo de seguimiento post-tratamiento de 16 semanas (Figuras 55 - 56).

Se observó mayor magnitud de la supresión de IgE con 12 semanas de tratamiento con 300 mg de mAb1 durante un seguimiento de 16 semanas (mediana -57 %) en comparación con 4 semanas de mAb1. La magnitud de la supresión de TARC fue comparable al final del tratamiento después de 12 semanas (mediana -83 %) y semanas (mediana -76 %) de tratamiento con mAb1.

D. Administración simultánea de mAb1 con corticosteroides tópicos en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave

Se estudió la modulación de TARC y IgE en un ensayo que evaluaba la seguridad y eficacia de mAb1 en combinación con corticosteroides tópicos (TCS) en pacientes adultos con DA de moderada a grave. Se compararon dos grupos de tratamiento (dosis semanal durante 4 semanas): (300 mg de mAb1 + TCS), frente a (placebo + TCS). Se administraron TCS desde el día 1 hasta el día 28 (los pacientes detuvieron el tratamiento con TCS si aparecieron lesiones) (véase el Ejemplo 11 en el presente documento). Se evaluaron los pacientes en la selección, nivel inicial (día 1), semanalmente hasta la semana 5, después cada dos semanas hasta la semana 11. Los niveles de TARC disminuyeron en ambos grupos de tratamiento, con una tendencia a mayor supresión en el grupo de mAb1 + TCS en comparación con placebo (PBO) + TCS. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en los días 22, 29 y 50. Los niveles de IgE también disminuyeron en ambos grupos de tratamiento. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la supresión de IgE entre grupos.

Tabla 51: TARC inicial por grupo de tratamiento

Grupo de tratamiento	Placebo+TCS	300 mg de mAb1+TCS
n	9	20
Media (DE; pg/ml)	2999,2 (4063,88)	2703,4 (3411,76)
Mediana (pg/ml)	913	1444
Mín:máx	325:11966	347:14100

Se midió TARC usando el kit de ELISA Human TARC Quantikine de R&D Systems. La Tabla 51 resume los niveles de TARC iniciales por grupo de tratamiento. La media y mediana de los niveles de TARC iniciales para ambos grupos de tratamiento estuvieron por encima del intervalo normal de 106-431 pg/ml (Weihrauch et al. 2005; Cancer Res. 65: 13), además de los niveles iniciales observados como en la en Sección A anterior.

Tabla 52: Porcentaje de cambio medio de TARC desde el nivel inicial con desviación estándar (DE)

Grupo de tratamiento	Día de estudio	n	% de cambio medio desde el nivel inicial	DE
Placebo+TCS	8	9	-25,5	36,8
	15	9	-15,6	70,5
	22	9	-5,9	48,5
	29	8	-24,4	23,2
	36	8	-39,7	35,7
	50	9	-33,1	47,8
	64	8	-25,1	53,2
	78	9	-20,8	73,0
300 mg de mAb1+TCS	8	20	-43,8	30,9
	15	21	-49,6	38,7

Grupo de tratamiento	Día de estudio	n	% de cambio medio desde el nivel inicial	DE
	22	20	-51,0	44,1
	29	21	-55,2	41,3
	36	20	-57,9	42,9
	50	21	-61,1	35,4
	64	21	-36,8	66,8
	78	19	-35,3	47,0

Los niveles de TARC disminuyeron desde el nivel inicial en ambos grupos de tratamiento, así TCS solo puede reducir los niveles de TARC en suero en pacientes con DA. Aunque la magnitud de la mediana del % de cambio de TARC desde el nivel inicial fue coherentemente mayor en el grupo de mAb1+TCS en comparación con placebo+TCS, la diferencia fue solo estadísticamente significativa en los días 22, 29 y 50 (diferencia media de los mínimos cuadrados estimada del análisis de la covarianza) (Tabla 52).

La media y mediana de los niveles de IgE iniciales se resumen en la Tabla 53.

Tabla 53: IgE inicial por grupo de tratamiento

Grupo de tratamiento	Placebo+TCS	300 mg de mAb1+TCS
n	9	21
Media (DE; kU/l)	12016,4 (19659,15)	4197,8 (5293,78)
Mediana (kU/l)	4250	1728
Mín:Máx	119:61600	61:19790

Los niveles de IgE disminuyeron en ambos grupos de tratamiento. Después del día 29, hubo una tendencia de la magnitud de la mediana del porcentaje de cambio IgE a ser mayor en el grupo de mAb1+TCS, no hubo diferencia estadísticamente significativa en ningún momento de tiempo en el estudio (diferencia media LS estimada a partir del análisis de la covarianza; Tabla 54).

Tabla 54: Porcentaje de cambio medio desde el nivel inicial con DE

Grupo de tratamiento	Día de estudio	n	% de cambio medio desde el nivel inicial	DE
Placebo+TCS	8	9	-1,1	8,7
	15	9	-10,0	15,7
	22	9	-9,5	16,7
	29	8	-9,4	23,1
	36	8	-13,2	19,2
	50	9	-13,0	18,3
	64	8	-20,8	15,8
	78	9	-21,5	18,3
300 mg de mAb1+TCS	8	20	0,3	16,1
	15	21	8,0	46,4
	22	20	0,7	44,0
	29	21	-7,3	40,5
	36	20	-1,8	49,2
	50	21	-10,0	43,7
	64	21	-22,2	44,0
	78	19	-29,0	39,4

Aproximadamente el 50 % de los pacientes alcanzaron al menos un EASI50 en el día 29 en placebo+TCS y la supresión de TARC e IgE en este grupo estuvo de acuerdo con la mejora clínica observada. Todos los pacientes en mAb1+TCS lograron al menos una EASI50 en el día 29 (véase el Ejemplo 11). Se observaron tendencias de mayor supresión de TARC e IgE en mAb1+TCS en comparación con placebo+TCS. Sin embargo, la única diferencia estadísticamente significativa observada fue en la supresión de TARC en los días 22, 29 y 50.

La presente invención no debe limitarse en alcance por las realizaciones específicas descritas en el presente documento. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de aquellas descritas en el presente documento, serán evidentes para aquellos expertos en la materia a partir de la anterior descripción y las figuras adjuntas. Tales modificaciones pretenden entrar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

9150A-WO LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Métodos para el tratamiento de la dermatitis atópica administrando un antagonista de IL-4R

<130> 9150A-WO

<140> A asignar

<141> Presentado con la presente

5 <150> 61/697.972
<151> 07-09-2012

10 <150> 61/738.715
<151> 18-12-2012

<150> 61/748.588
<151> 03-01-2013

15 <150> 61/764.624
<151> 14-02-2013

<150> 61/768.229
<151> 22-02-2013

20 <150> 61/770.091
<151> 27-02-2013

<150> 61/782.420
<151> 14-03-2013

25 <150> 61/816.191
<151> 26-04-2013

30 <150> 1356759
<151> 10-07-2013

<160> 275

35 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
<211> 351
<212> ADN
40 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

45 <400> 1

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
ctgcaaataa acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
aggggggggat ttgactactg gggccaggga atcccgggtca ccgtctcctc a 351

```

<210> 2
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
55 <223> Sintética

<400> 2

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

<210> 3
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 3
 ggattcacct tccgctctta tggc 24

<210> 4
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 4

Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Ser	Tyr	Gly
1				5			

<210> 5
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 5
 atatcataatg atggaagtaa taaa 24

<210> 6
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 6

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

5
<210> 7
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 7
gcgaaagagg ggaggggggg atttgactac 30

15
<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 8

Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 9
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 9

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtccct gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324
```

40
<210> 10
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 10

ES 2 675 779 T3

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

<210> 11
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 11
 caggtcataa acaattat 18

<210> 12
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 12

Gln	Val	Ile	Asn	Asn	Tyr
1				5	

<210> 13
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 13
 gctgcatcc 9

<210> 14
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 14

Ala Ala Ser
1

5
<210> 15
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 15
caacagtata atagtcaccc gtggacg 27

15
<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 16

Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
1 5

25
<210> 17
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 17

caggtgcagc	tggtggagtc	tggggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttcgcg	tcttatggca	tgactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagt	ggtggcggtc	atatcatatg	atggaagtaa	taaatattat	180
atagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgaat	240
ctgcaaata	acagcctgag	acttgaggac	acggctgtat	attactgtgc	gaaagagggg	300
agggggggat	ttgactactg	gggccaggga	accctggtca	ccgtctctc	a	351

40
<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 18

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

<210> 19
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 19

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctca	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	ggcgagtc	ggtcataaac	aattatttag	cctgggttca	gcagaaacca	120
gggaaagtcc	ctaagtccct	gatccatgct	gcacccagtt	tacaaagtgg	ggccccatca	180
aagttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgccaacag	tataatagtc	accctgggac	gttcggccaa	300
gggaccaagg	tggaatcaa	a				321

<210> 20
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 20

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

<210> 21
 <211> 351
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 21

```
cagggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  gtggtccagc  ctgggaggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  caccttcgcg  tcttatggca  tgcactgggt  ccgccaggct  120
ccaggcaagg  ggctggagtg  ggtggcagtt  atatcatatg  atggaagtaa  taaatactat  180
gcagactccg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  attccaagaa  cacgctgtat  240
ctgcaaataga  acagcctgag  agctgaggac  acggctgtgt  attactgtgc  gaaagagggg  300
aggggggggat  ttgactactg  gggccaggga  accctggtca  ccgtctcttc  a  351
```

10

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 22

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

20

<210> 23

<211> 322

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 23

```
gacatccaga  tgaccagtc  tccatcctca  ctgtctgcat  ctgtaggaga  cagagtcacc  60
atcacttgtc  gggcgagtc  ggtcataaac  aattatttag  cctggtttca  gcagaaacca  120
gggaaagccc  ctaagtccct  gatctatgct  gcatccagtt  tgcaaagtgg  ggtcccatca  180
aggttcagcg  gcagtggatc  tgggacagat  ttcactctca  ccatcagcag  cctgcagcct  240
gaagattttg  caacttatta  ctgccaacag  tataatagtc  acccgtggac  gttcggccaa  300
gggaccaagg  tggaatcaa  ac  322
```

35

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 24

5

```

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

```

<210> 25
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 25

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatac acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accacggtca ccgtctctc a 351

```

20

<210> 26
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 26

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

<210> 27
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 27
 ggattcacct tcagaagcta tggc 24

<210> 28
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 28

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 29
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 29
 atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 30

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

5
<210> 31
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 31
gtgaaagagg ggaggggggg gtttgactac 30

15
<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 32

Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 33
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 33

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagtcc ctaagtcct gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

40
<210> 34
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 34

ES 2 675 779 T3

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

<210> 35
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 35
 caggtcatta ataattat 18

<210> 36
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 36

Gln	Val	Ile	Asn	Asn	Tyr
1				5	

<210> 37
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 37
 gctgcatcc 9

<210> 38
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 38

Ala	Ala	Ser
1		

<210> 39
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 39
 caacaatata atagttaccc gtggacg 27
 10
 <210> 40
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética
 20
 <400> 40
 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 25
 <210> 41
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 41
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
 aggggggggt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351
 35
 <210> 42
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 42
 45

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

<210> 43
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 43

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctca	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcgagtc	ggtcattaat	aattatttag	cctgggttca	gcagaaacca	120
gggaaagtcc	ctaagtcct	gatccatgct	gcattccagtt	tgcaaagagg	gggtcccatca	180
aagttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcaacag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgccaacaa	tataatagtt	acccgtggac	gttcggccaa	300
gggaccaagg	tggaatcaa	a				321

<210> 44
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 44

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

<210> 45
 <211> 351
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 45

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagagggg 300
agggggggggt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctctc a 351
```

10

<210> 46

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 46

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

20

<210> 47

<211> 322

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 47

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322
```

35

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 48

5

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

<210> 49
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 49

cagggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggaacagc	cggggggggtc	cttgagactc	60
tcctgtgcag	gctctggatt	cacgtttaga	gactatgcca	tgacctgggt	ccgccaggct	120
ccaggaagg	ggctggagtg	ggtcgcatcg	attagtgggt	ccggtggtaa	cacatacttc	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaataa	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtat	attactgtgc	gaaagatcga	300
ctctctataa	caattcgccc	acgctattat	ggtttggacg	tctggggcca	agggtccacg	360
gtcaccgtct	cctca					375

20

<210> 50
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 50

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Glu	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10						15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Gly	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Phe	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Arg	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Leu
			100					105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Ser	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

<210> 51
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 51
 ggattcacgt ttagagacta tgcc 24

<210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

<210> 53
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 53
 attagtgggt ccggtggtta caca 24

<210> 54
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 54

ES 2 675 779 T3

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

5
<210> 55
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 55
gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

15
<210> 56
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 56

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

25
<210> 57
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 57

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggcgagtc gccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

40
<210> 58
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 58

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

<210> 59
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 59
 caggccatta acaatcat 18

<210> 60
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 60

Gln Ala Ile Asn Asn His
1 5

<210> 61
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 61
 gctgtatcc 9

<210> 62
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 62

Ala Val Ser
1

<210> 63
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 63
 10 caacagtata atagttaccc gtggacg 27
 <210> 64
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 64
 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 65
 25 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintética
 <400> 65
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
 tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcacatc attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cc 372
 35
 <210> 66
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 66
 45

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Glu	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Gly	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Phe	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70				75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Arg	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Leu
		100						105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser				
		115					120								

<210> 67
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética
 <400> 67

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctca	ctgtctgcat	ctgttggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcgagtc	ggccattaac	aatcatttag	cctgggttca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagtccct	gatctttgct	gtatccagtt	tgcaaagtgg	ggccccatca	180
aagttcagcg	gcagtggatc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgccaacag	tataatagtt	accogtggac	gttcggccaa	300
gggaccaagg	tggaatcaa	a				321

<210> 68
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética
 <400> 68

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

<210> 69
 <211> 373
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 69

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373

```

10

<210> 70

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 70

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20      25      30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100     105     110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115     120

```

20

<210> 71

<211> 322

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 71

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaacttgtc gggcgagtc ggccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

```

35

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 72

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

<210> 73
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 73

caggtgcagc	tggtggagtc	tgggggagggc	ttggaacagc	cggggggggtc	cttgagactc	60
tcctgtgcag	gctctggatt	cacgtttaga	gactatgcca	tgacctgggt	ccgccaggct	120
ccagggaagg	ggctggagtg	ggcgcacatc	attagtgggt	ccggtggtaa	cacatacttc	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaataa	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtat	attactgtgc	gaaagatcga	300
ctctctataa	caattcgccc	acgtattat	ggtttggacg	tctggggcca	agggtccacg	360
gtcaccgtct	cctca					375

20

<210> 74
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 74

30

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Glu	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Gly	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Phe	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55				60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90				95		
Ala	Lys	Asp	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Arg	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Leu
			100					105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Ser	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

<210> 75
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 75
 ggattcacgt ttagagacta tgcc 24

<210> 76
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 76

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

<210> 77
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 77
 attagtgggt ccggtggtaa caca 24

<210> 78
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 78

ES 2 675 779 T3

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 79
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 79
gcgaaagatc gactctctat aacaattgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

<210> 80
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 80

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

<210> 81
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 81

gaaatagtgt tgacgcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcccttattc atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaacga 339

<210> 82
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 82

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

<210> 83
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 83
 cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat 33

<210> 84
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 84

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10

<210> 85
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 85
 ttgggttct 9

<210> 86
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 86

Leu Gly Ser
1

5
<210> 87
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 87
atgcaagctc tacaaactcc gtacact 27

15
<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 88

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

25
<210> 89
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

<400> 89

35
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggaacagc cggggggggc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacccgtct cc 372

40
<210> 90
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 90

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

115

120

<210> 91
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 91

gatattgtga	tgactcagtc	tccactctcc	ctgcccgctca	cccctggaga	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggctctagtc	gagcctcctg	tatagtattg	gatacaacta	tttggattgg	120
tacctgcaga	agtcagggca	gtctccacag	ctccttatct	atttgggttc	taatcggggcc	180
tccgggggtcc	ctgacaggtt	cagtggcagt	ggatcaggca	cagattttac	actgaaaatc	240
agcagagtgg	aggctgagga	tgttgggttt	tattactgca	tgcaagctct	acaaactccg	300
tacacttttg	gcccggggac	caagctggag	atcaaa			336

<210> 92
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 92

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

<210> 93

<211> 373
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 93

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccagggt 120
ccaggaagg ggctggagt ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
```

<210> 94
<211> 124
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 94

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120
```

<210> 95
25 <211> 337
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Sintética

<400> 95

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
```

<210> 96

<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 96

```

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

```

<210> 97
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 97

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tgaggggactc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggtg gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240
ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

```

<210> 98
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 98

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Glu	Gly	Leu	Leu	Glu	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Phe	Arg	Asp	Phe
			20					25					30		
Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50				55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Asn	His	Thr	Leu	Tyr
65				70					75					80	
Leu	Arg	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Lys	Asp	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Arg	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Leu
		100					105					110			
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Ser	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115				120					125				

<210> 99
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 99
 ggattcaact ttagagactt tgcc 24

<210> 100
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 100

Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe Ala
 1 5

<210> 101
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 101
 attagtggta gtggtagtaa taca 24

<210> 102
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 102

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr
1 5

5
<210> 103
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 103
gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt acggctcggga cgtc 54

15
<210> 104
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 104

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

25
<210> 105
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 105

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtcg ggacattagc aattatcttg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaagtgc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cgggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattcgcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

40
<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 106

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

<210> 107
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 107
 caggacatta gcaattat 18

<210> 108
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 108

Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
1				5	

<210> 109
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 109
 gctgcatcc 9

<210> 110
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 110

Ala	Ala	Ser
1		

5 <210> 111
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 111
 caaaaatatg acagtgtccc gtacact 27

 15 <210> 112
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 20 <400> 112

 Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr Thr
 1 5

 25 <210> 113
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Sintética

 <400> 113

 gaggtgcagc tgggtggagtc tgaggggactc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagt ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240
 ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cc 372

 35 <210> 114
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Sintética

 <400> 114

 45

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Glu	Gly	Leu	Leu	Glu	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Phe	Arg	Asp	Phe
			20					25					30		
Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35				40					45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50				55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Asn	His	Thr	Leu	Tyr
65				70					75					80	
Leu	Arg	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Lys	Asp	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Arg	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Leu
			100				105					110			
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser				
		115				120									

<210> 115
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 115

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggcgagtca	ggacattagc	aattattttg	cctgggatca	gcagaagcca	120
gggaaagttc	ctaagctcct	gatctttgct	gcattccactt	tgcattccagg	ggtcccatct	180
cggttcagtg	gcagtggaat	tgggacagat	ttcactctca	ccattcgag	cctgcagcct	240
gaagatgttg	caacttatta	ctgtcaaaaa	tatgacagtg	ccccgtacac	ttttggccag	300
gggaccaagc	tggagatcaa	a				321

<210> 116
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 116

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 117
<211> 373
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 117

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcc tggagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
```

<210> 118
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 118

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe
20      25      30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100     105     110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115     120
```

<210> 119
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 119

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctcca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintética

<400> 120

10

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

<210> 121
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintética

<400> 121

20

cagggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgtag	cttctggatt	cacccttaac	aactttgtca	tgaactgggt	ccgccagggtt	120
ccagggaagg	gactggagtg	ggtctctttt	attagtgcta	gtggtggtag	tatatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	cttccaagaa	cacattatat	240
ctgcaaata	acagcctgag	agccgacgac	acggccgtct	attactgtgc	gaaatccccg	300
tataactgga	accctttga	ctattggggc	caggaacca	cggtcaccgt	ctctca	357

25

<210> 122
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintética

<400> 122

ES 2 675 779 T3

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

5 <210> 123
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 123
 ggattcacc ttaacaactt tgtc 24

15 <210> 124
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 124

Gly	Phe	Thr	Leu	Asn	Asn	Phe	Val
1				5			

25 <210> 125
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

35 <400> 125
 attagtgc tgggtgtag tata 24

40 <210> 126
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

45 <400> 126

ES 2 675 779 T3

Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile
1 5

5
<210> 127
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 127
gogaaatccc cgtataactg gaacccttt gactat 36

15
<210> 128
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 128

Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 129
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 129

```
gacatccagt tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
ctctcctgca gggccagtct gagtgttagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccaccc gggccactgg tatcccgatc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300
caggggacca aggtggagat caaacga 327
```

40
<210> 130
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 130

ES 2 675 779 T3

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

<210> 131
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 131
 ctgagtgtta gcagcaaa 18

<210> 132
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 132

Leu Ser Val Ser Ser Lys
1 5

<210> 133
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 133
 agtgcctcc 9

<210> 134
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 134

Ser Ala Ser
1

<210> 135

<211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 135
 cagcagtata atcattggcc tccgtacact 30

10

<210> 136
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

20

<400> 136

	Gln	Gln	Tyr	Asn	His	Trp	Pro	Pro	Tyr	Thr	
	1				5					10	

<210> 137
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintética

30

<400> 137

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgtag	cttctggatt	cacccttaac	aactttgtca	tgaactgggt	ccgccagggt	120
ccagggaagg	gactggagtg	ggtctctttt	attagtgtca	gtggtggtag	tatatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	cttccaagaa	cacattatat	240
ctgcaaata	acagcctgag	agccgacgac	acggccgtct	attactgtgc	gaaatccccg	300
tataactgga	acccttttga	ctattggggc	caggggaacc	tggtcacogt	ctcctca	357

35

<210> 138
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Sintética

<400> 138

```

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

```

<210> 139
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 139

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
ctctcctgca gggccagtct gagtgtagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccaccc gggccactgg tatcccagtc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaaa 324

```

<210> 140
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 140

```

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

```

<210> 141
 <211> 357
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 141

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttaac aactttgtca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagt ggtctcagct attagtgtc gtggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga acccctttga ctattggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357
```

<210> 142

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 142

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

115

<210> 143

<211> 325

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 143

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaaattag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatagt gcctccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaac 325
```

<210> 144

<211> 108

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 144

```

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

```

<210> 145
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 145

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcacccgtc cctca 375

```

<210> 146
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 146

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Glu	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Gly	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50				55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70				75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90				95		
Ala	Lys	Asp	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Arg	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Leu
			100					105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Ser	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

<210> 147
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 147
 ggattcacct ttagagacta tgcc 24

<210> 148
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 148

Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 149
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 149
 attagtgggt ccggtggtaa caca 24

<210> 150
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 150

ES 2 675 779 T3

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

5
<210> 151
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 151
gcgaaagatc gactctctat aacaattgc ccacgtatt atggttggc cgtc 54

15
<210> 152
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 152

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

25
<210> 153
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 153

gacatcgtgt tgaccagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agtcaggga gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagatcttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacga 339

40
<210> 154
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 154

ES 2 675 779 T3

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1           5           10           15

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

```

<210> 155
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 155
 cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat 33

<210> 156
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 156

```

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1           5           10

```

<210> 157
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 157
 ttgggttct 9

<210> 158
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 158

Leu Gly Ser
1

5
<210> 159
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 159
atgcaagctc tacaaactcc gtacact 27

15
<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 160

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

25
<210> 161
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 161

```
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372
```

40
<210> 162
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 162

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Glu	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Gly	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Asp	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Arg	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Leu
			100					105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser				
		115					120								

<210> 163
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 163

gacatcgtga	tgacccagtc	tccactctcc	ctgcccgctca	cccctggaga	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggtctagtca	gagcctcctg	tatagtattg	gatacaacta	tttggattgg	120
tacctgcaga	agtcagggca	gtctccacag	ctccttatct	atttggggtc	taatcgggcc	180
tccgggggtcc	ctgacagggt	cagtggcagt	ggatcaggca	cagattttac	actgaaaatc	240
agcacagtgg	aggctaggga	tgttgggttt	tattactgca	tgcaagctct	acaaactccg	300
tacacttttg	gccaggggac	caagctggag	atcaaa			336

<210> 164
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 164

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

<210> 165

<211> 373
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 165

```
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgcc a tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagt ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
```

<210> 166
<211> 124
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 166

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20      25      30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100     105     110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115     120
```

<210> 167
25 <211> 337
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Sintética

<400> 167

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatctc atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggtgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
```

<210> 168
35 <211> 112

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 168

```

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
      85           90           95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
      100          105          110

```

<210> 169
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 169

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttggagcagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgagggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcaccgtct cctca                                     375

```

<210> 170
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 170

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Val	Leu	Glu	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50				55					60					
Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Asn	His	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Arg	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Leu
			100					105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Ser	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

<210> 171
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 171
 ggattcacct ttagagacta tgcc 24

<210> 172
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 172

Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 173
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 173
 attagtggta gtggtgtaa taca 24

<210> 174
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 174

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

5
<210> 175
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 175
gcgaaagatc gactctccat aacaattcgc ccacgctatt acggtttgga cgtc 54

15
<210> 176
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 176

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

25
<210> 177
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 177

gatattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatcttg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaagtgc ctaaaactct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

40
<210> 178
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 178

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

<210> 179
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 179
 caggacatta gcaattat 18

<210> 180
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 180

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 181
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 181
 gctgcatcc 9

<210> 182
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 182

Ala Ala Ser
1

<210> 183
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 183
 10 caaaagtata acagtgcgcc gtacact 27
 <210> 184
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 184
 Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 185
 25 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintética
 <400> 185
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttggagcagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgagggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cc 372
 35
 <210> 186
 <211> 124
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 186
 45

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20      25      30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50      55      60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His Thr Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100      105      110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115      120

```

<210> 187
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 187

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaagtgc ctaaactcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a                                     321

```

<210> 188
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 188

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20      25      30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35      40      45
Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65      70      75      80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85      90      95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100      105

```

<210> 189

<211> 373
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 189

```
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccagggt 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtgggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgctattac gggttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
```

<210> 190
<211> 124
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 190

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20      25      30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100     105     110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115     120
```

<210> 191
25 <211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Sintética

<400> 191

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttgccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

<210> 192
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 192

10

```

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

```

<210> 193
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

20

<400> 193

```

gaagtgcacc tgggtggaatc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
accggggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacg      355

```

25

<210> 194
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Sintética

<400> 194

```

Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
           20           25           30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
           35           40           45
Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
           50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

```

35

ES 2 675 779 T3

65						70						75					80
Leu	Glu	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Lys	Trp	Gly	Thr	Arg	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr		
			100					105					110				
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
			115														

5 <210> 195
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 195
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

15 <210> 196
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 196

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

25 <210> 197
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

35 <400> 197
 ctagtogga caagtgtcag tata 24

40 <210> 198
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

45 <400> 198

Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile
1 5

50 <210> 199
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintética

<400> 199
gcaaaatggg ggacccgggg gtatttgac tac 33

5
<210> 200
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 200

Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

15
<210> 201
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 201

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggttag cctgggtatca gcagagtcca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatcaatgtt gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggcgaccaa ac 322

30
<210> 202
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35
<220>
<223> Sintética

<400> 202

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

40
<210> 203
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

5 <400> 203
 caggatatta gtatttgg 18

10 <210> 204
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintética
 <400> 204

Gln Asp Ile Ser Ile Trp
 1 5

20 <210> 205
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintética
 <400> 205
 gttgcatcc 9

30 <210> 206
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintética
 <400> 206

40 Val Ala Ser
 1

45 <210> 207
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Sintética
 <400> 207
 caacaggcta acagtttccc gatcacc 27

55 <210> 208
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Sintética
 <400> 208

ES 2 675 779 T3

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 209
<211> 355
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 209

```
gagggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  ttggtacagc  ctggcaggtc  cctgagactc  60
tcctgtgagg  cctctggatt  cacctttgat  gattatgcca  tgcactgggt  ccggcaagct  120
ccggggaagg  gcctggaatg  ggtctcaggt  cttagtcgga  caagtgtcag  tataggctat  180
gcggaactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctccctttat  240
ttggaaatga  acagtctgag  acctgaggac  acggccttat  attactgtgc  aaaatggggg  300
acccgggggt  attttgacta  ctggggccag  ggaaccctgg  tcaccgtctc  ctacg      355
```

<210> 210
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 210

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

<210> 211
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 211

ES 2 675 779 T3

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggttag cctgggtatca gcagagtcca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatcaatggt gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

```

<210> 212
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 212

```

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

```

<210> 213
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 213

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggt attttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355

```

<210> 214
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 214

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

<210> 215
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 215

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggcgagtc ggaatattag atttggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agggtcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcgcccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322
  
```

<210> 216
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 216

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

<210> 217
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 217

```
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacctttagc acctatgcc a tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctactggaa cttegatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca 363
```

<210> 218
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 218

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Leu	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ile	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Asp	Ser	Thr	Ser	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ser	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Val	Ile	Ala	Ala	Arg	Pro	His	Trp	Asn	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly
			100					105					110		
Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120								

<210> 219
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 219

ggaatcacct ttagcaccta tgcc 24

<210> 220
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 220

Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

5 <210> 221
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 221
attagtggta gtggtgatag caca 24

15 <210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

25 <400> 222

Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr
1 5

30 <210> 223
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética

<400> 223
gcgaaagtca tagcagctcg tctcactgg aacttcgac tc 42

40 <210> 224
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintética

<400> 224

Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu
1 5 10

50 <210> 225
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Sintética

<400> 225

ES 2 675 779 T3

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agatatttag cctgggtatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

<210> 226
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 226

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

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

<210> 227
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 227

cagagtgtta gtagatat 18

<210> 228
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 228

Gln Ser Val Ser Arg Tyr
1 5

<210> 229
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

 <400> 229
 gatgcatcc 9

 <210> 230
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 <400> 230

 Asp Ala Ser
 1

 <210> 231
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 231
 cagcagcgta gtgactggcc gctcact 27

 <210> 232
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 232

 Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu Thr
 1 5

 <210> 233
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 233

 gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggaat cacctttagc acctatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
 ccaggggagg ggctggagt ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
 gcagctcgtc ctcaactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctgggt cactgtctcc 360
 tca 363

 <210> 234
 <211> 121
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 234

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Leu	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ile	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Asp	Ser	Thr	Ser	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50				55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ser	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65				70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Lys	Val	Ile	Ala	Ala	Arg	Pro	His	Trp	Asn	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly
				100				105					110		
	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120							

10

<210> 235

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 235

gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgttagt	agatatttag	cctggtatca	acagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatgat	gcatccaaca	gggccactgg	catcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240
gaagattttg	gagtttatta	ctgtcagcag	cgtagtgact	ggccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tgagatcaa	acgg				324

20

<210> 236

<211> 107

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 236

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

<210> 237
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 237

```

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat caccttttagc acctatgccca tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctcactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca 363
    
```

<210> 238
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 238

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ile	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Val	Ile	Ala	Ala	Arg	Pro	His	Trp	Asn	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly
			100					105					110		
Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
			115				120								

<210> 239
 <211> 324

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 239

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggatatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagtgtact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

<210> 240
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 240

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35           40           45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu

85           90           95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100          105

```

<210> 241
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 241

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tcttggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
tcctca                                     366

```

<210> 242
<211> 122
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 242

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Thr	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Ile	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Asn	Asn	Gln	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	His	Thr	Leu	Tyr
65					70				75						80
Leu	Glu	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Thr	Lys	Ala	Ile	Ser	Ile	Ser	Gly	Thr	Tyr	Asn	Trp	Phe	Asp	Ser	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
		115					120								

<210> 243

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 243

ggattcacct tcagtagtaa tggc 24

<210> 244

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 244

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Asn	Gly
1				5			

<210> 245

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 245

atatcatatg atggaaataa tcaa 24

<210> 246

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 246

Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln
1 5

10 <210> 247
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

<400> 247
acaaaagcca tctctataag tggaacttac aactgggtcg attcc 45

20 <210> 248
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintética

<400> 248

Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser
1 5 10 15

30 <210> 249
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética

40 <400> 249

gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

45 <210> 250
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Sintética

<400> 250

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

<210> 251
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 251
 cagagtgtta gcaggtag 18

<210> 252
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 252

Gln	Ser	Val	Ser	Arg	Tyr
1				5	

<210> 253
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 253
 gatgcatcc 9

<210> 254
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 254

Asp	Ala	Ser
1		

<210> 255
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 255
 10 caacagcgta gcaactggcc gctcact 27
 <210> 256
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 256
 Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 257
 25 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintética
 <400> 257
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
 ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
 tctataagtg gaacttacia ctggttcgat tcttggggcc aggggaaccct ggtcacccgc 360
 tcctca 366
 35
 <210> 258
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 258
 45

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Thr	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Ile	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Asn	Asn	Gln	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	His	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Glu	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Thr	Lys	Ala	Ile	Ser	Ile	Ser	Gly	Thr	Tyr	Asn	Trp	Phe	Asp	Ser	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
		115					120								

<210> 259
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 259

gaaattgtat	tgacacagtc	tccagccatc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgttagc	aggtacttag	cctggtacca	acagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatgat	gcatccaaca	gggccactgg	catcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcaacag	cgtagcaact	ggccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	acgg				324

<210> 260
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 260

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

Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			100						105	

<210> 261
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 261

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tcctggggcc agggaaccct ggtcaccgctc 360
tcctca
```

<210> 262
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 262

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
          20          25          30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
          65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser Trp
          100          105          110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120
```

<210> 263
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 263

```
gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg
```

<210> 264
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 264

10

```

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

```

<210> 265
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

20

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(8)
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

25

<400> 265

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1           5

```

30

<210> 266
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Sintética

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(8)
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

40

<400> 266

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1           5

```

45

<210> 267
 <211> 18

	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
5	<220>
	<223> Sintética
10	<220>
	<221> VARIANTE
	<222> (1)...(18)
	<223> Xaa = Cualquier aminoácido
	<400> 267
	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa 1 5 10 15 Xaa Xaa
15	<210> 268
	<211> 11
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
20	<220>
	<223> Sintética
25	<220>
	<221> VARIANTE
	<222> (1)...(11)
	<223> Xaa = Cualquier aminoácido
	<400> 268
30	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa 1 5 10
35	<210> 269
	<211> 3
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
40	<220>
	<223> Sintética
45	<220>
	<221> VARIANTE
	<222> (1)...(3)
	<223> Xaa = Cualquier aminoácido
	<400> 269
	Xaa Xaa Xaa 1
50	<210> 270
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
55	<220>
	<223> Sintética
60	<220>
	<221> VARIANTE
	<222> (1)...(9)

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 270

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

5

<210> 271

<211> 330

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

15

<400> 271

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70				75					80	
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90					95		
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100					105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
		115				120						125			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	130					135					140				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150					155					160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			165					170					175		
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185					190		
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195				200						205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210					215					220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
225					230					235					240
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			245						250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
		260						265					270		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
			325						330						

<210> 272

<211> 327

20

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 272

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1      5      10      15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20      25      30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35      40      45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50      55      60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65      70      75      80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85      90      95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
      100      105      110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      115      120      125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
      130      135      140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145      150      155      160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
      165      170      175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
      180      185      190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
      195      200      205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      210      215      220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225      230      235      240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      245      250      255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      260      265      270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275      280      285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290      295      300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305      310      315      320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
      325

```

10 <210> 273
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

20 <400> 273

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1		5		10		15
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala
		20		25		30
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
		35		40		45
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
		50		55		60
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
65				70		75
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
			85			90
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly
		100		105		110
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
		115		120		125
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
		130		135		140
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro
145				150		155
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
			165			170
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
		180		185		190
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
		195		200		205
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr
		210		215		220
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
225				230		235
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
			245			250
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
		260		265		270
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
		275		280		285
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
		290		295		300
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
305				310		315
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys
			325			

<210> 274

<211> 207

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 274

Met	Lys	Val	Leu	Gln	Glu	Pro	Thr	Cys	Val	Ser	Asp	Tyr	Met	Ser	Ile
1				5					10					15	
Ser	Thr	Cys	Glu	Trp	Lys	Met	Asn	Gly	Pro	Thr	Asn	Cys	Ser	Thr	Glu
			20					25					30		
Leu	Arg	Leu	Leu	Tyr	Gln	Leu	Val	Phe	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	His	Thr
		35					40					45			
Cys	Ile	Pro	Glu	Asn	Asn	Gly	Gly	Ala	Gly	Cys	Val	Cys	His	Leu	Leu
	50					55					60				
Met	Asp	Asp	Val	Val	Ser	Ala	Asp	Asn	Tyr	Thr	Leu	Asp	Leu	Trp	Ala
65					70					75				80	
Gly	Gln	Gln	Leu	Leu	Trp	Lys	Gly	Ser	Phe	Lys	Pro	Ser	Glu	His	Val
			85						90					95	
Lys	Pro	Arg	Ala	Pro	Gly	Asn	Leu	Thr	Val	His	Thr	Asn	Val	Ser	Asp
			100					105					110		
Thr	Leu	Leu	Leu	Thr	Trp	Ser	Asn	Pro	Tyr	Pro	Pro	Asp	Asn	Tyr	Leu
		115					120					125			
Tyr	Asn	His	Leu	Thr	Tyr	Ala	Val	Asn	Ile	Trp	Ser	Glu	Asn	Asp	Pro
	130					135					140				
Ala	Asp	Phe	Arg	Ile	Tyr	Asn	Val	Thr	Tyr	Leu	Glu	Pro	Ser	Leu	Arg
145					150					155				160	
Ile	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Lys	Ser	Gly	Ile	Ser	Tyr	Arg	Ala	Arg	Val
			165						170					175	
Arg	Ala	Trp	Ala	Gln	Cys	Tyr	Asn	Thr	Thr	Trp	Ser	Glu	Trp	Ser	Pro
			180					185					190		
Ser	Thr	Lys	Trp	His	Asn	Ser	Tyr	Arg	Glu	Pro	Phe	Glu	Gln	His	
		195					200					205			

<210> 275

<211> 231

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 275

Met	Gly	Trp	Leu	Cys	Ser	Gly	Leu	Leu	Phe	Pro	Val	Ser	Cys	Leu	Val	1	5	10	15
Leu	Leu	Gln	Val	Ala	Ser	Ser	Gly	Ser	Met	Lys	Val	Leu	Gln	Glu	Pro	20	25	30	
Thr	Cys	Val	Ser	Asp	Tyr	Met	Ser	Ile	Ser	Thr	Cys	Glu	Trp	Lys	Met	35	40	45	
Gly	Gly	Pro	Thr	Asn	Cys	Ser	Ala	Glu	Leu	Arg	Leu	Leu	Tyr	Gln	Leu	50	55	60	
Val	Phe	Gln	Ser	Ser	Glu	Thr	His	Thr	Cys	Val	Pro	Glu	Asn	Asn	Gly	65	70	75	80
Gly	Val	Gly	Cys	Val	Cys	His	Leu	Leu	Met	Asp	Asp	Val	Val	Ser	Met	85	90	95	
Asp	Asn	Tyr	Thr	Leu	Asp	Leu	Trp	Ala	Gly	Gln	Gln	Leu	Leu	Trp	Lys	100	105	110	
Gly	Ser	Phe	Lys	Pro	Ser	Glu	His	Val	Lys	Pro	Arg	Ala	Pro	Gly	Asn	115	120	125	
Leu	Thr	Val	His	Thr	Asn	Val	Ser	Asp	Thr	Val	Leu	Leu	Thr	Trp	Ser	130	135	140	
Asn	Pro	Tyr	Pro	Pro	Asp	Asn	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Asp	Leu	Thr	Tyr	Ala	145	150	155	160
Val	Asn	Ile	Trp	Ser	Glu	Asn	Asp	Pro	Ala	Tyr	Ser	Arg	Ile	His	Asn	165	170	175	
Val	Thr	Tyr	Leu	Lys	Pro	Thr	Leu	Arg	Ile	Pro	Ala	Ser	Thr	Leu	Lys	180	185	190	
Ser	Gly	Ile	Ser	Tyr	Arg	Ala	Arg	Val	Arg	Ala	Trp	Ala	Gln	His	Tyr	195	200	205	
Asn	Thr	Thr	Trp	Ser	Glu	Trp	Ser	Pro	Ser	Thr	Lys	Trp	Tyr	Asn	Ser	210	215	220	
Tyr	Arg	Glu	Pro	Phe	Glu	Gln										225	230		

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-receptor de interleucina-4 humana (IL-4R), o fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso en un método de tratamiento en un paciente de la dermatitis atópica de moderada a grave, en la que el paciente es resistente, no sensible o inadecuadamente sensible, a corticosteroides tópicos o a inhibidores tópicos de calcineurina.
- 10 2. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 1, en la que el paciente tiene antecedentes recientes documentados, en el plazo de tres meses antes de la visita de selección, de respuesta inadecuada a tratamiento ambulatorio con corticosteroides tópicos o inhibidores tópicos de calcineurina, que comprende uno o más de: (i) dejar de alcanzar una puntuación de IGA de 0 (normal) a 2 (leve) a pesar del tratamiento con corticosteroides tópicos de media a alta potencia aplicados diariamente durante al menos 28 días; o (ii) dejar de alcanzar una puntuación de la Evaluación Global del Investigador (IGA) de 0 (normal) a 2 (leve) a pesar del tratamiento con corticosteroides tópicos super-potentes aplicados diariamente durante al menos 14 días.
- 15 3. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 1 o 2, en la que cada dosis de la composición farmacéutica administrada en el método, comprende de 50 a 600 mg del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.
- 20 4. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que cada dosis de la composición farmacéutica administrada en el método, comprende 300 mg del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.
- 25 5. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 1 o 2, en la que el método comprende administrar al paciente una dosis inicial de la composición farmacéutica; seguido de administrar al paciente una o más dosis posteriores de la composición farmacéutica, en la que cada dosis posterior se administra al paciente una semana o dos semanas después de la dosis inmediatamente precedente.
- 30 6. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 5, en la que la dosis inicial comprende 600 mg del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo; y en la que la dosis posterior comprende de 75 mg a 300 mg del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.
- 35 7. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 5, en la que la dosis inicial es dos veces la cantidad de la(s) dosis posterior(es).
- 40 8. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de las cadenas pesadas y ligeras en un par de secuencias de aminoácidos de la región variable de cadenas pesadas/región variable de cadenas ligeras (HCVR/LCVR) que comprende las SEQ ID NO: 162/164.
- 45 9. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 8, en la que el anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende tres CDR de cadenas pesadas (HCDR) que comprenden las SEQ ID NO: 148, 150 y 152, respectivamente, y tres CDR de cadenas ligeras (LCDR) que comprenden las SEQ ID NO: 156, 158 y 160, respectivamente.
- 50 10. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que el paciente, tras la administración de la composición farmacéutica, presenta una mejora en un parámetro asociado a la dermatitis atópica (DA), en la que la mejora en el parámetro asociado a DA es:
 - (I) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de la Evaluación Global del Investigador (IGA) de al menos el 25 %;
 - 55 (II) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de la Escala de Calificación Numérica (NRS) de prurito de al menos el 25 %;
 - (III) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación del Área de Eccema e Índice de Gravedad (EASI) de al menos el 45 %;
 - (IV) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de la Puntuación de Dermatitis Atópica (SCORAD) de al menos el 30 %;
 - 60 (V) una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de Prurito 5-D de al menos el 15 %; o
 - (VI) una disminución desde el nivel inicial en la Puntuación de Participación del Área Superficial del Cuerpo de Dermatitis Atópica (BSA) de al menos el 35 %.
- 65 11. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 10, en la que la mejora en el parámetro asociado a DA es:

- (a) una disminución desde el nivel inicial en IGA de al menos el 35 % en el día 22 después de la administración de la primera dosis de la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo;
- 5 (b) una disminución desde el nivel inicial en NRS de al menos el 30 % al final de la semana 2 después de la administración de la primera dosis de la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo;
- (c) una disminución desde el nivel inicial en EASI de al menos el 50 % en el día 29 después de la administración de la primera dosis de la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo;
- 10 (d) una disminución desde el nivel inicial en SCORAD de al menos el 35 % en el día 29 después de la administración de la primera dosis de la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo; o
- (e) una disminución desde el nivel inicial en la punción de prurito 5-D de al menos el 25 % o al menos el 30 % hasta el día 85 después de la administración de la primera dosis de la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.
- 15
12. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 10, en la que la mejora en el parámetro asociado a DA es una disminución desde el nivel inicial en la puntuación de BSA de al menos el 35 % en el día 29 después de la administración de la primera dosis de la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.
- 20
13. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que el método comprende además administrar simultáneamente corticosteroides tópicos.
- 25
14. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 13, en la que el método comprende un periodo inicial donde se administra el anticuerpo anti-IL-4R humana, o fragmento de unión al antígeno del mismo, y corticosteroide tópico, después, un periodo posterior, donde la dosificación de corticosteroides tópicos se reduce gradualmente, mientras continúa la administración del anticuerpo anti-IL-4R humana o fragmento de unión al antígeno del mismo.
- 30
15. Una composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 14, en la que la cantidad de corticosteroides tópicos se reduce el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, o más, en comparación con la dosis durante el periodo de tratamiento inicial.
- 35
16. Una composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que la composición farmacéutica se administra mediante inyección subcutánea.

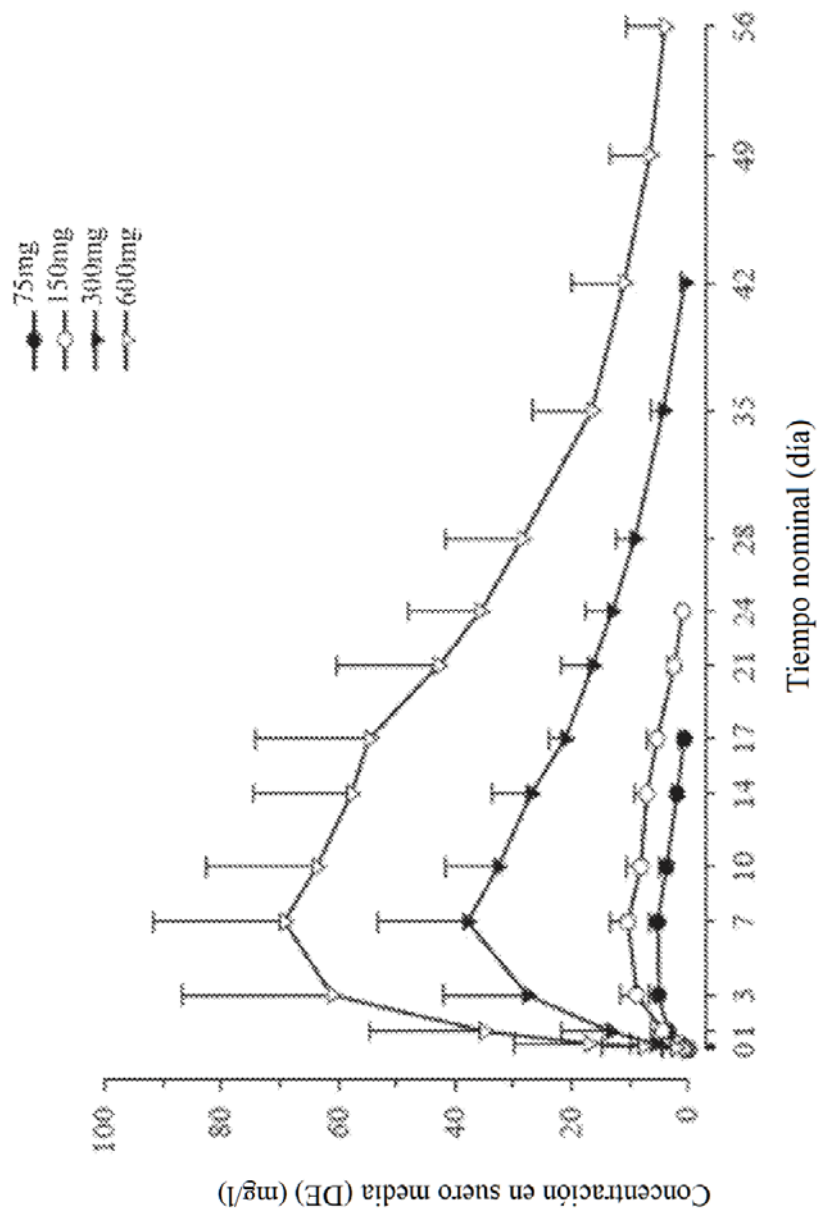
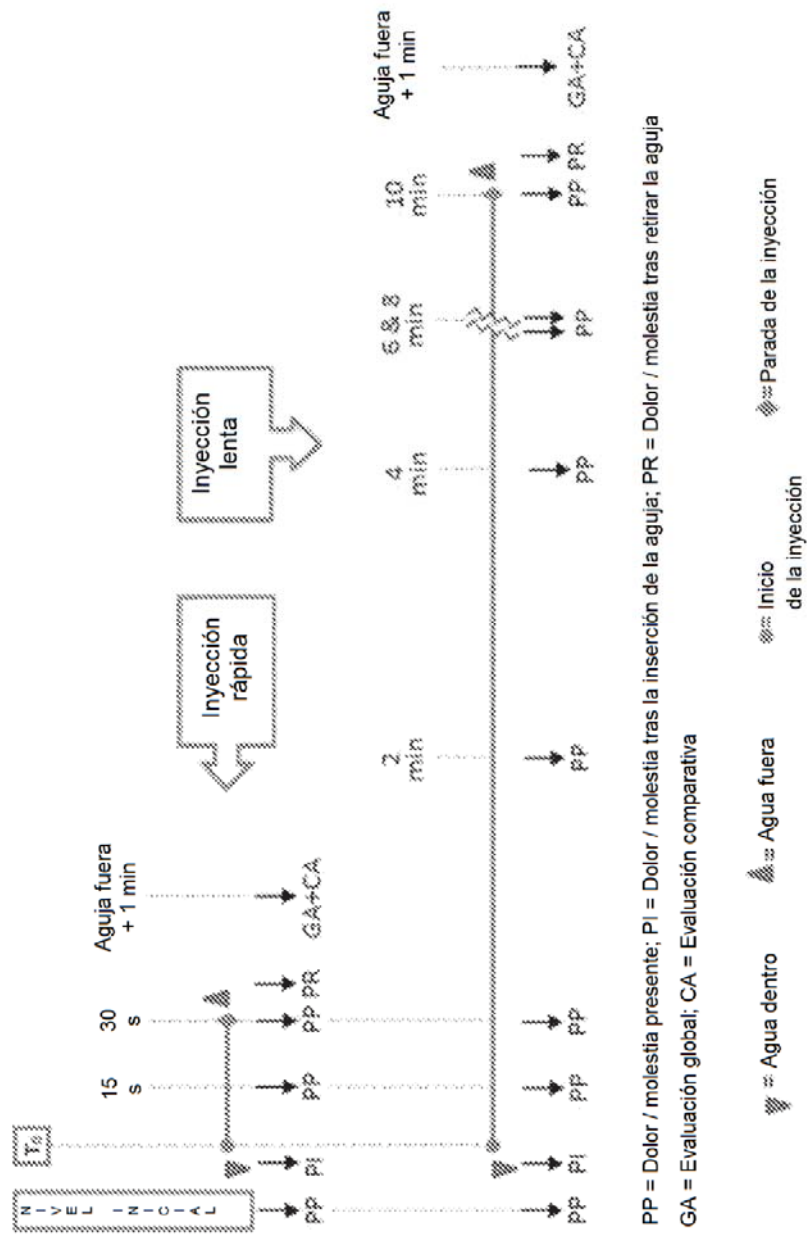


Figura 1



PP = Dolor / molestia presente; PI = Dolor / molestia tras la inserción de la aguja; PR = Dolor / molestia tras retirar la aguja
GA = Evaluación global; CA = Evaluación comparativa

Figura 2

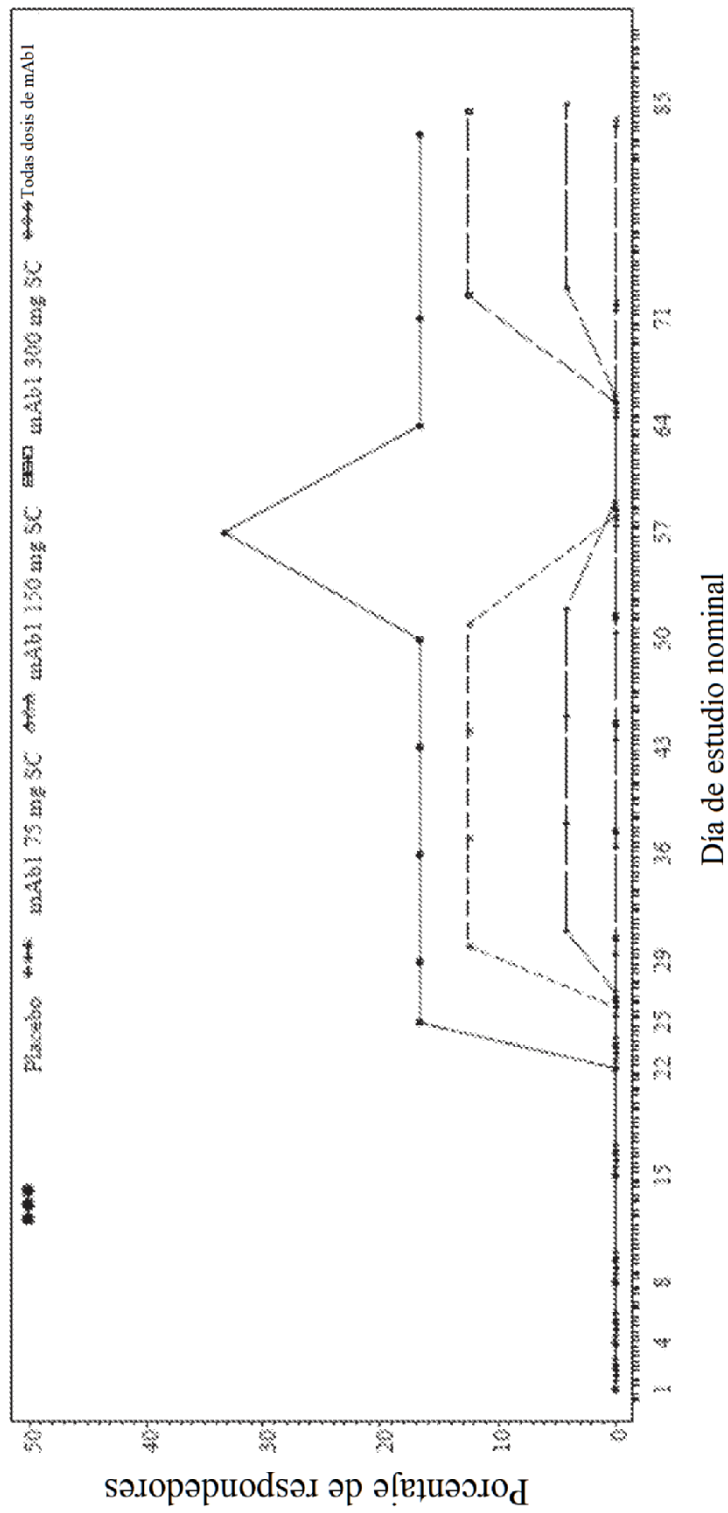


Figura 3

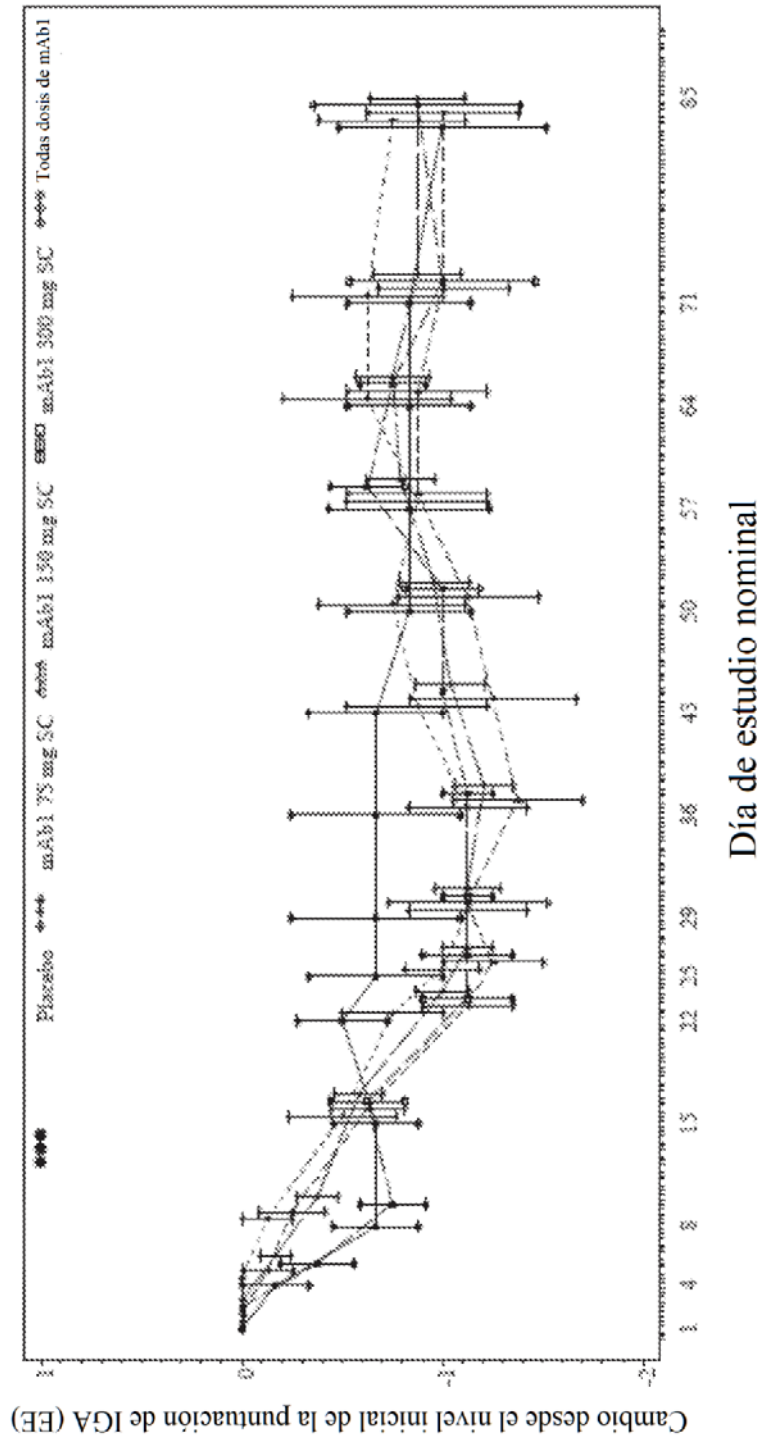


Figura 4

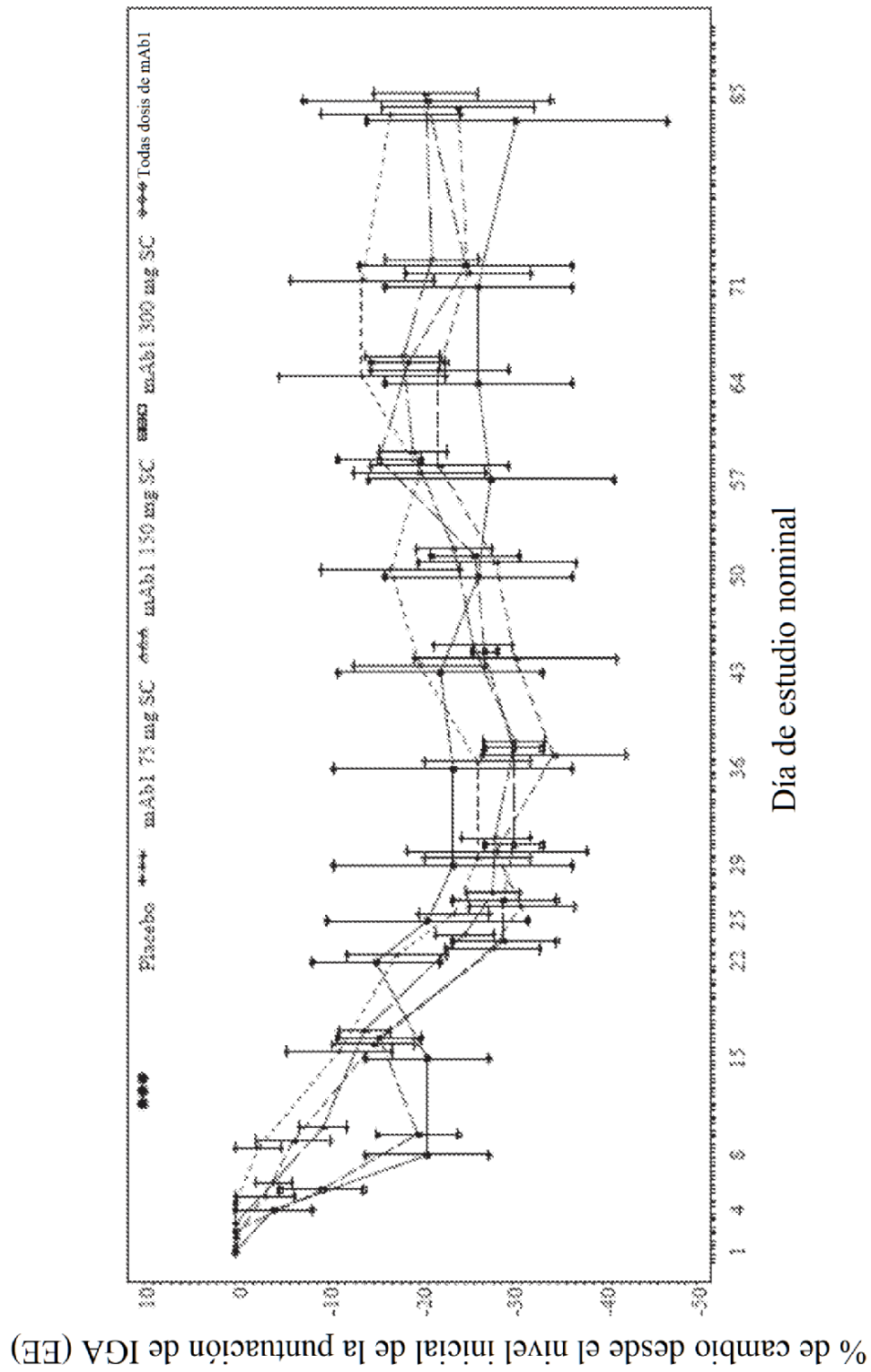


Figura 5

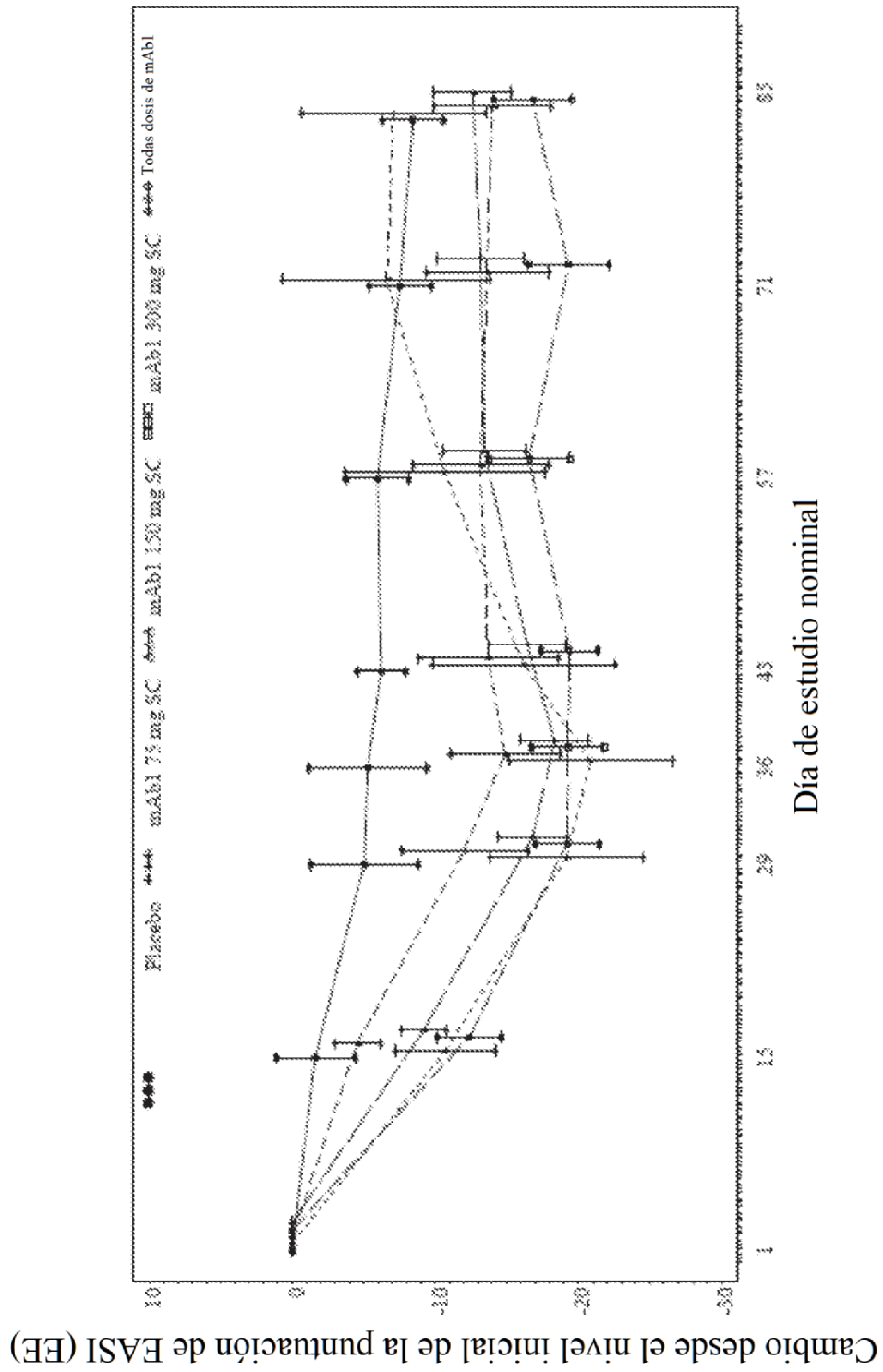


Figura 6

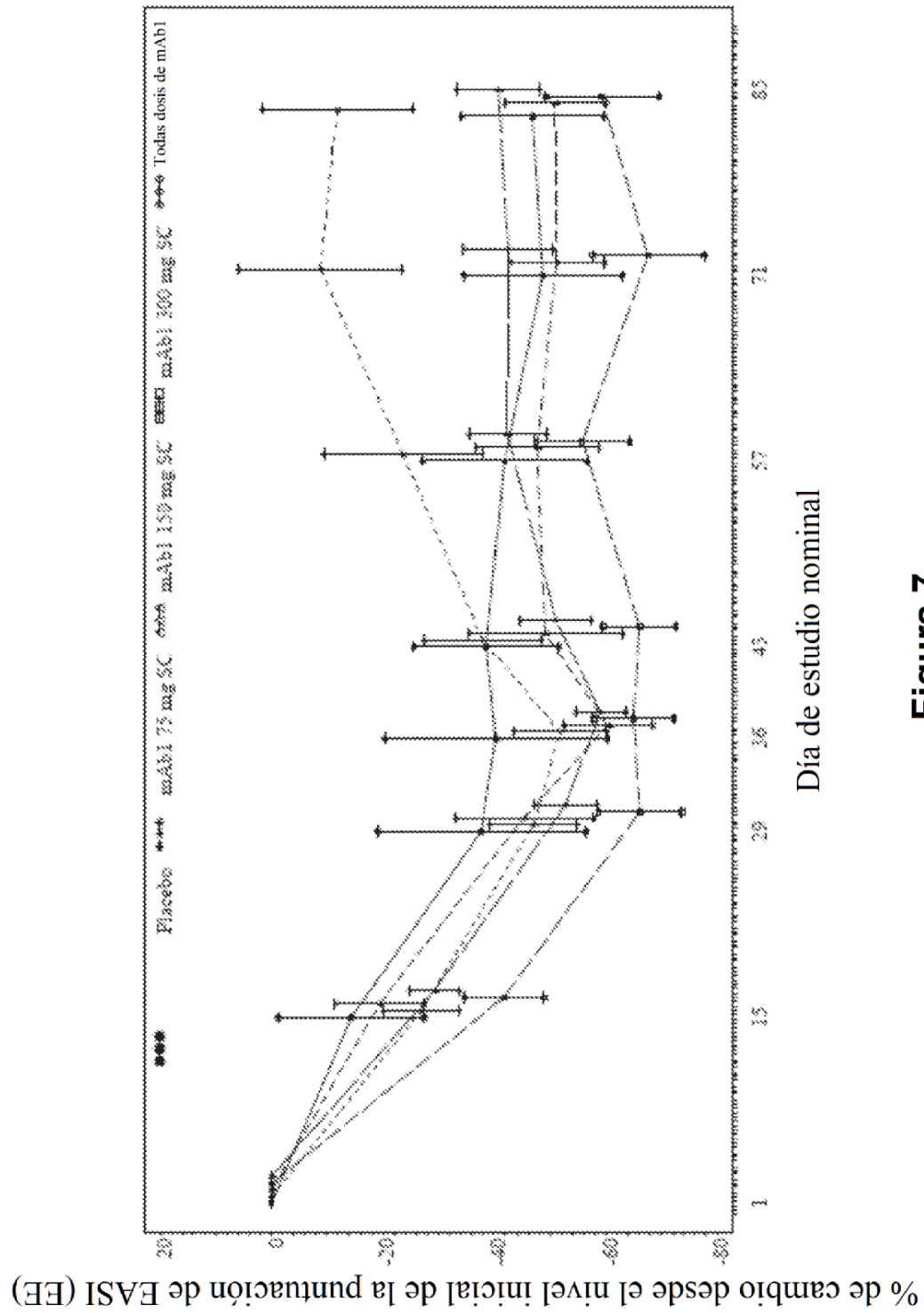


Figura 7

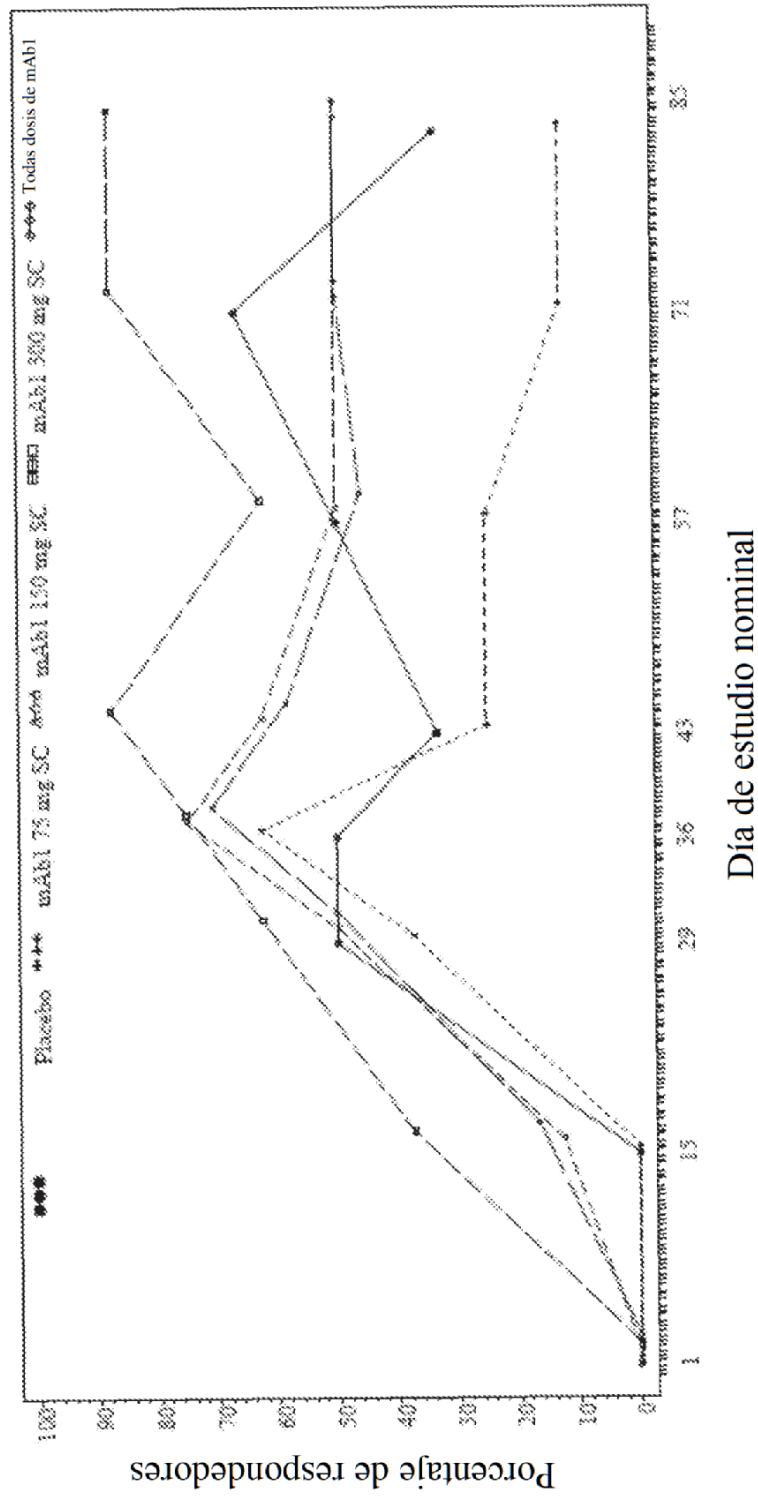


Figura 8

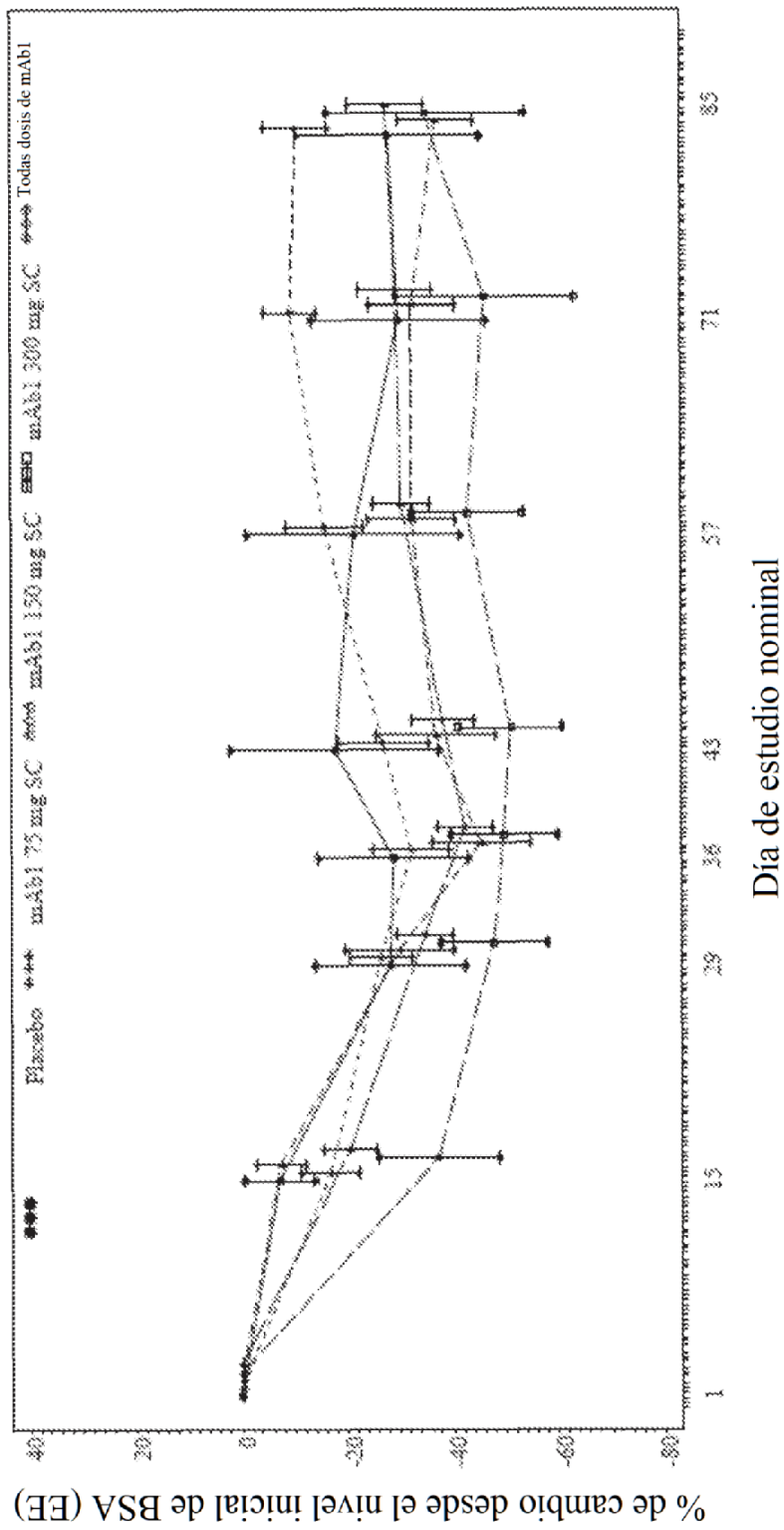


Figura 10

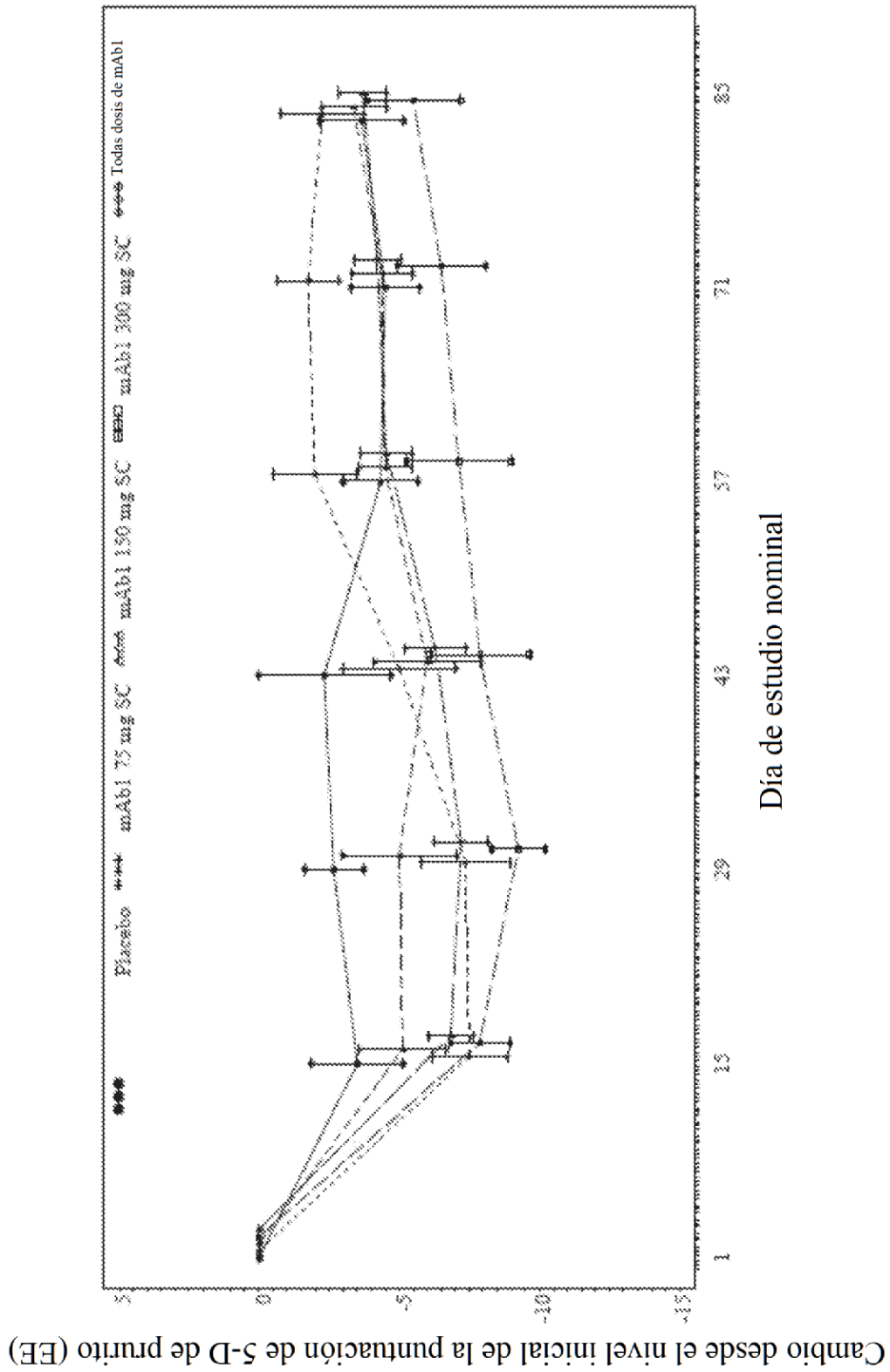


Figura 11

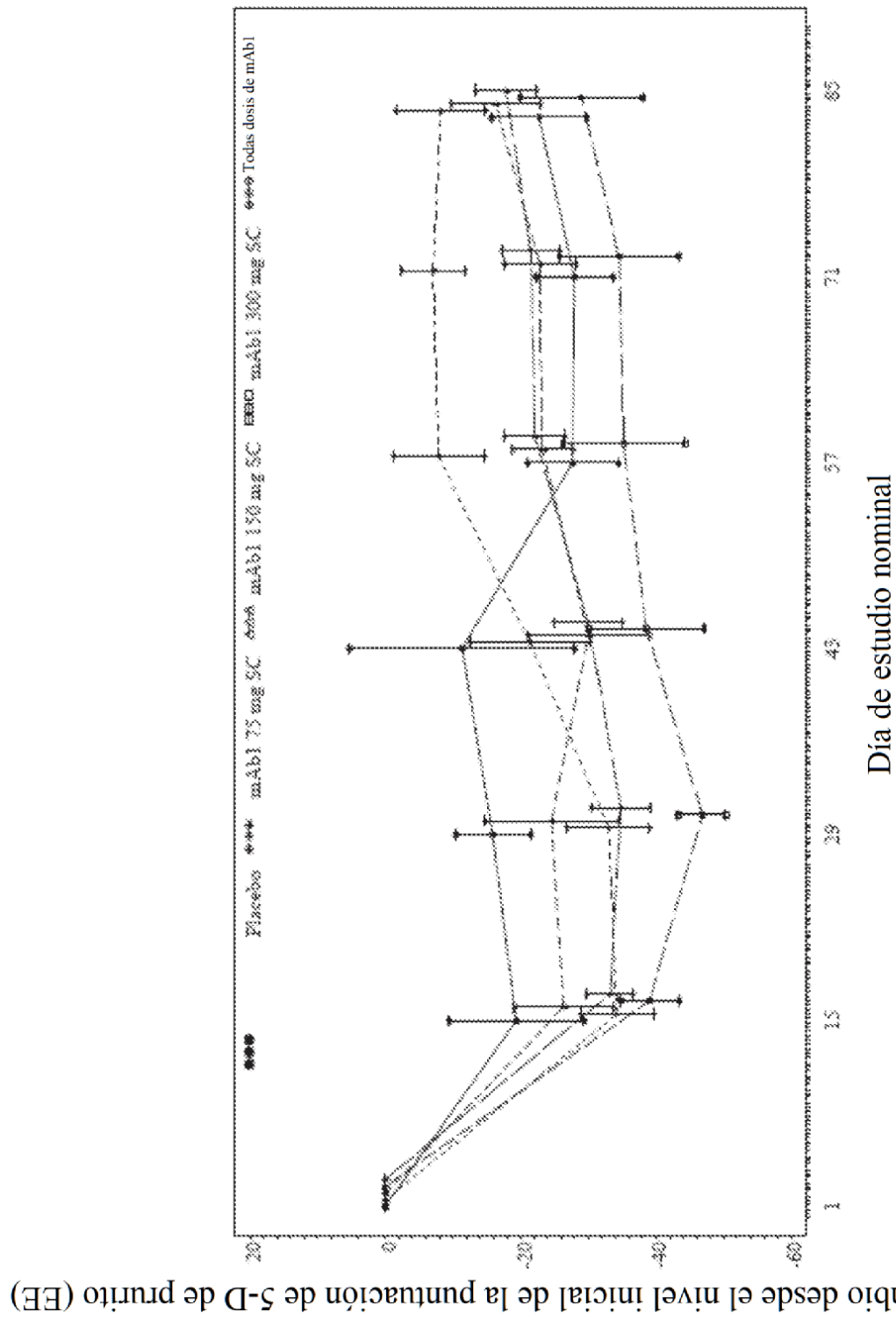


Figura 12

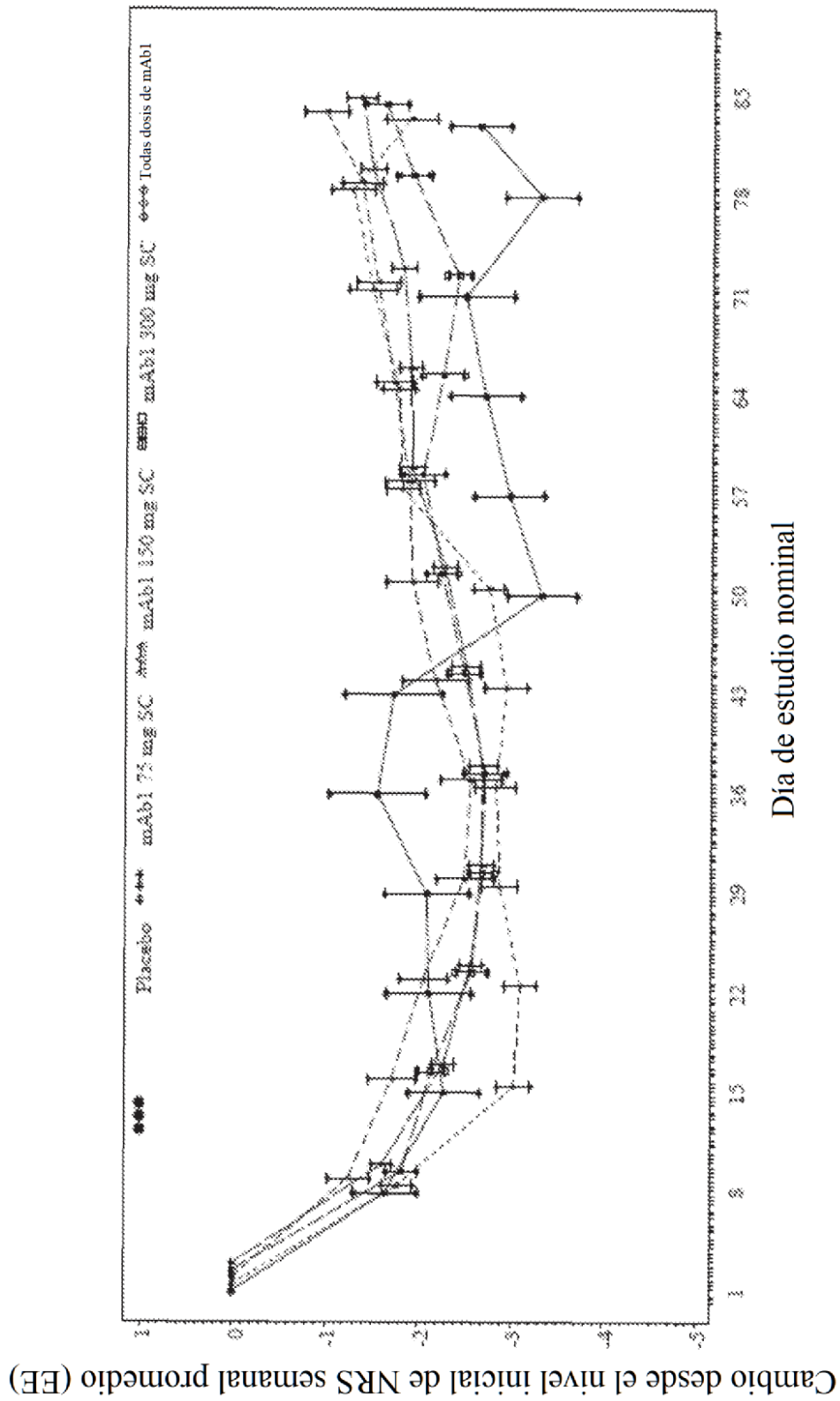


Figura 13

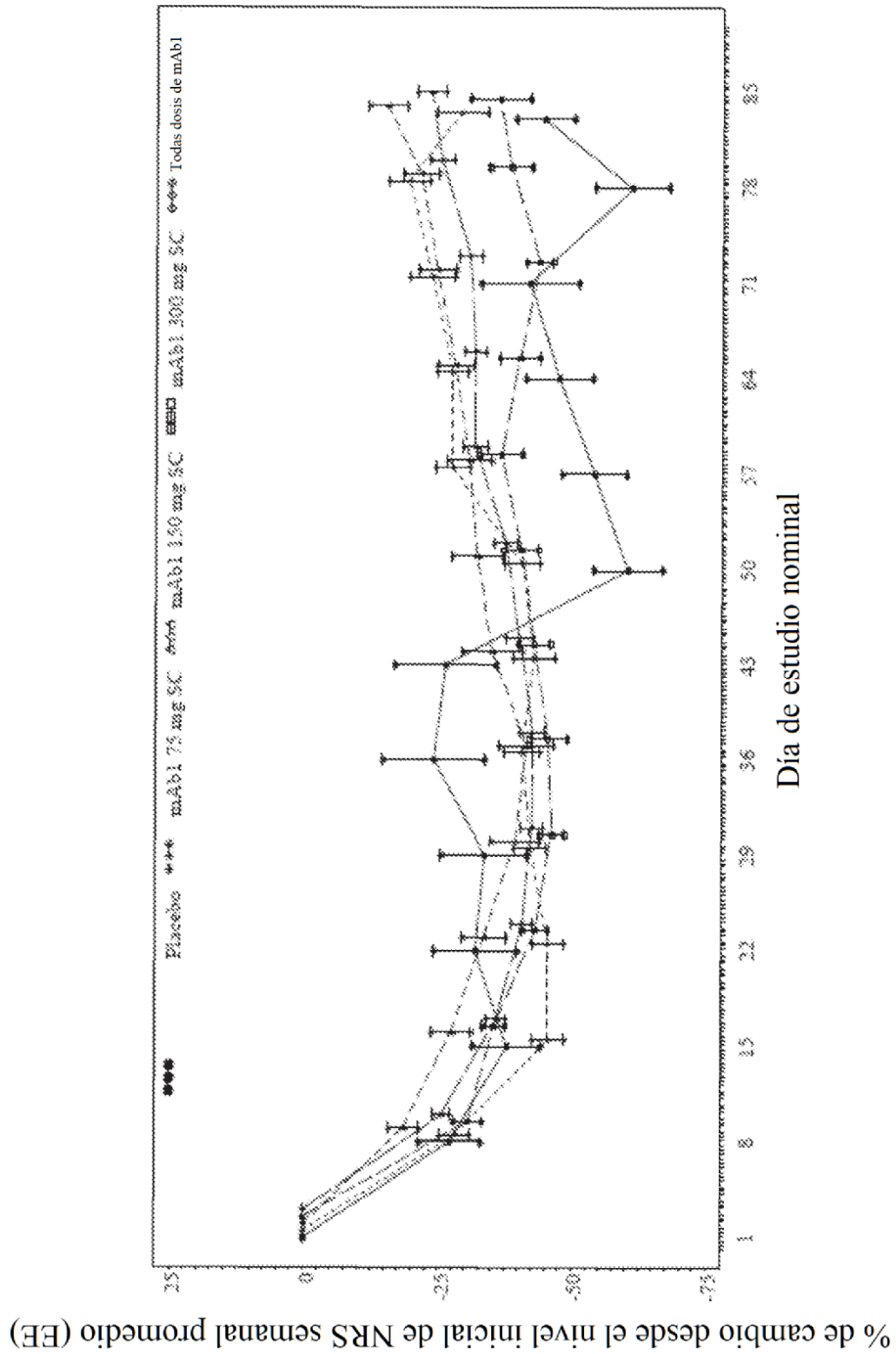


Figura 14

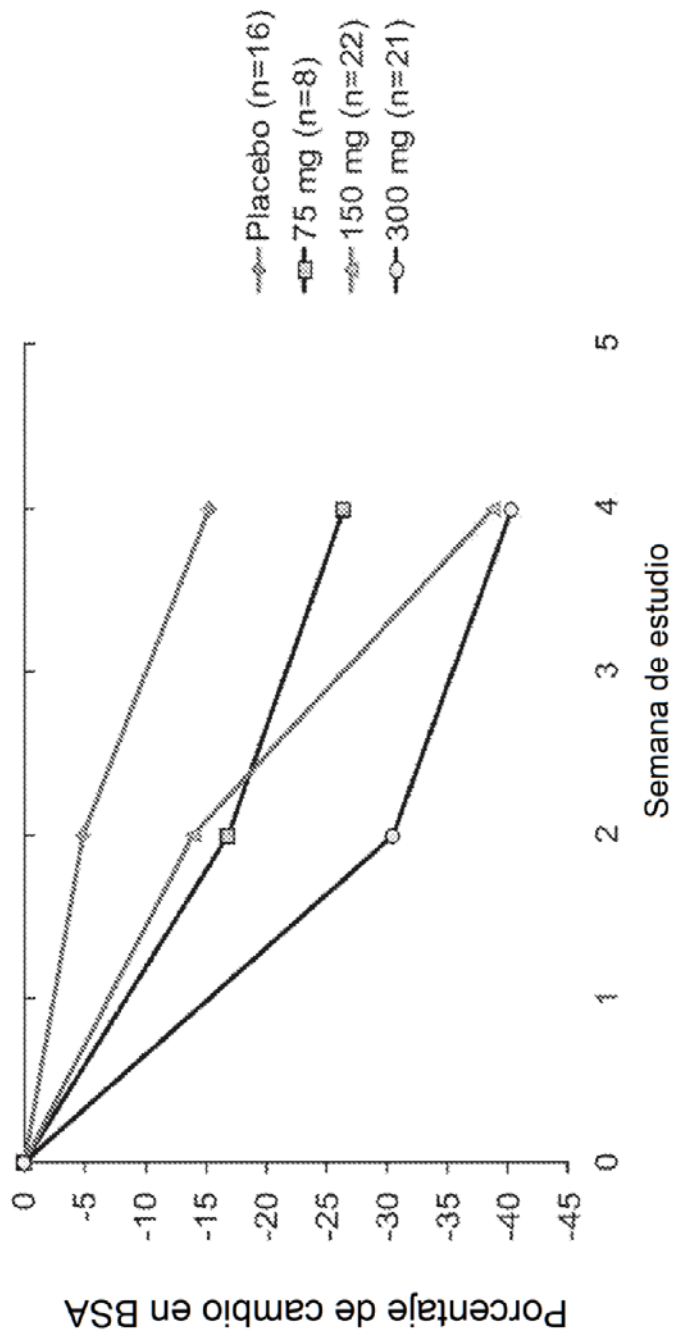


Figura 15

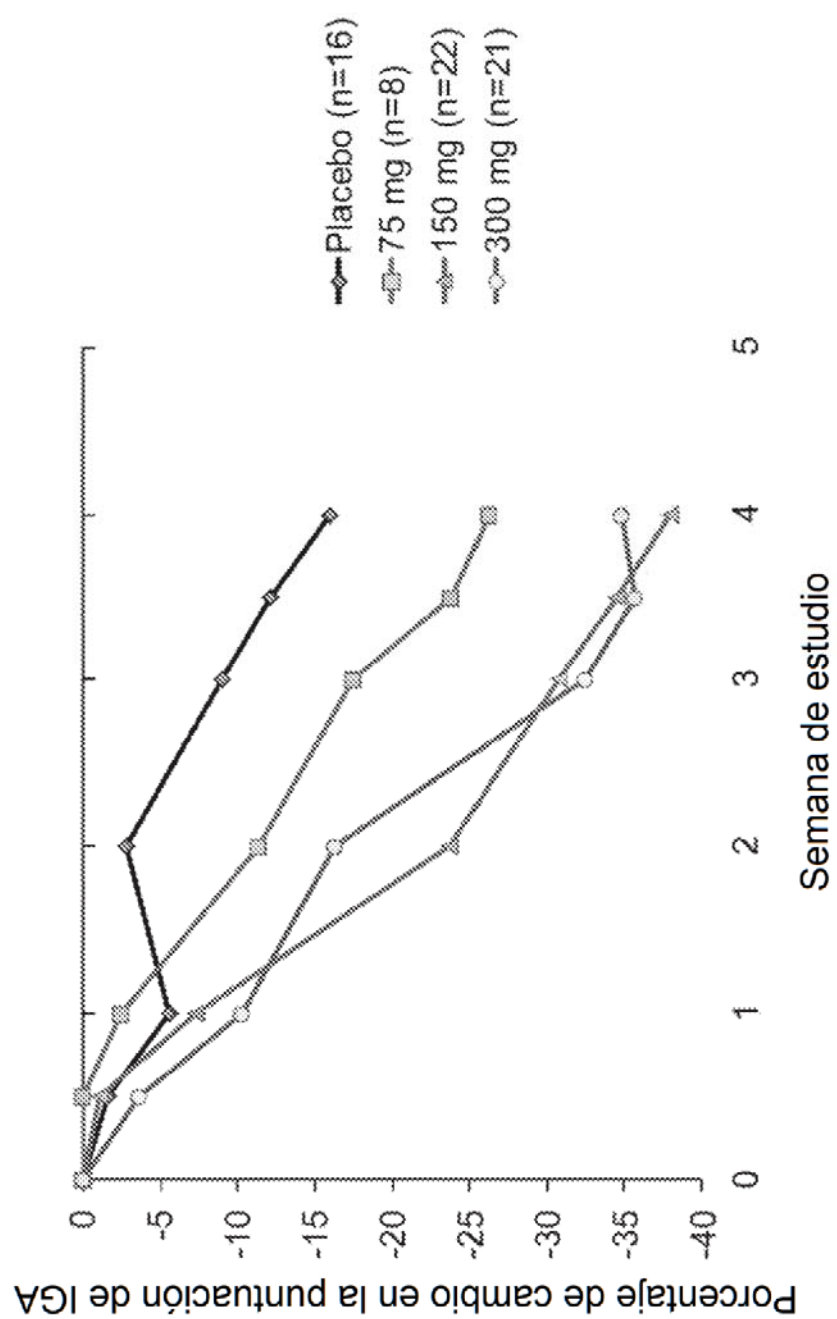


Figura 16

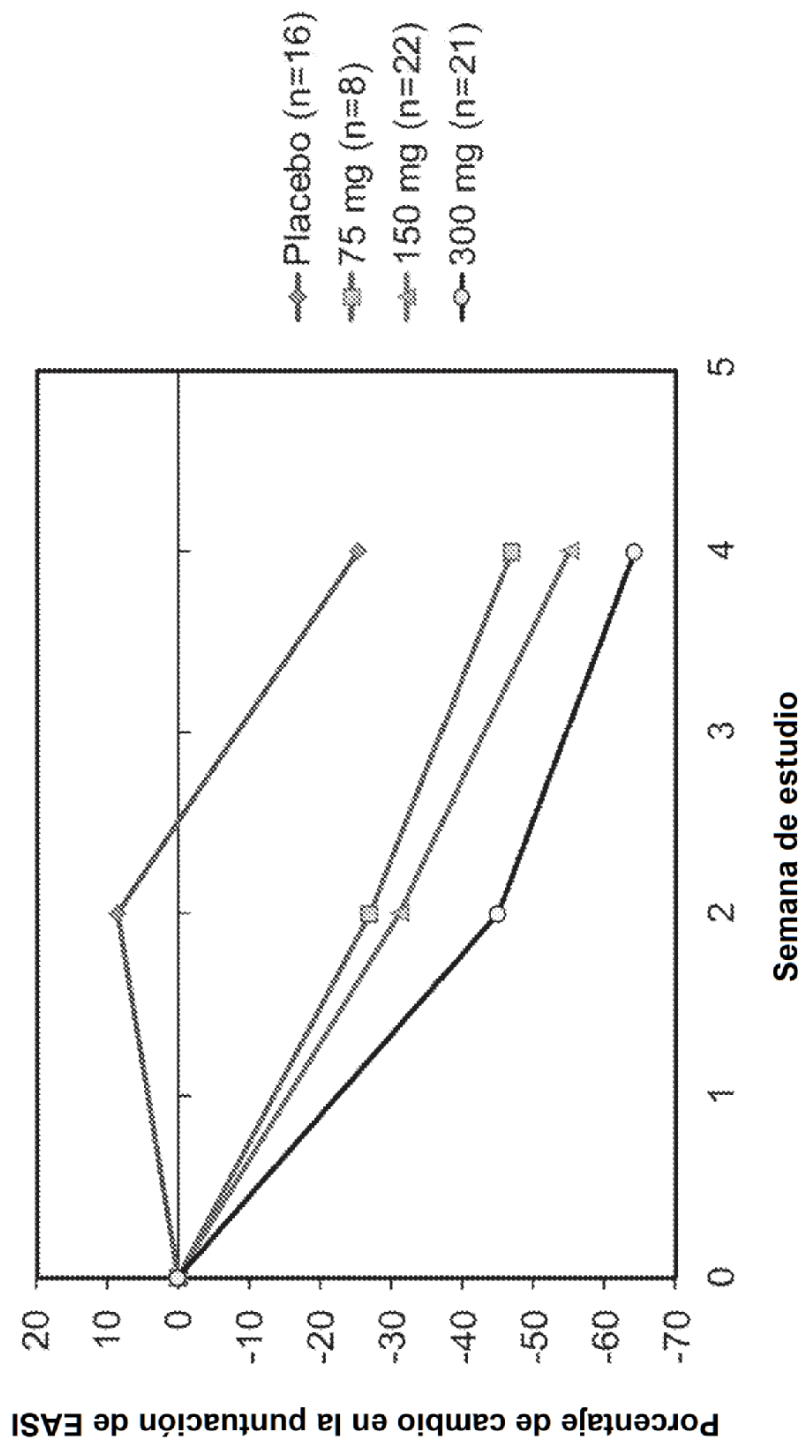


Figura 17

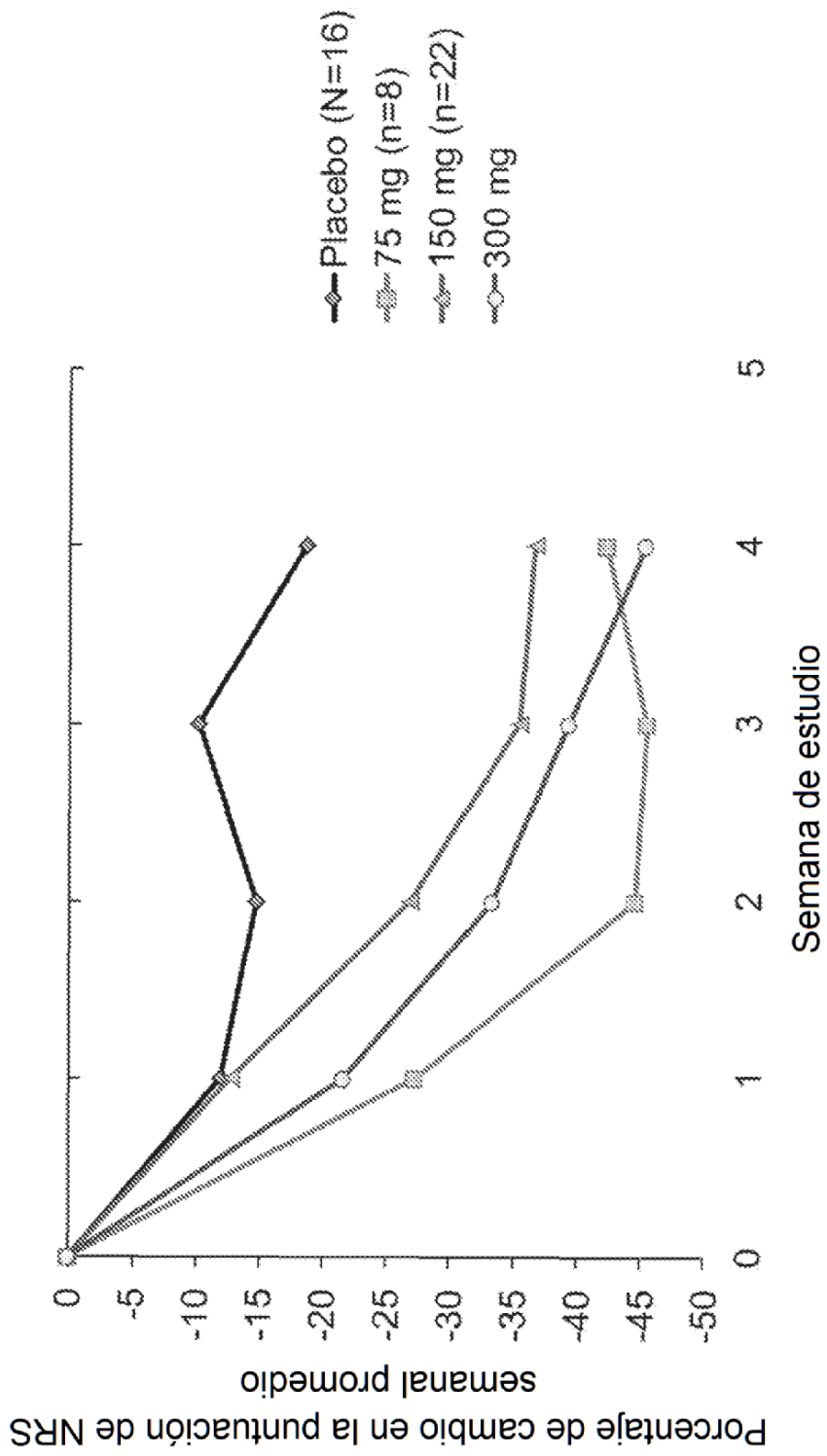


Figura 18

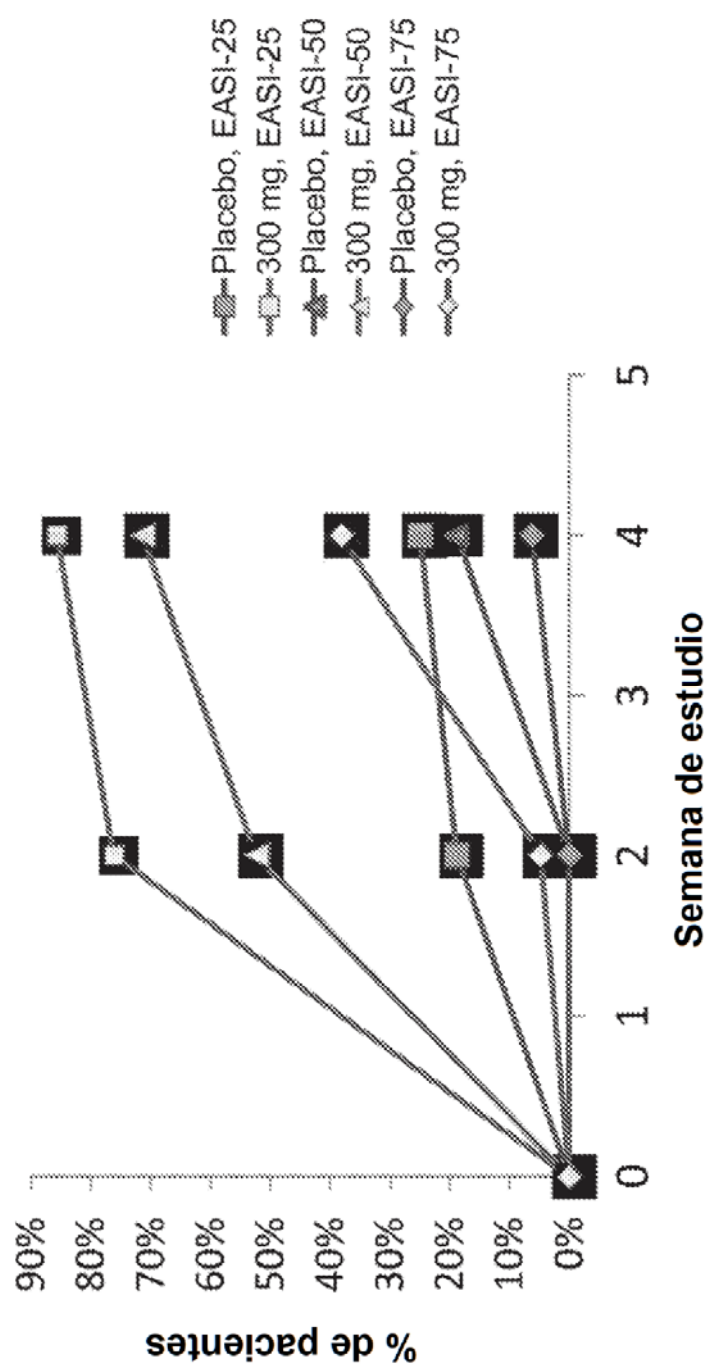


Figura 19

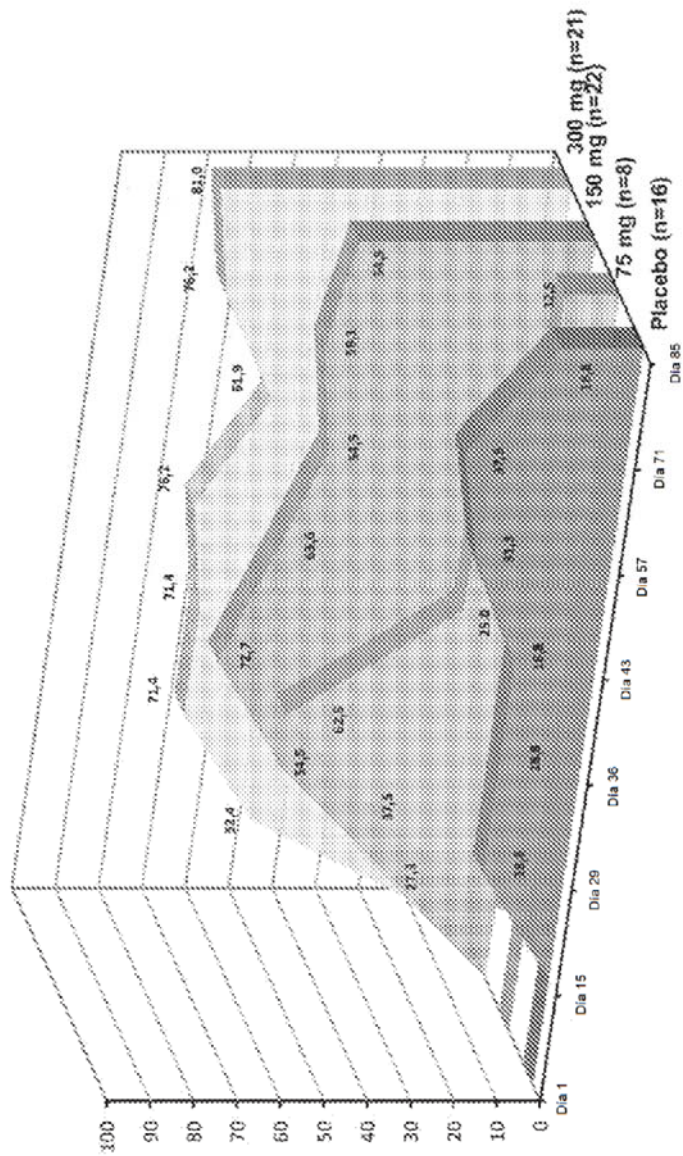


Figura 20

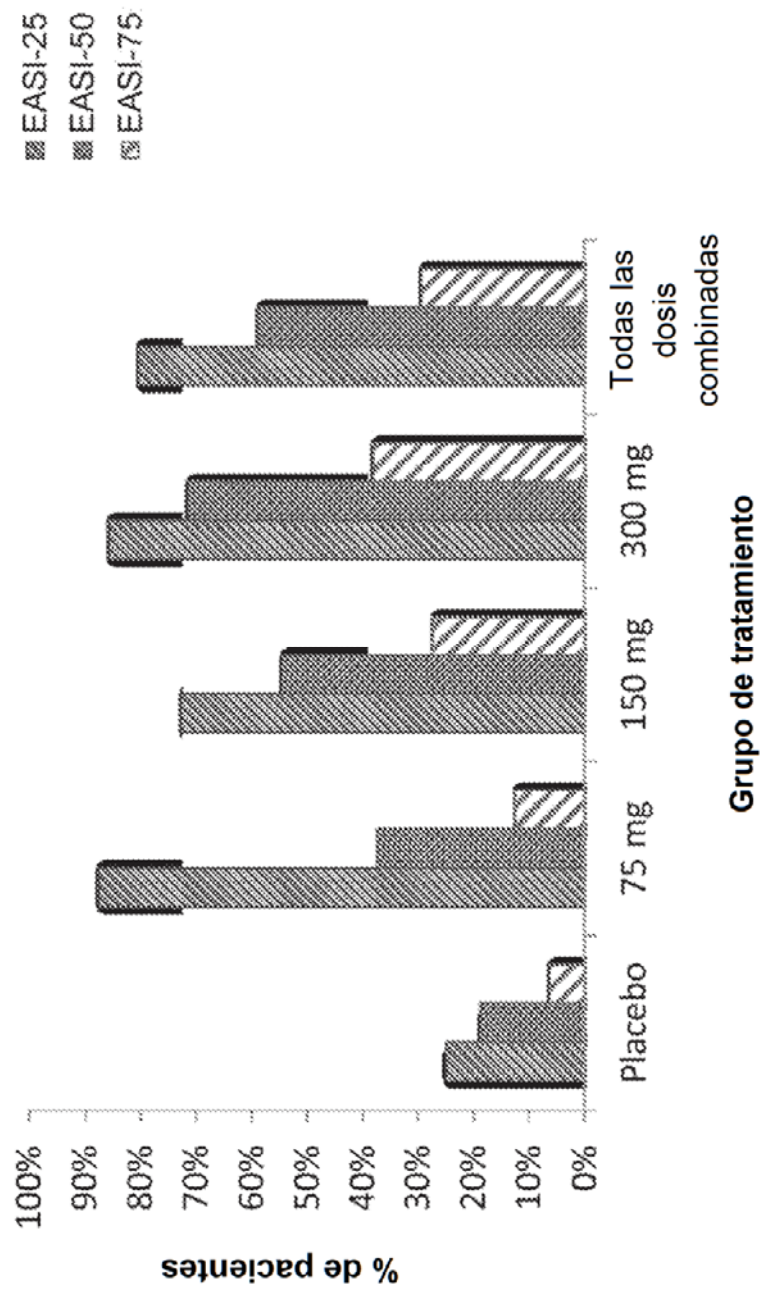


Figura 21

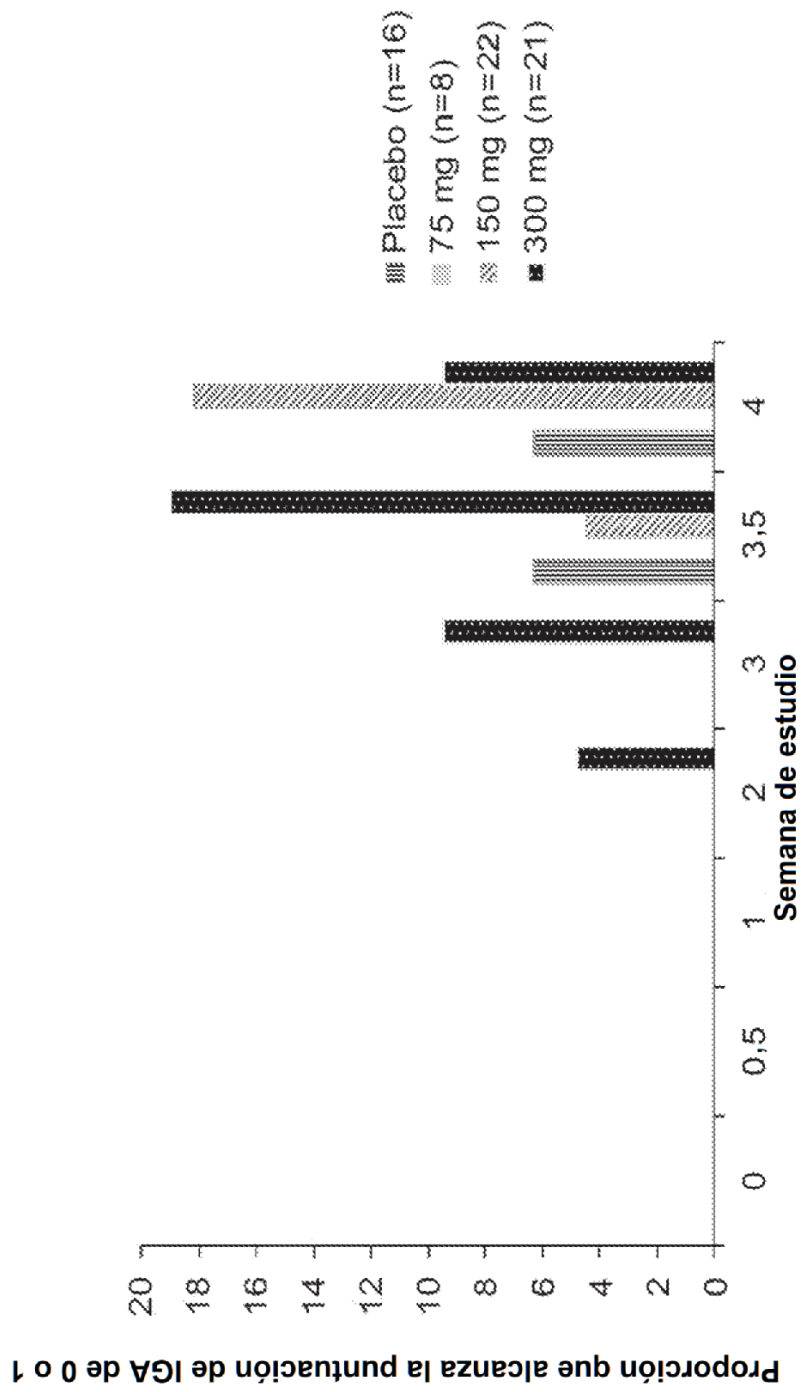


Figura 22

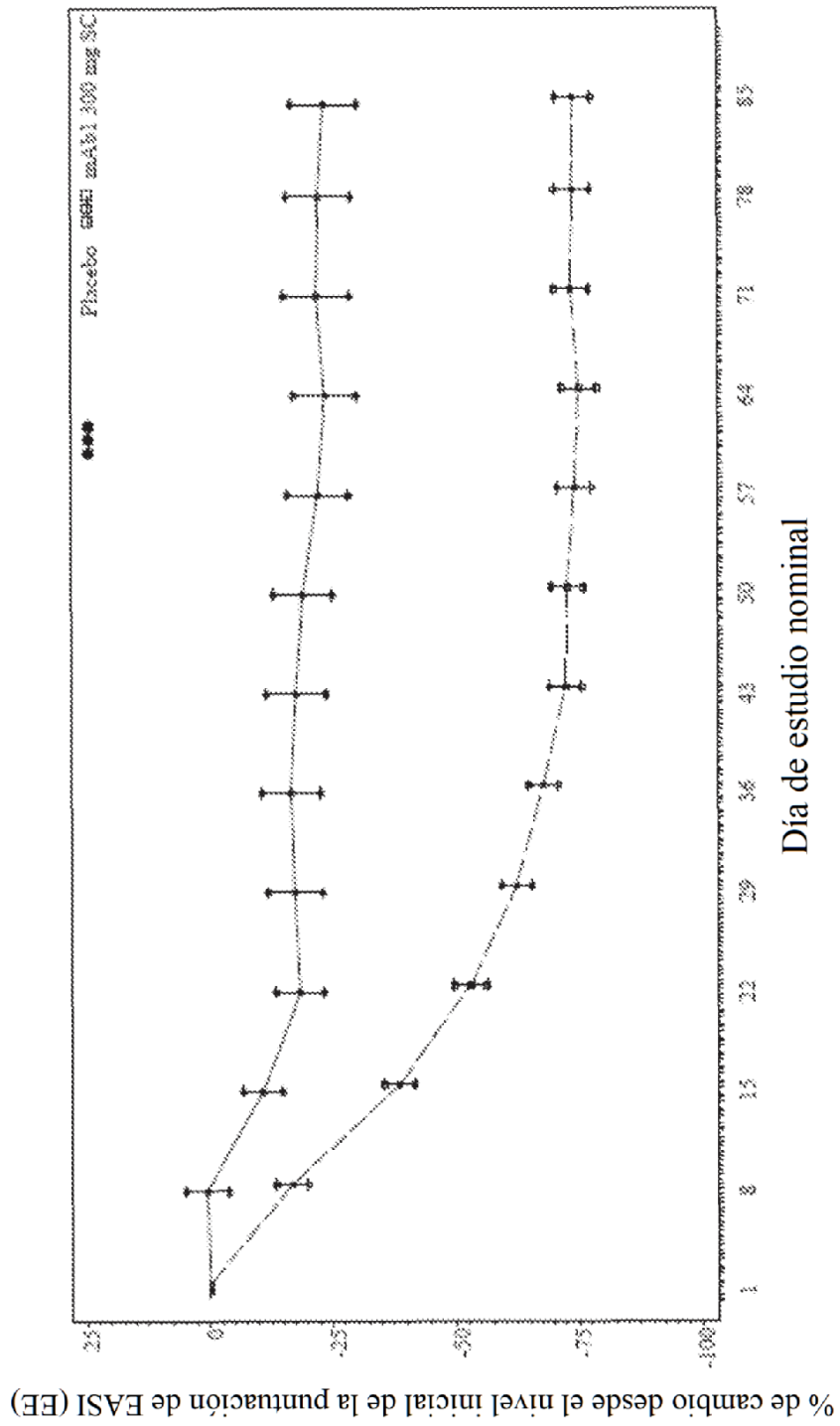


Figura 23

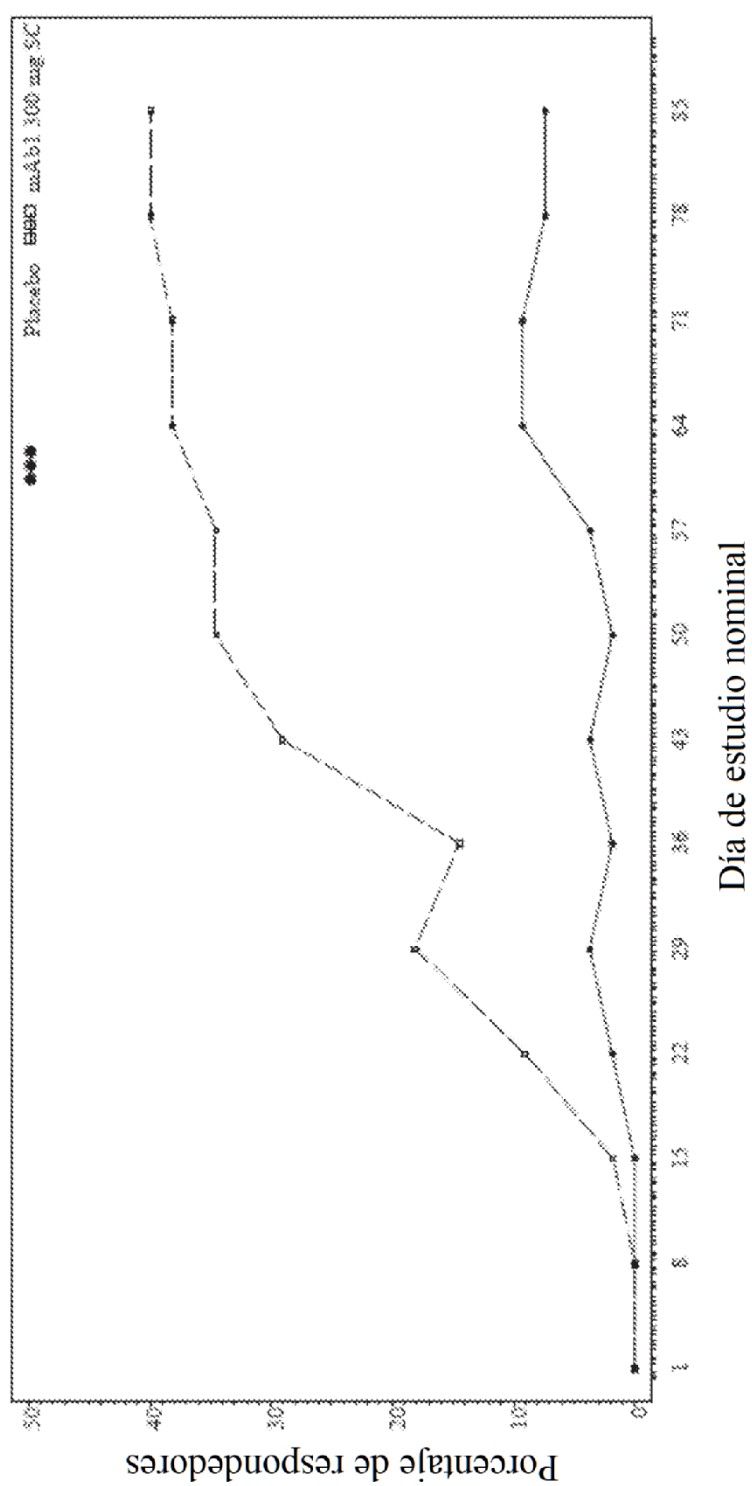


Figura 24

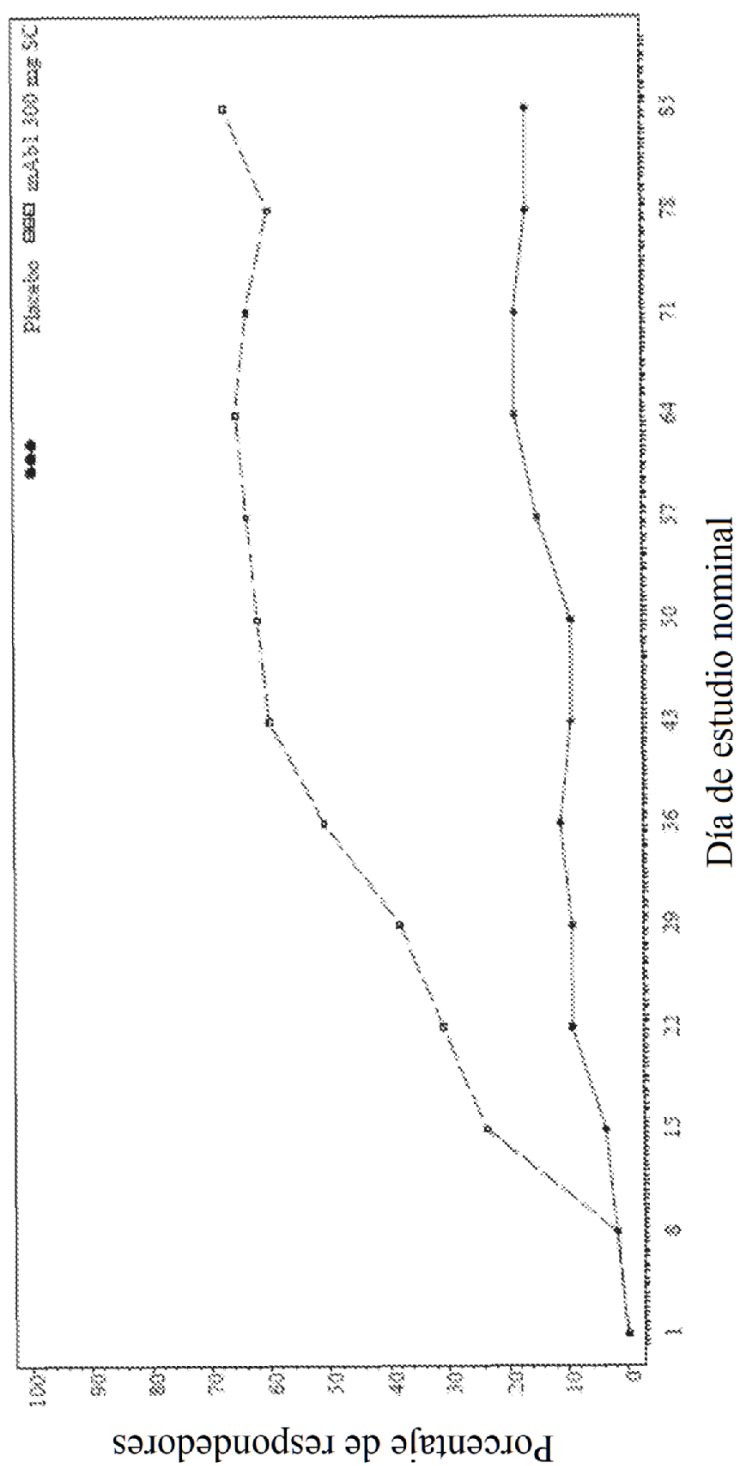


Figura 25

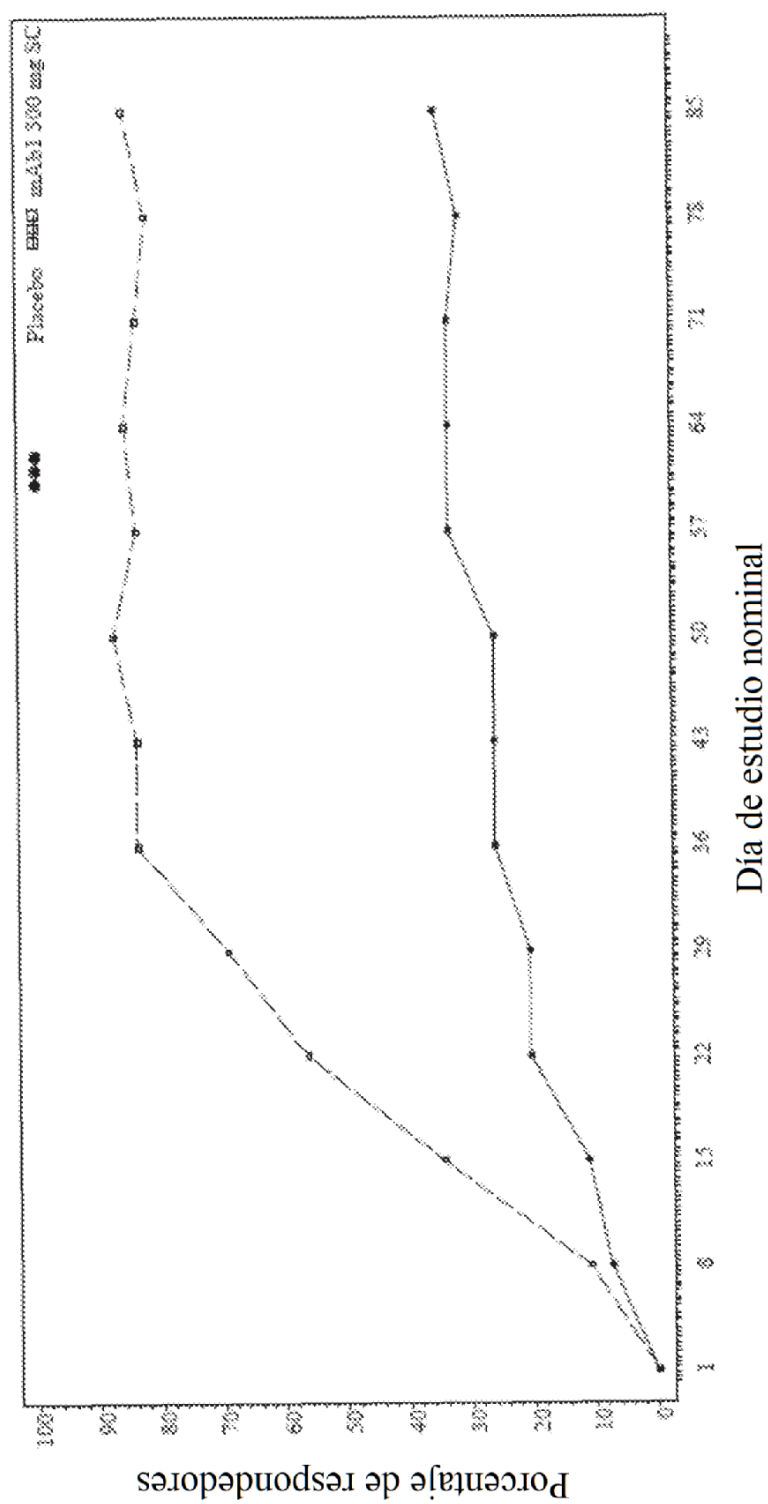


Figura 26

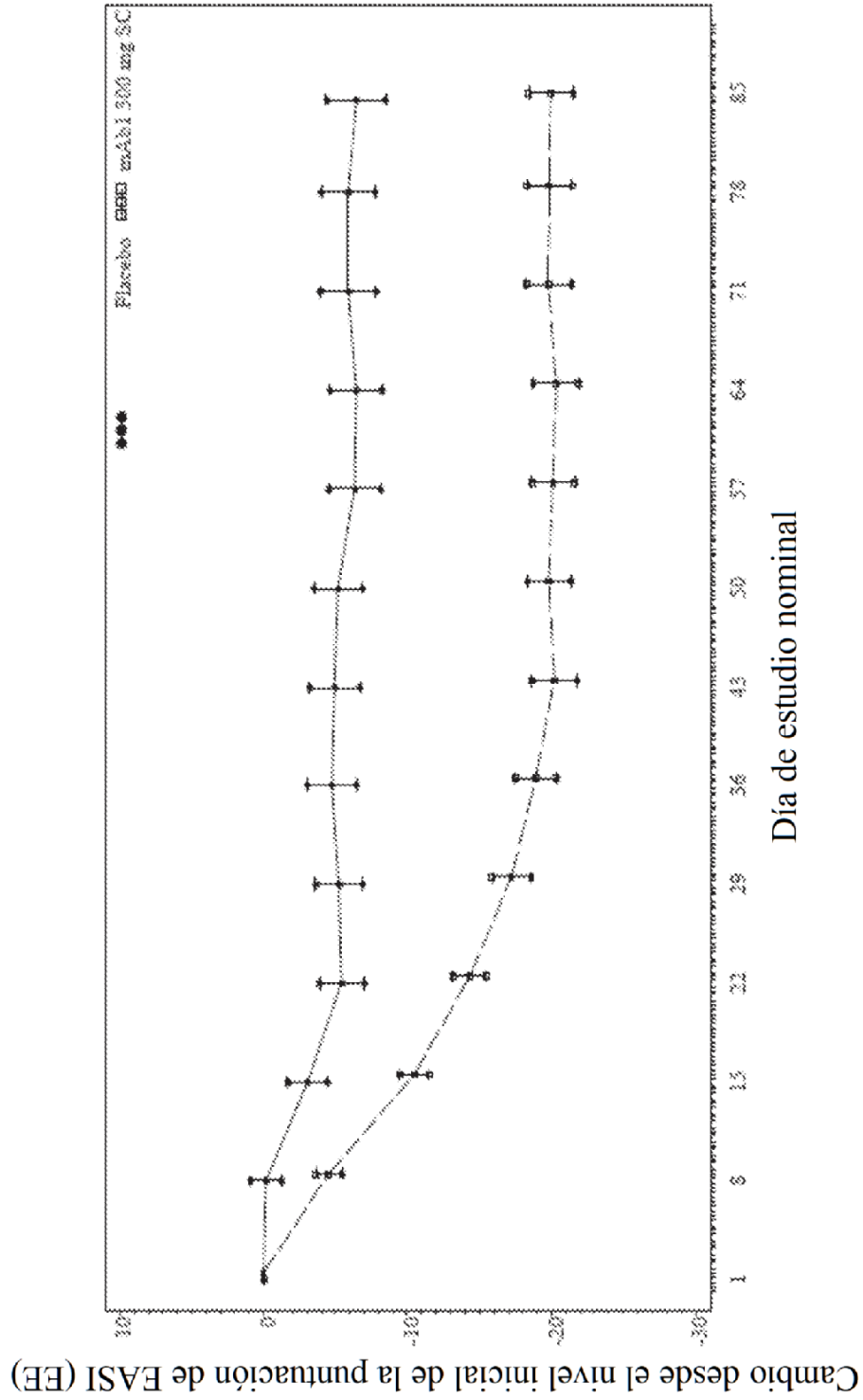


Figura 27

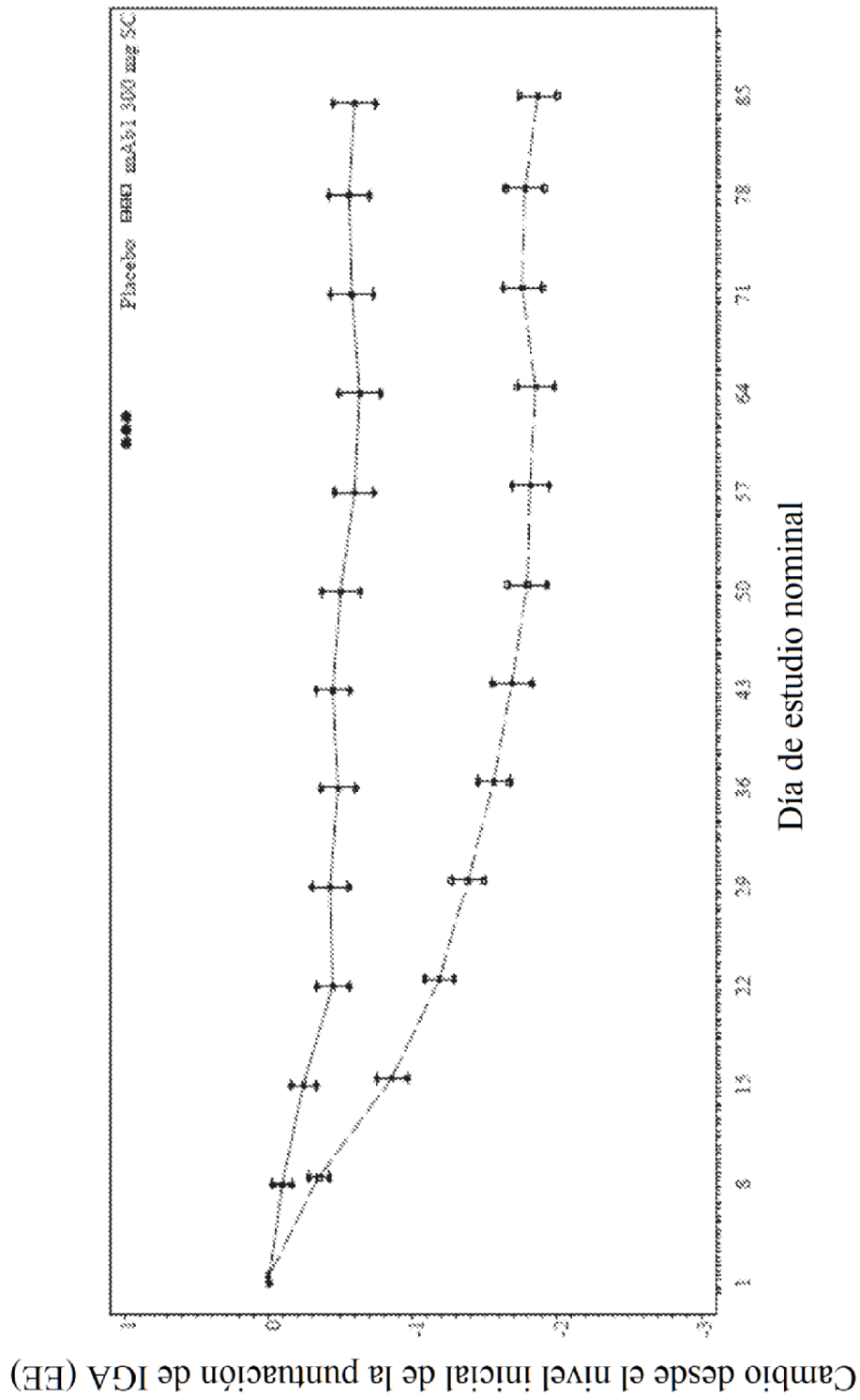


Figura 28

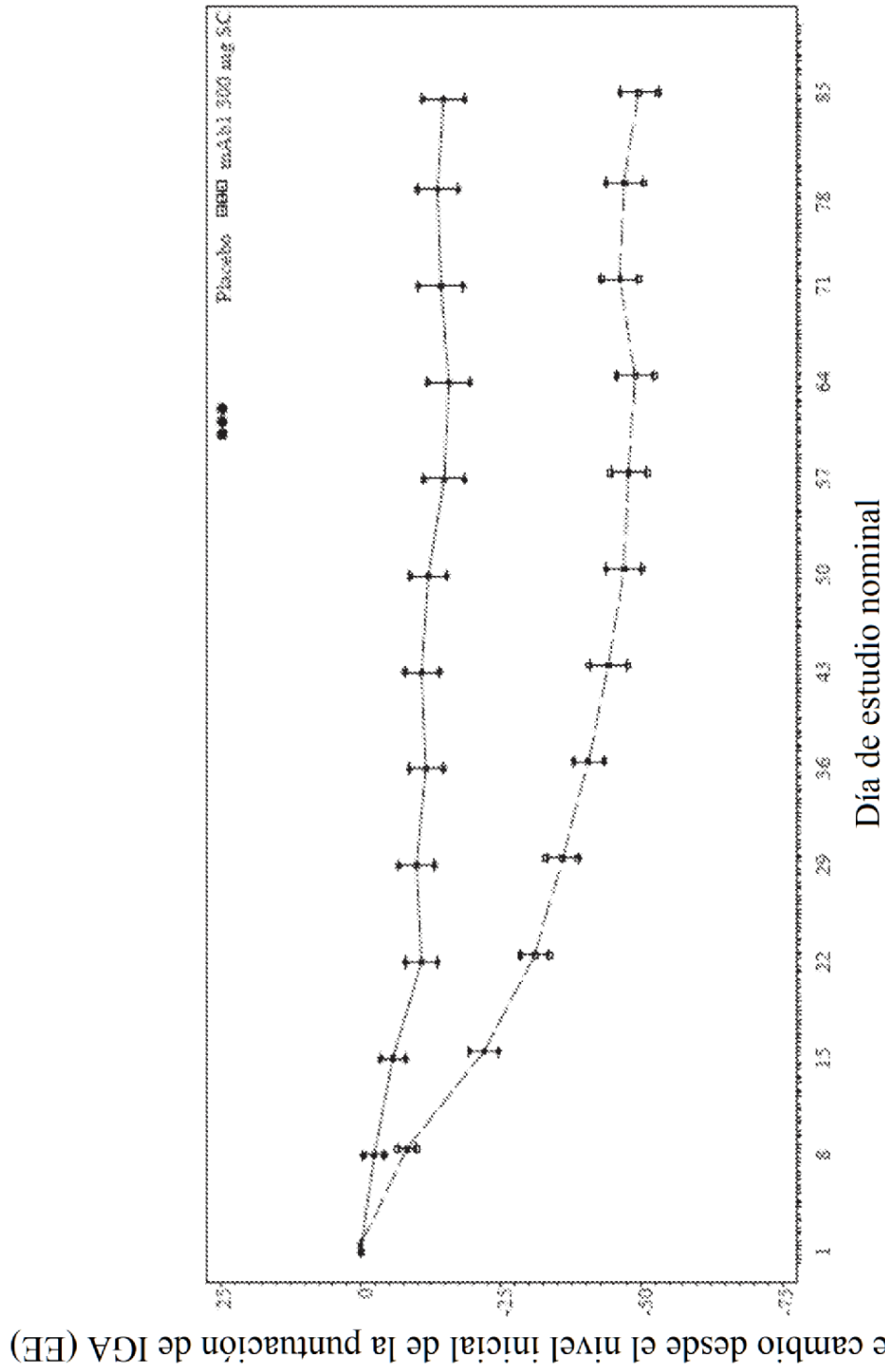


Figura 29

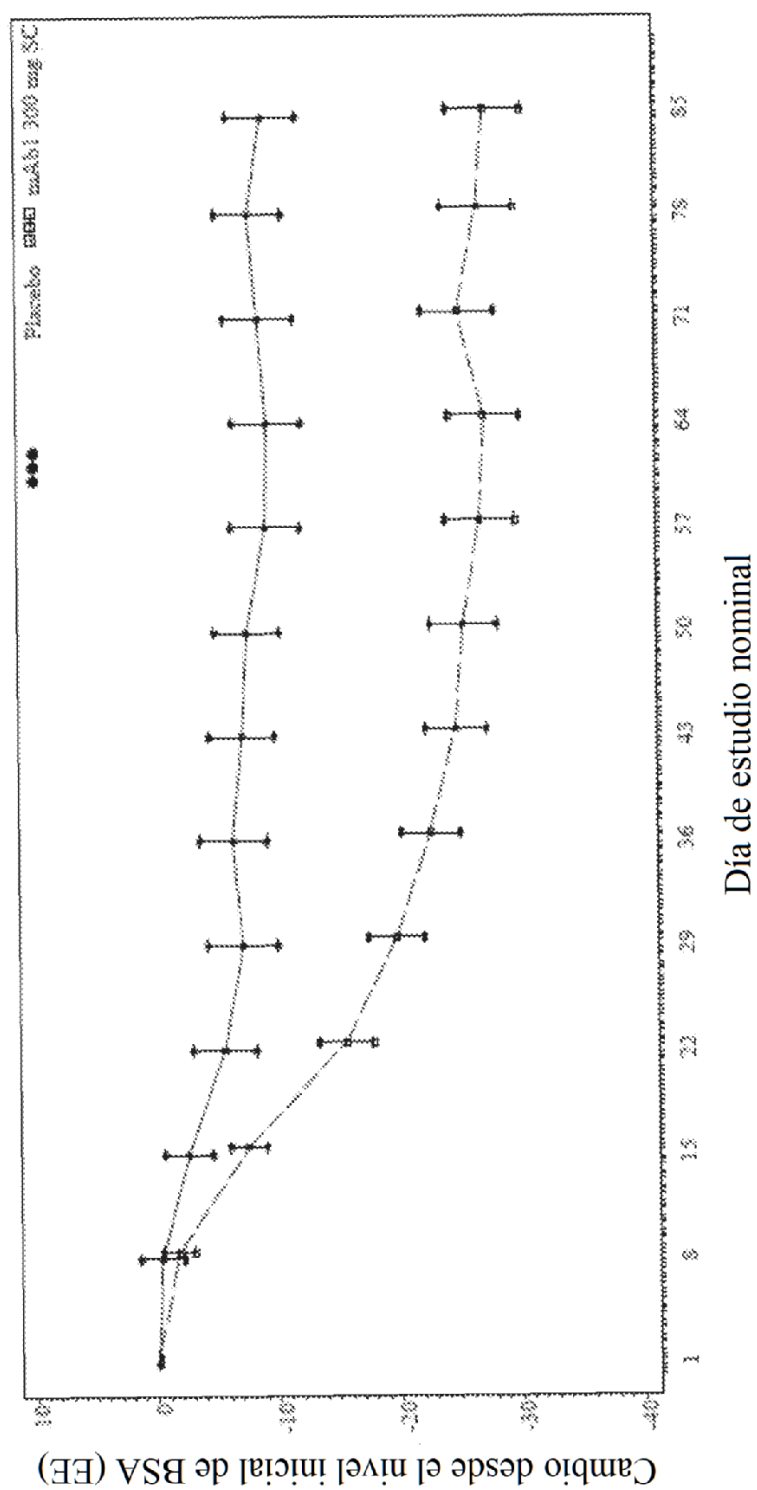


Figura 30

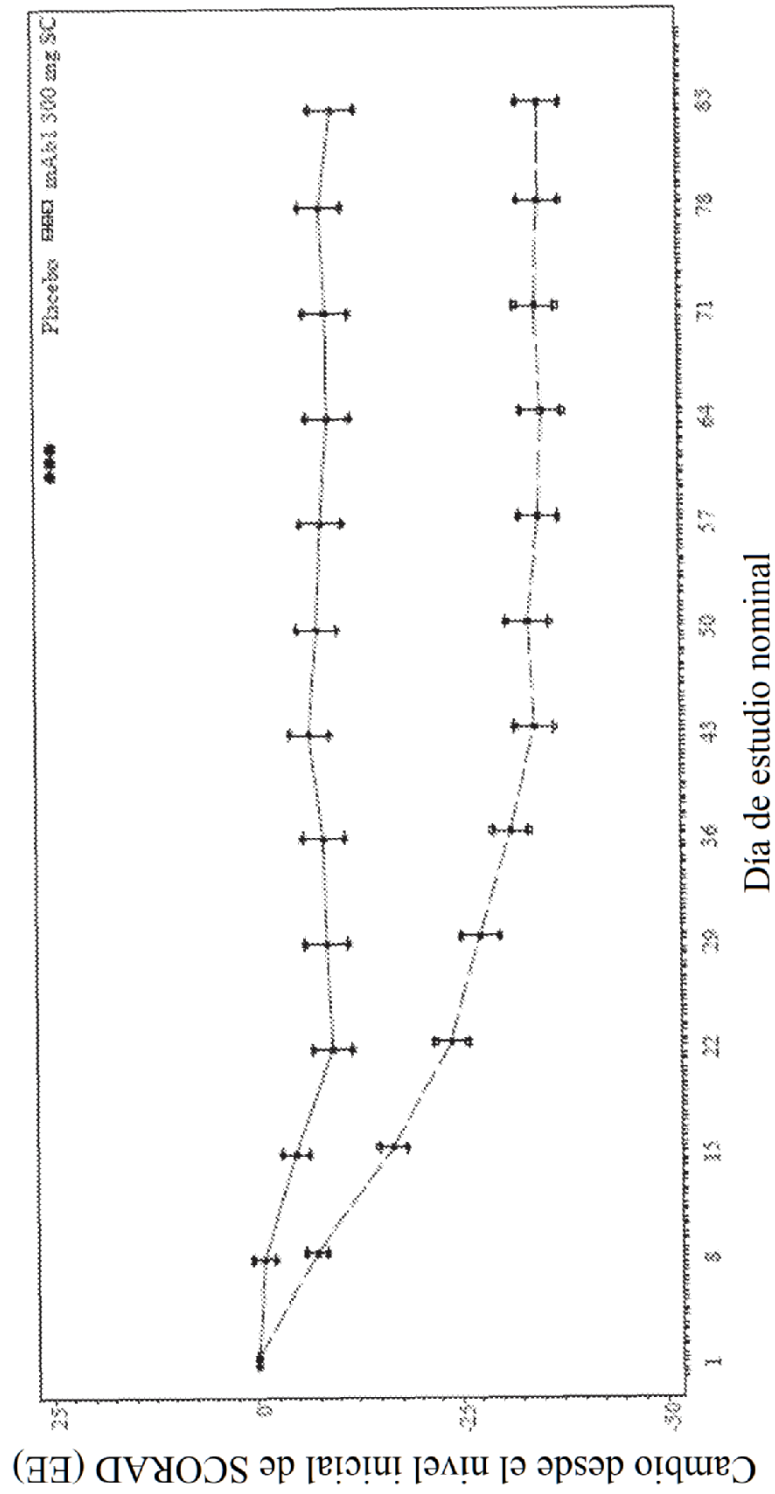


Figura 31

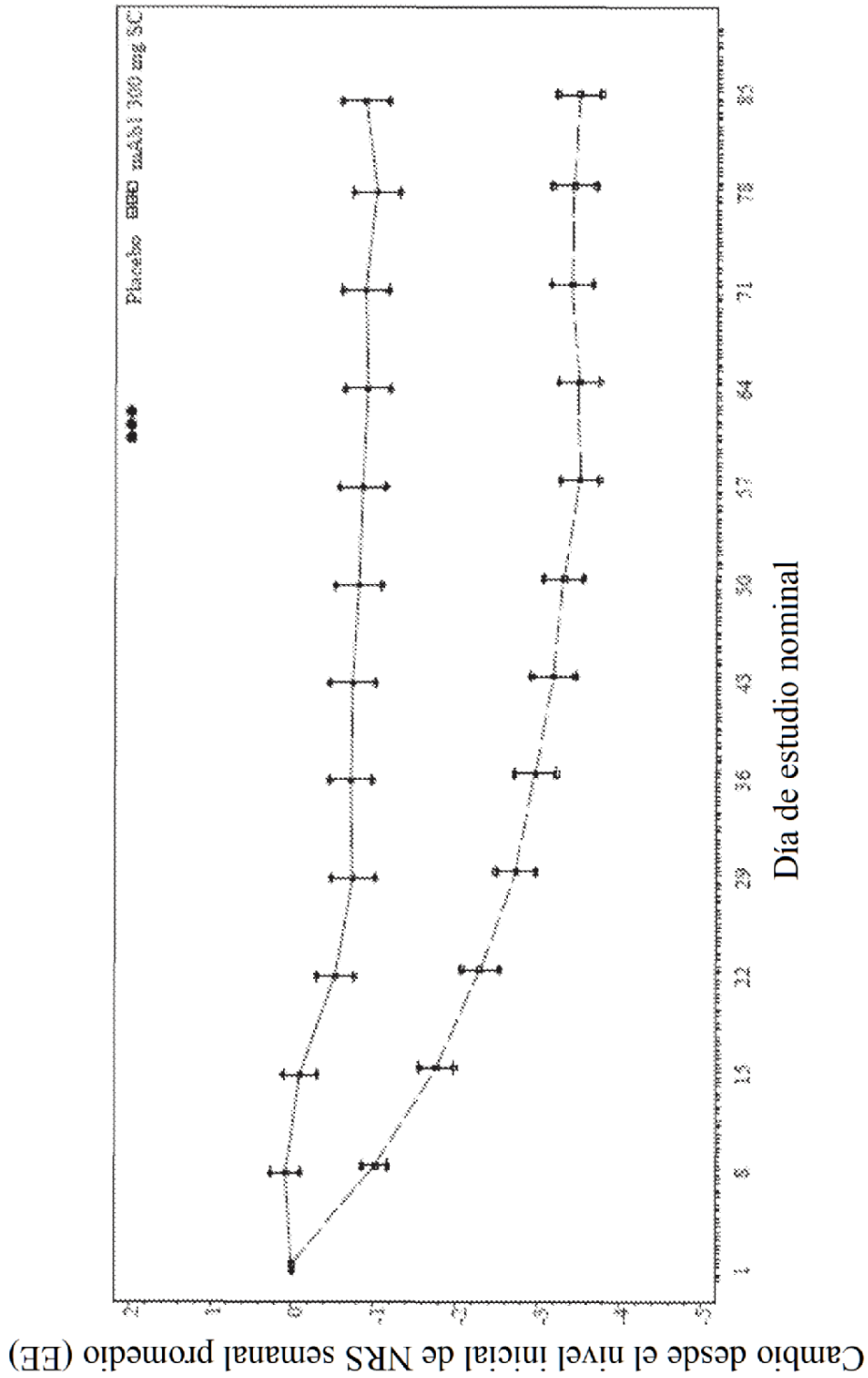


Figura 32

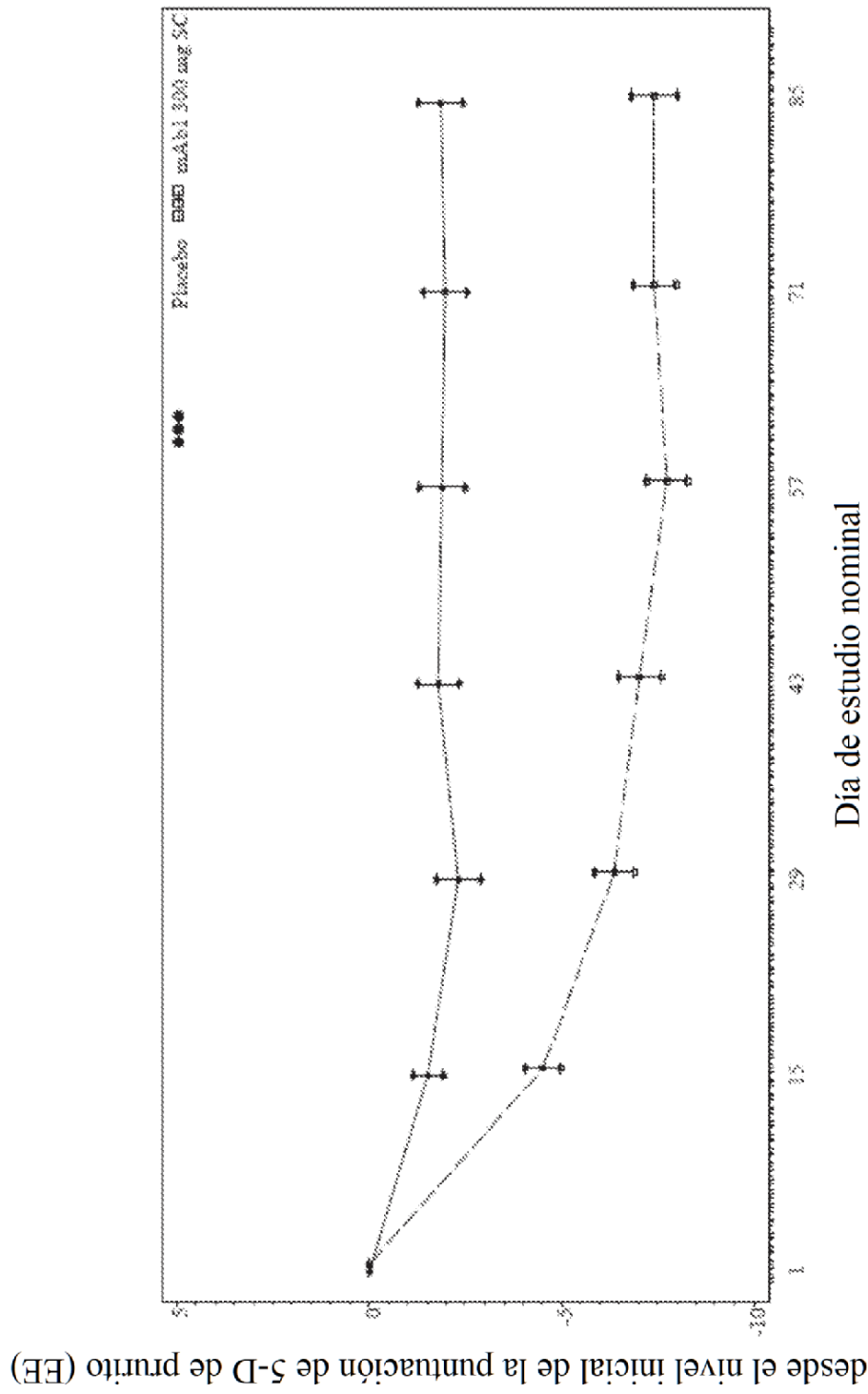


Figura 33

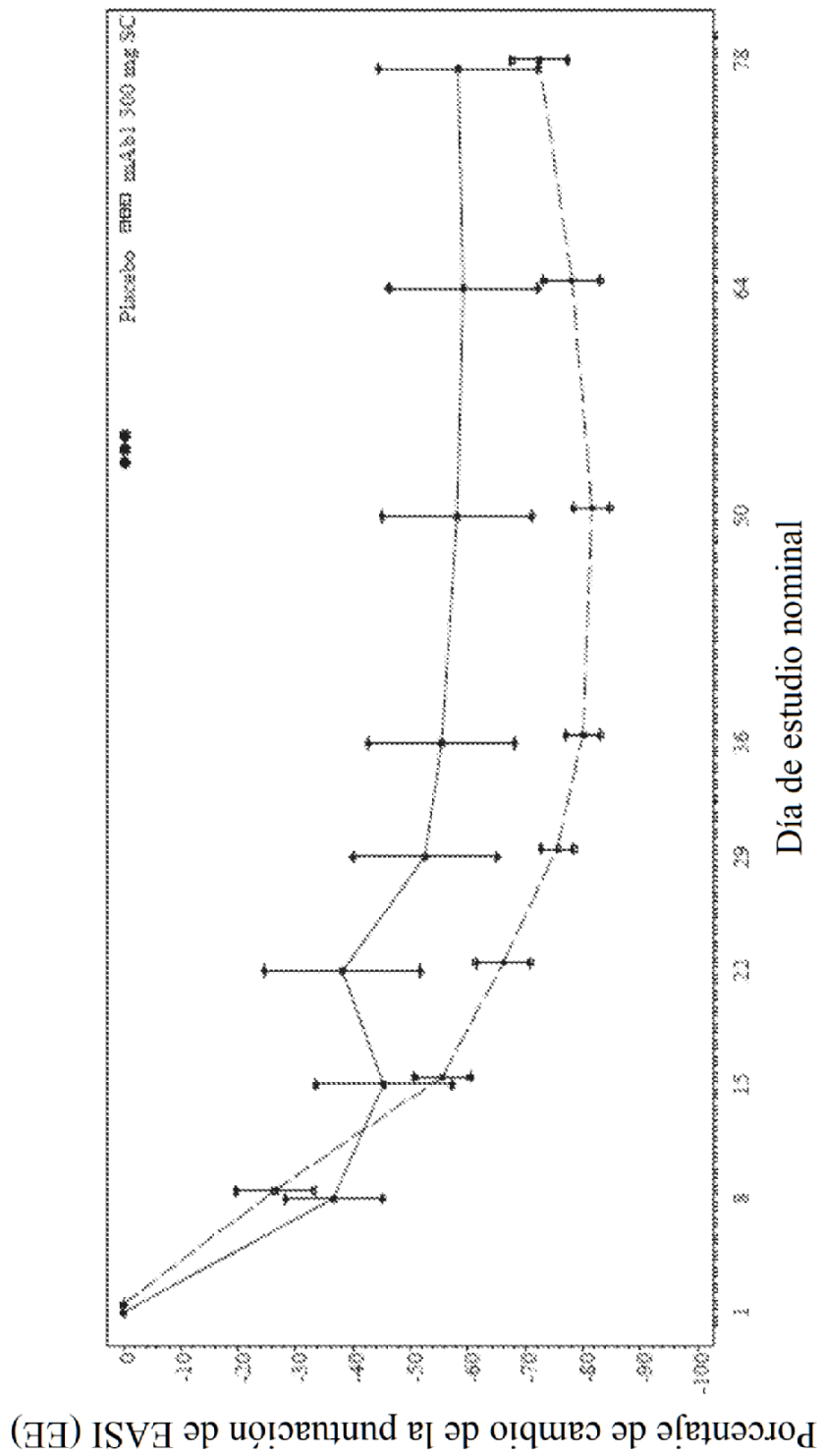


Figura 34

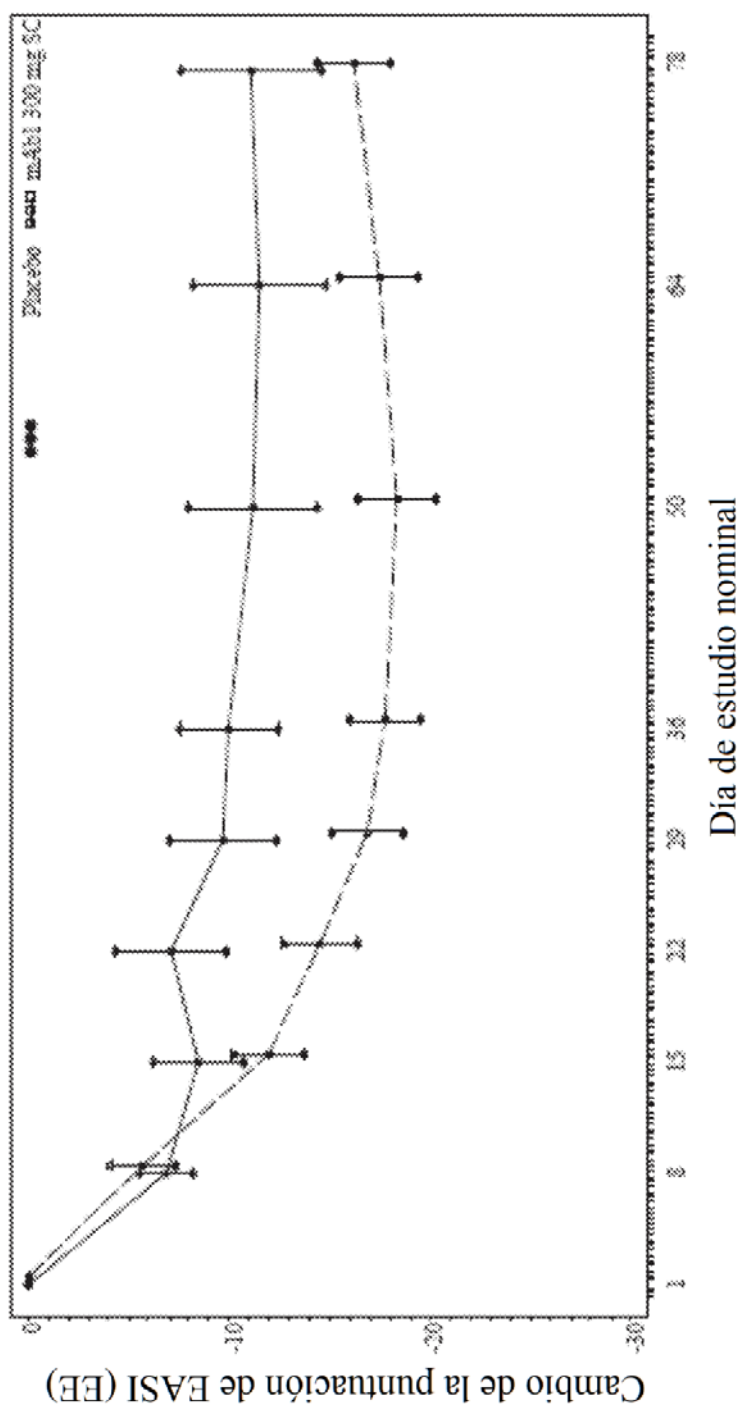


Figura 35

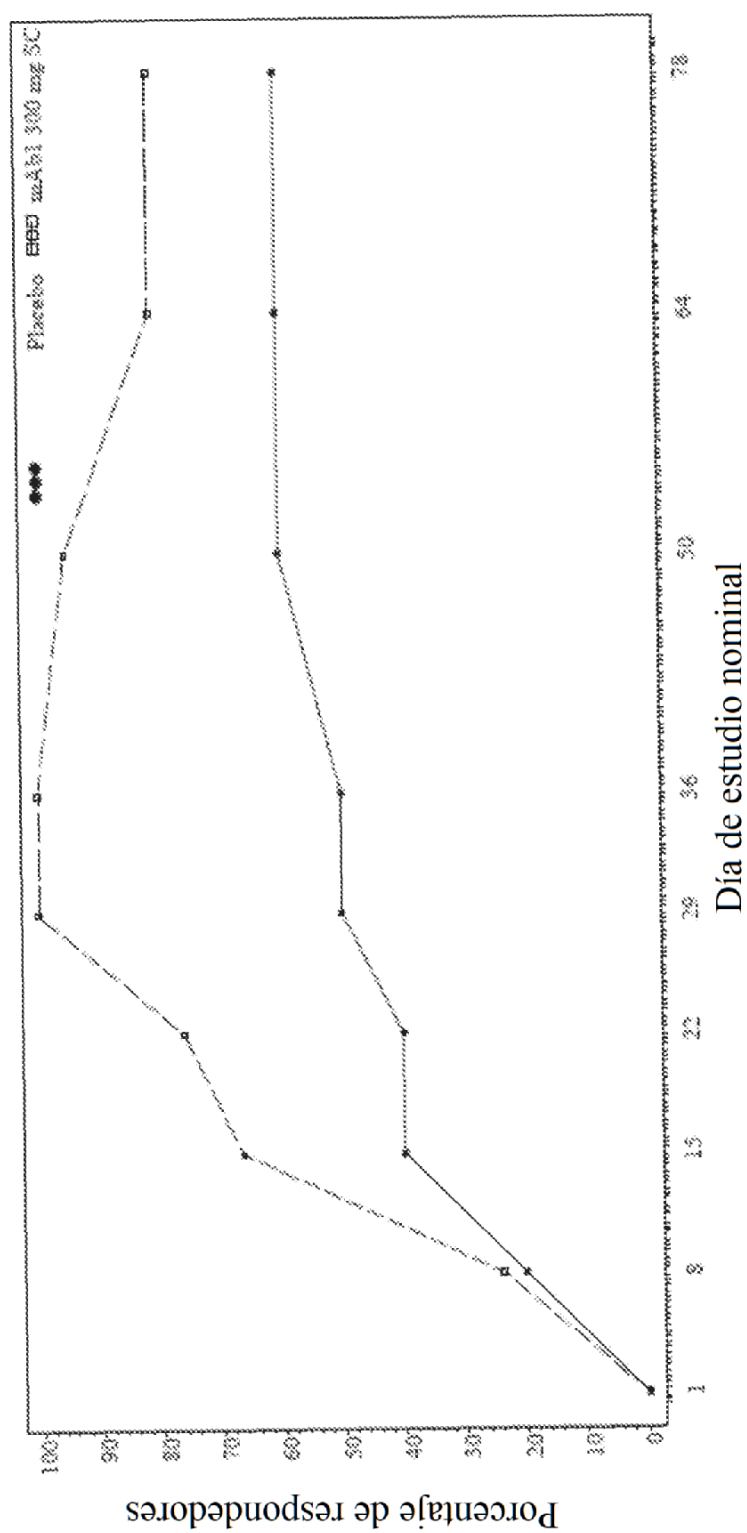


Figura 36

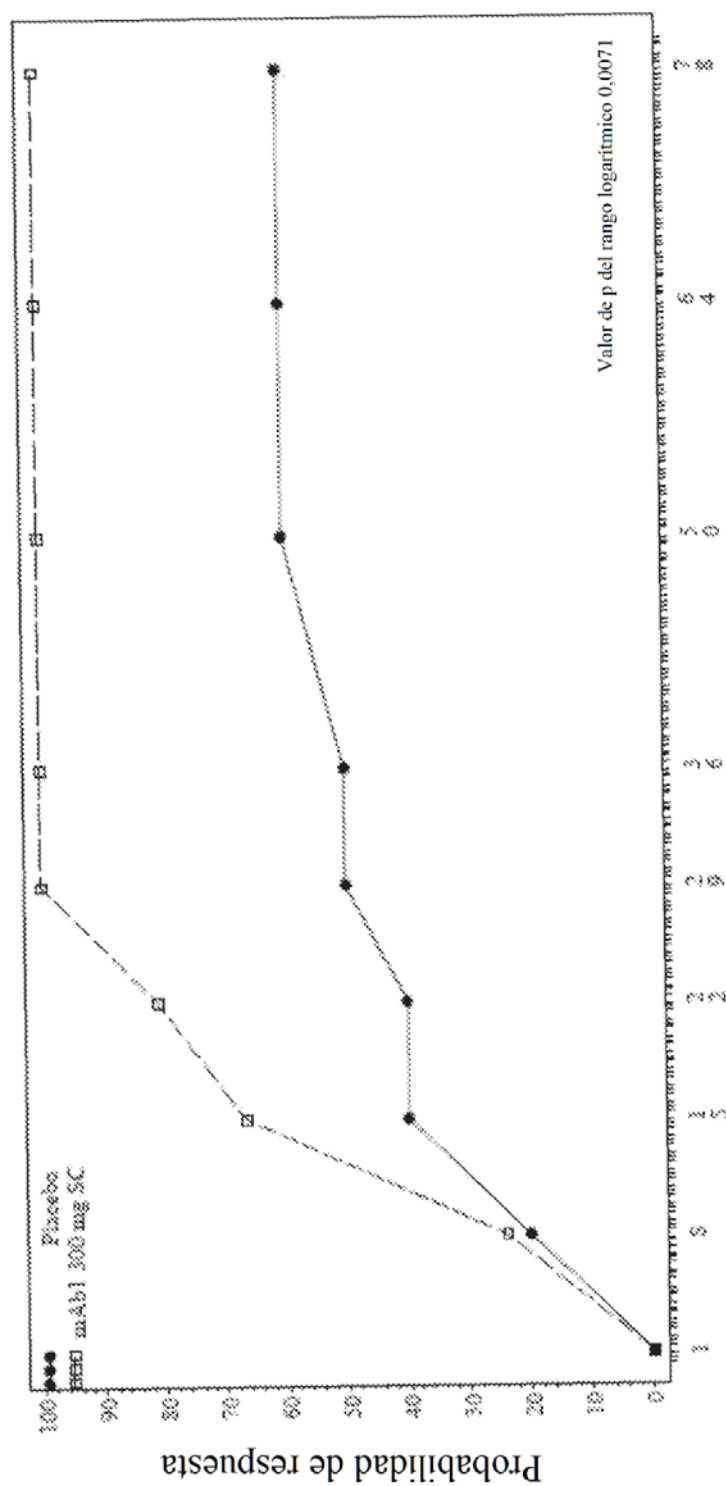


Figura 37

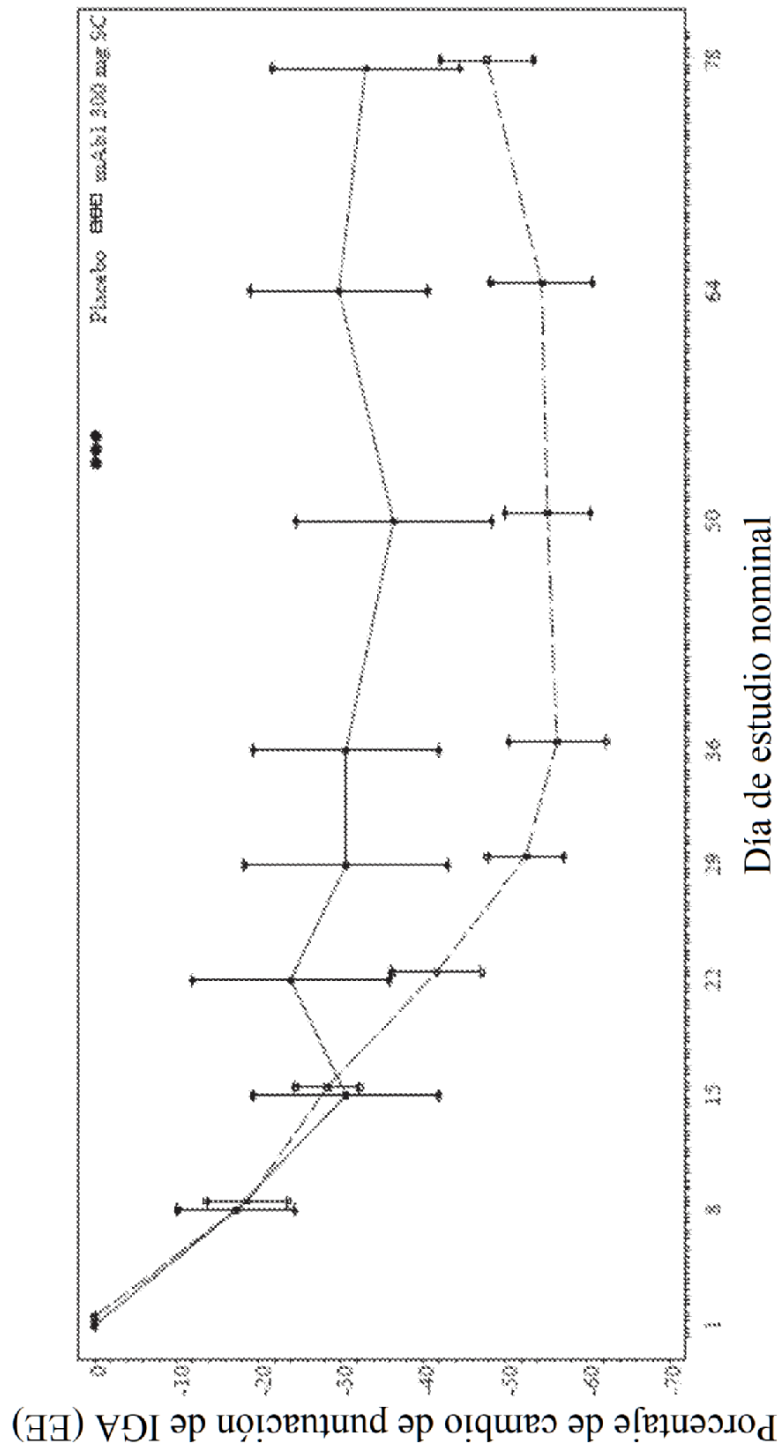


Figura 38

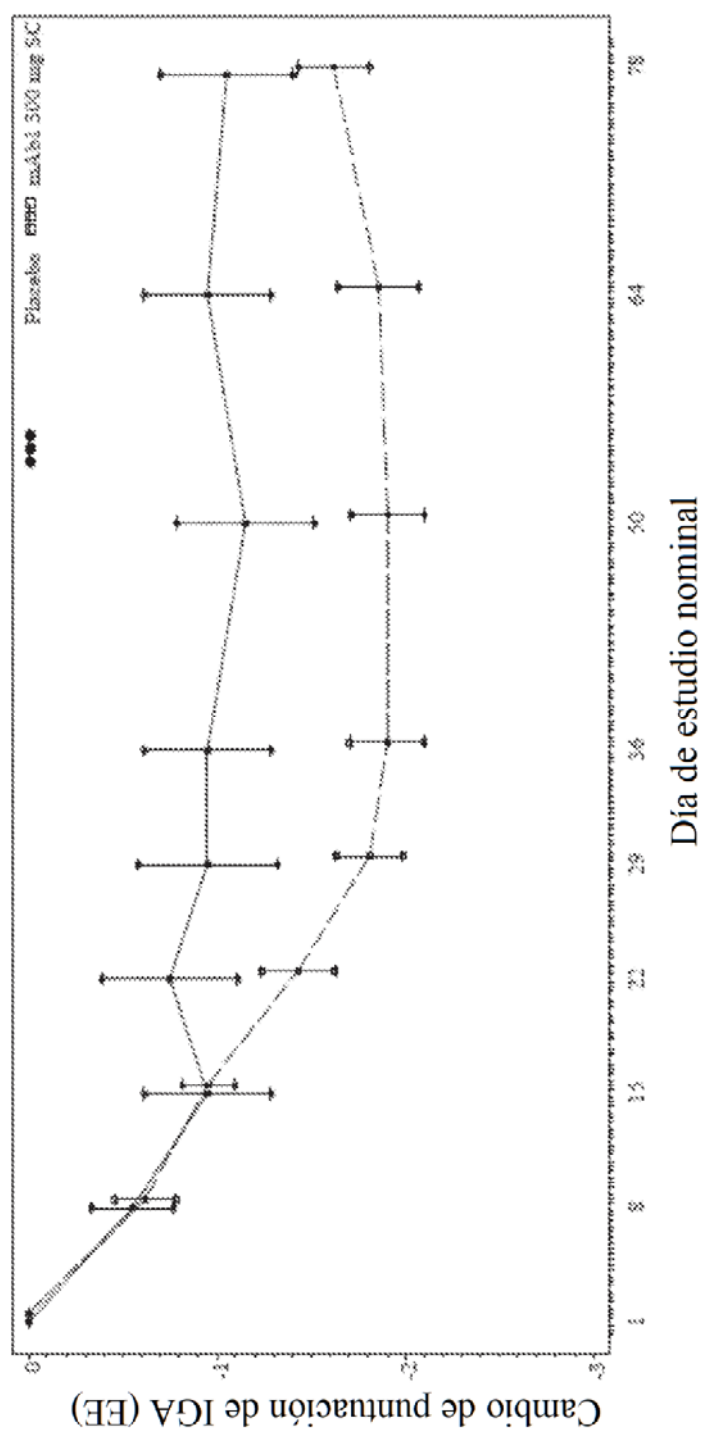


Figura 39

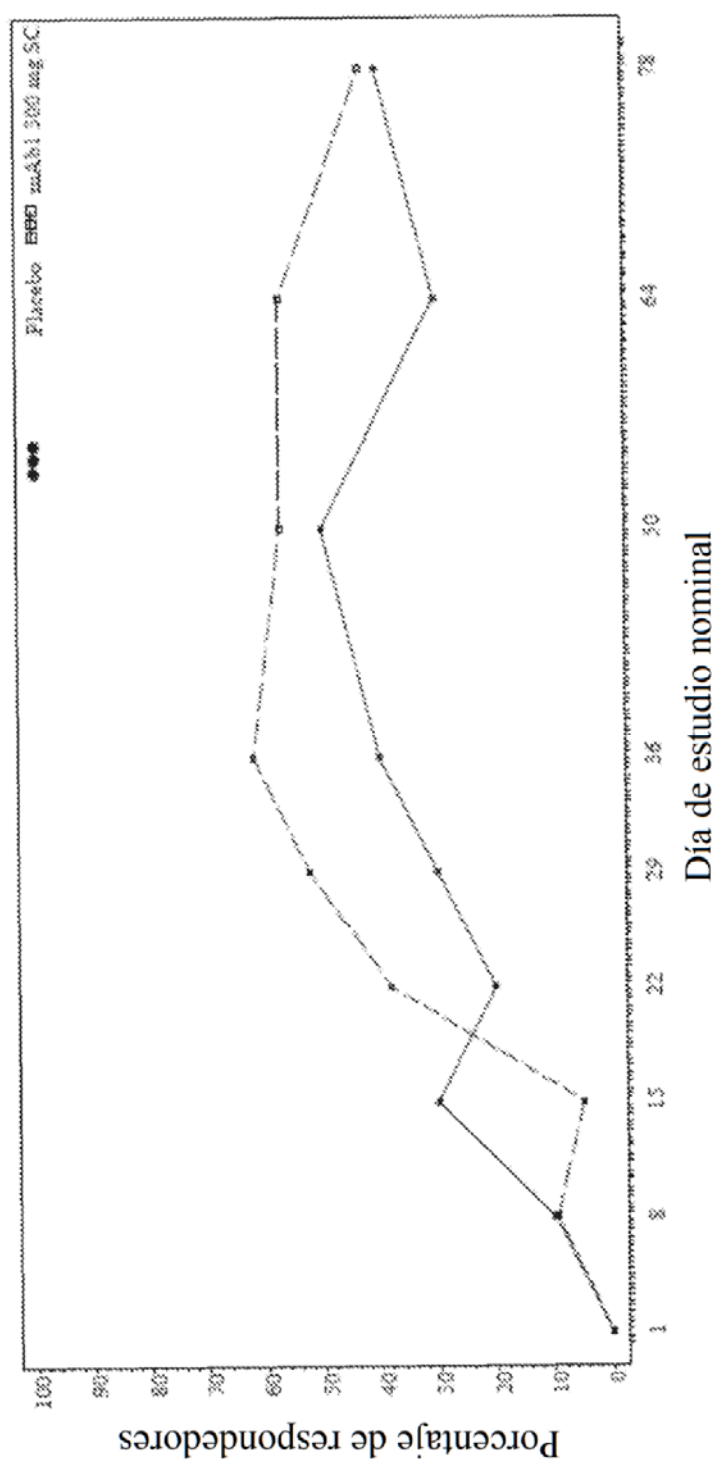
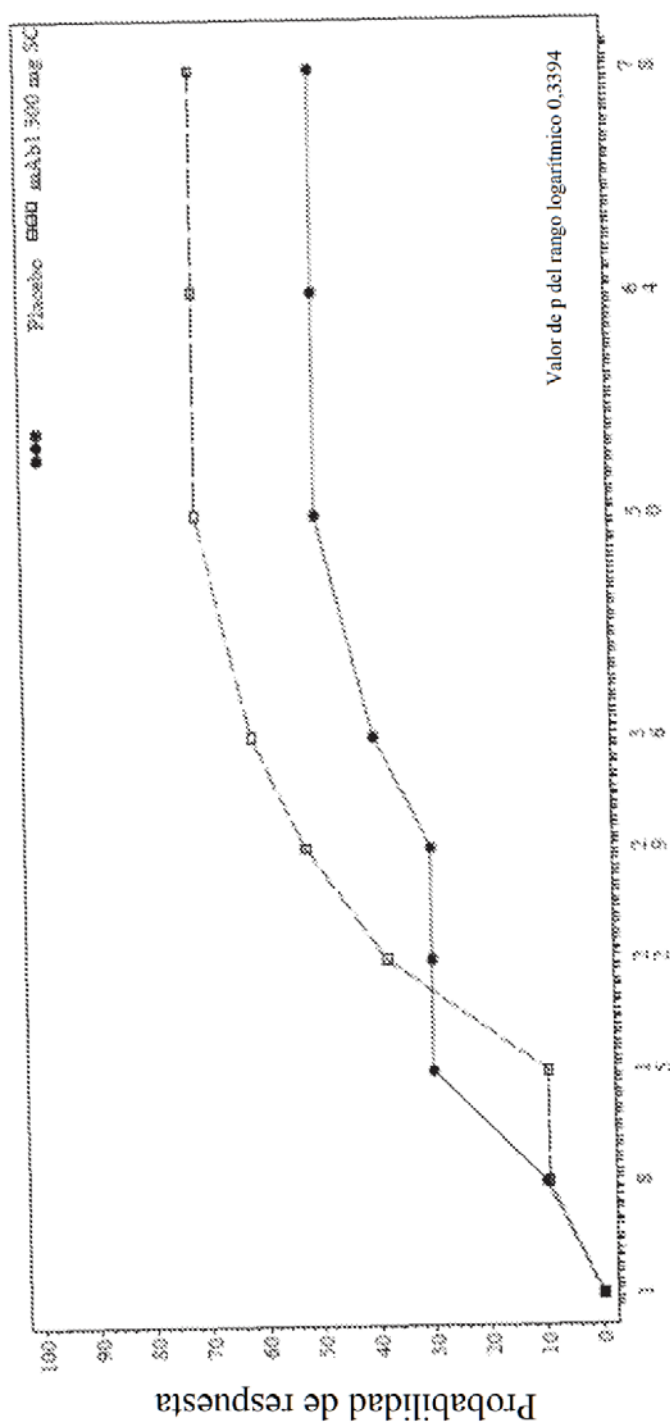


Figura 40



Día de estudio nominal

Figura 41

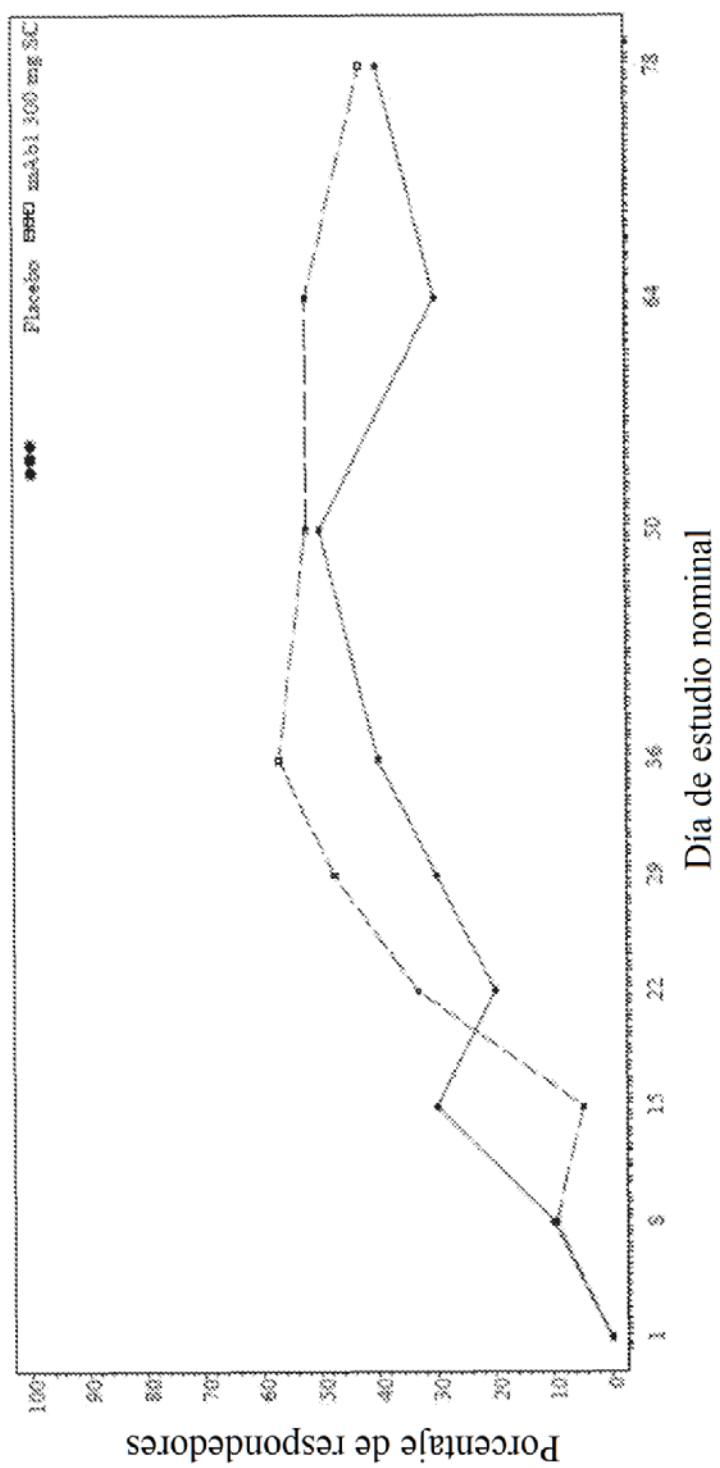


Figura 42

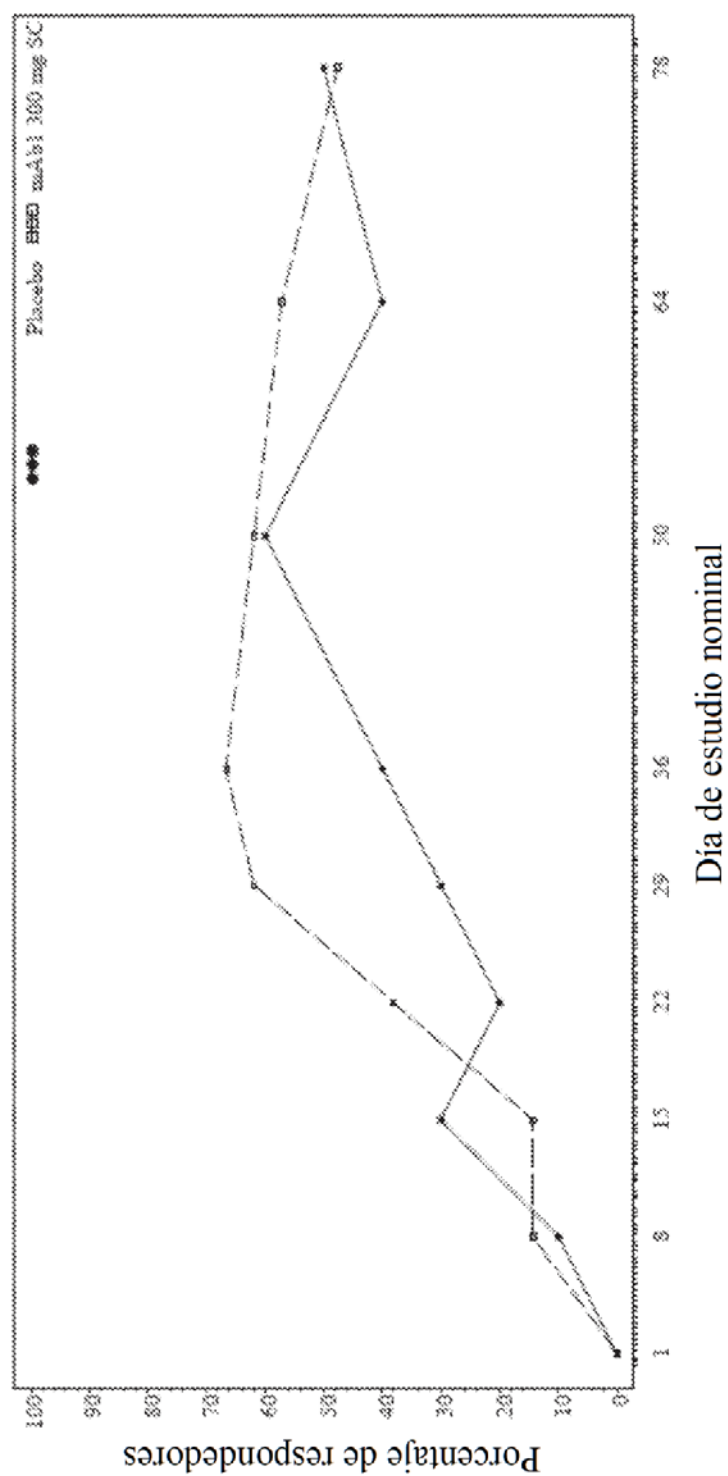


Figura 43

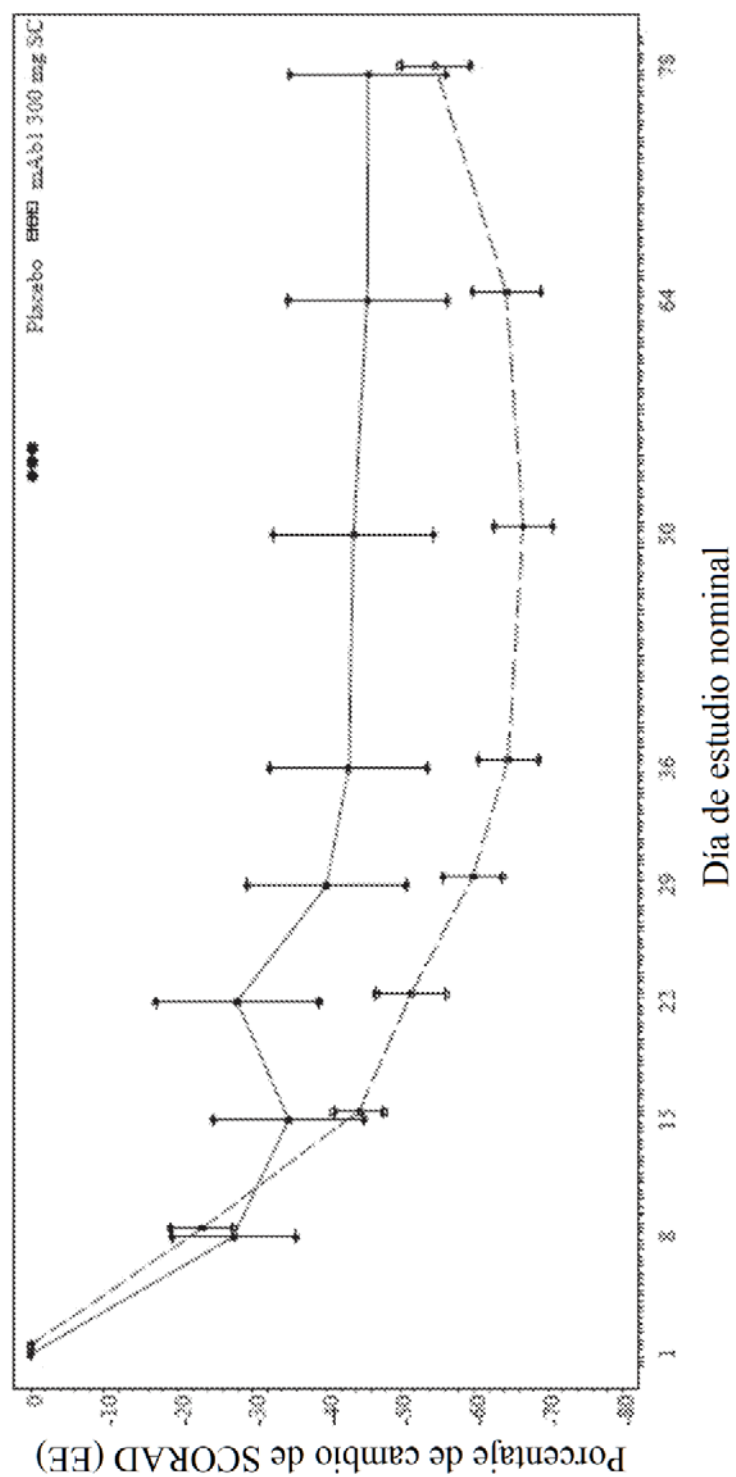


Figura 44

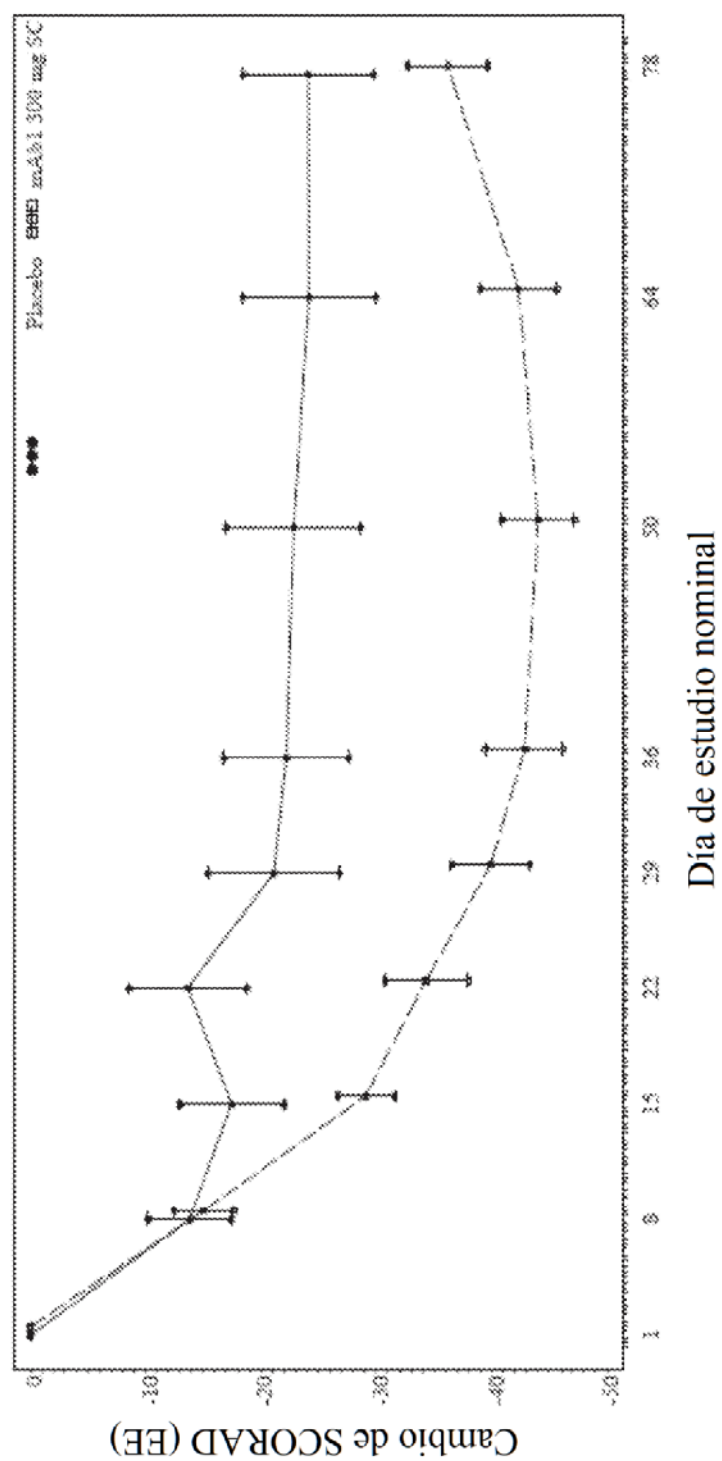


Figura 45

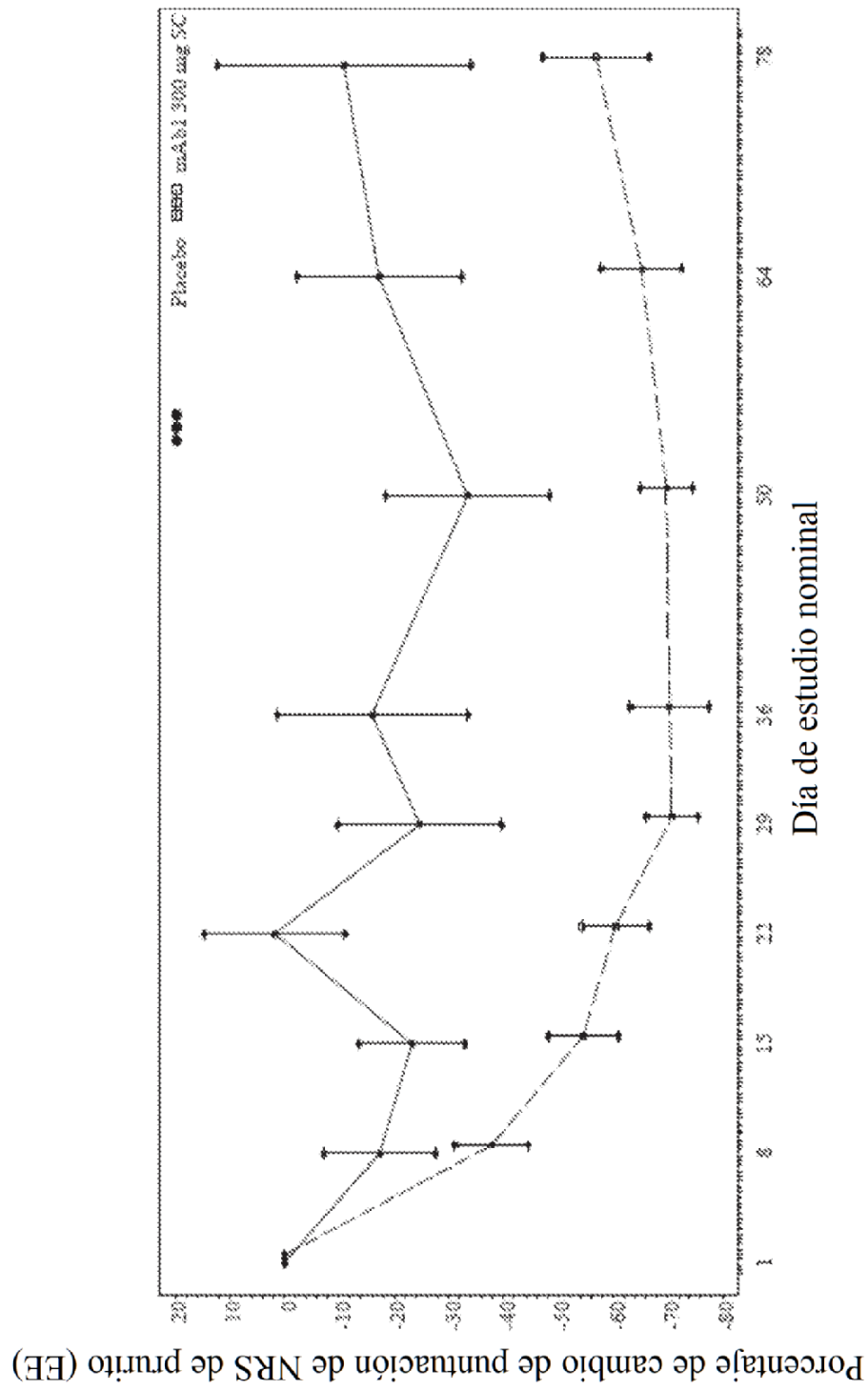


Figura 46

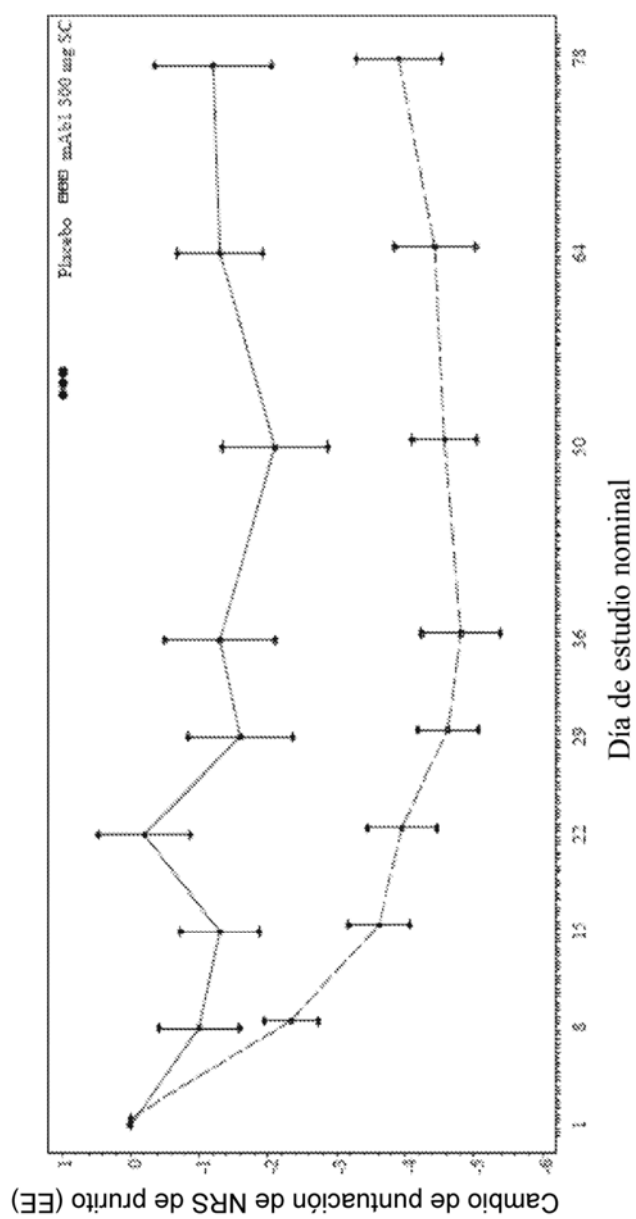


Figura 47

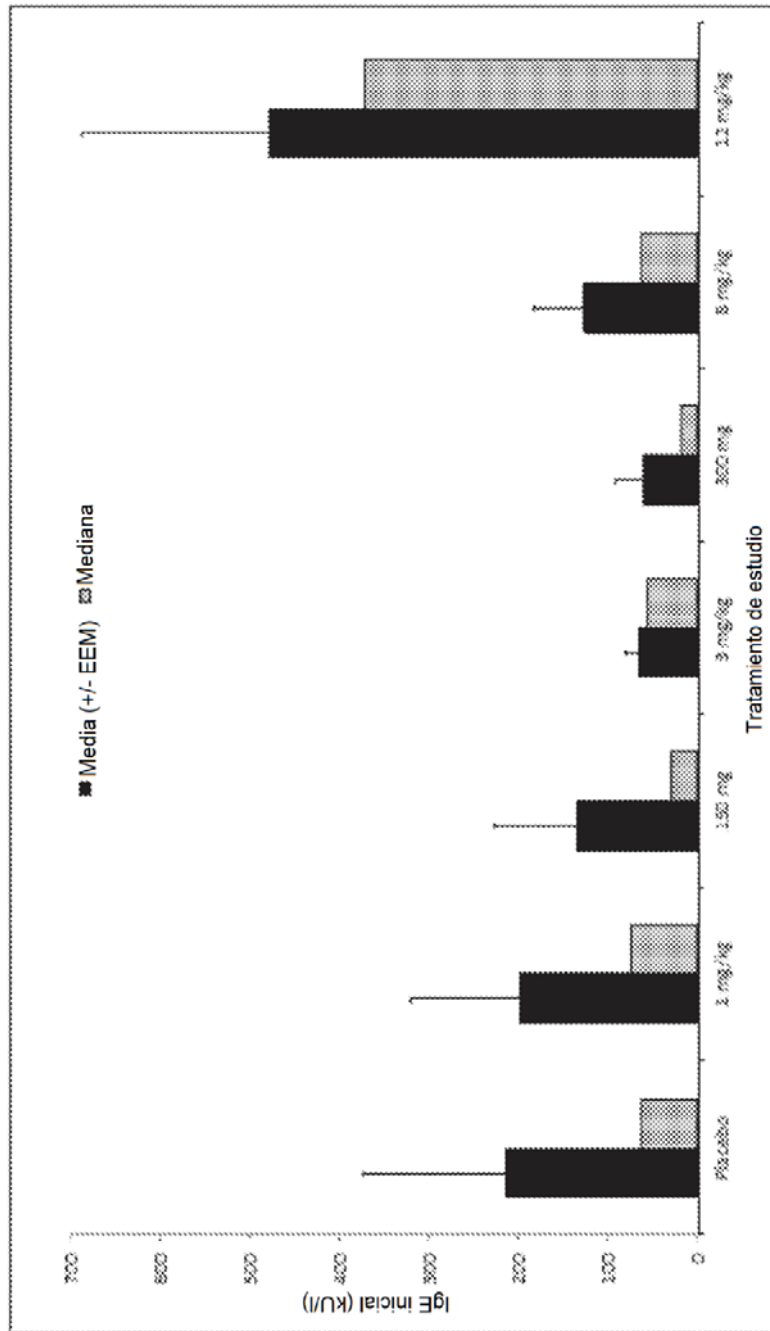


Figura 48A

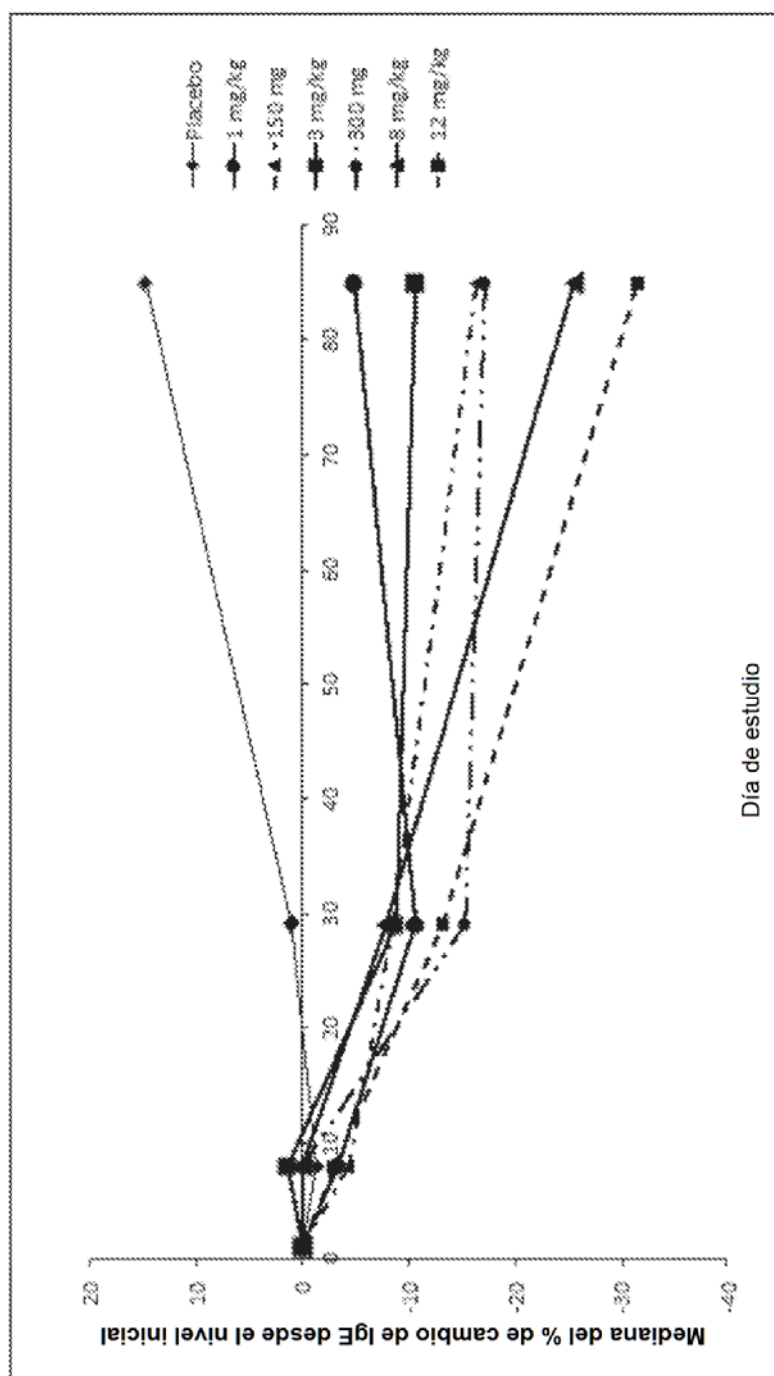


Figura 48B

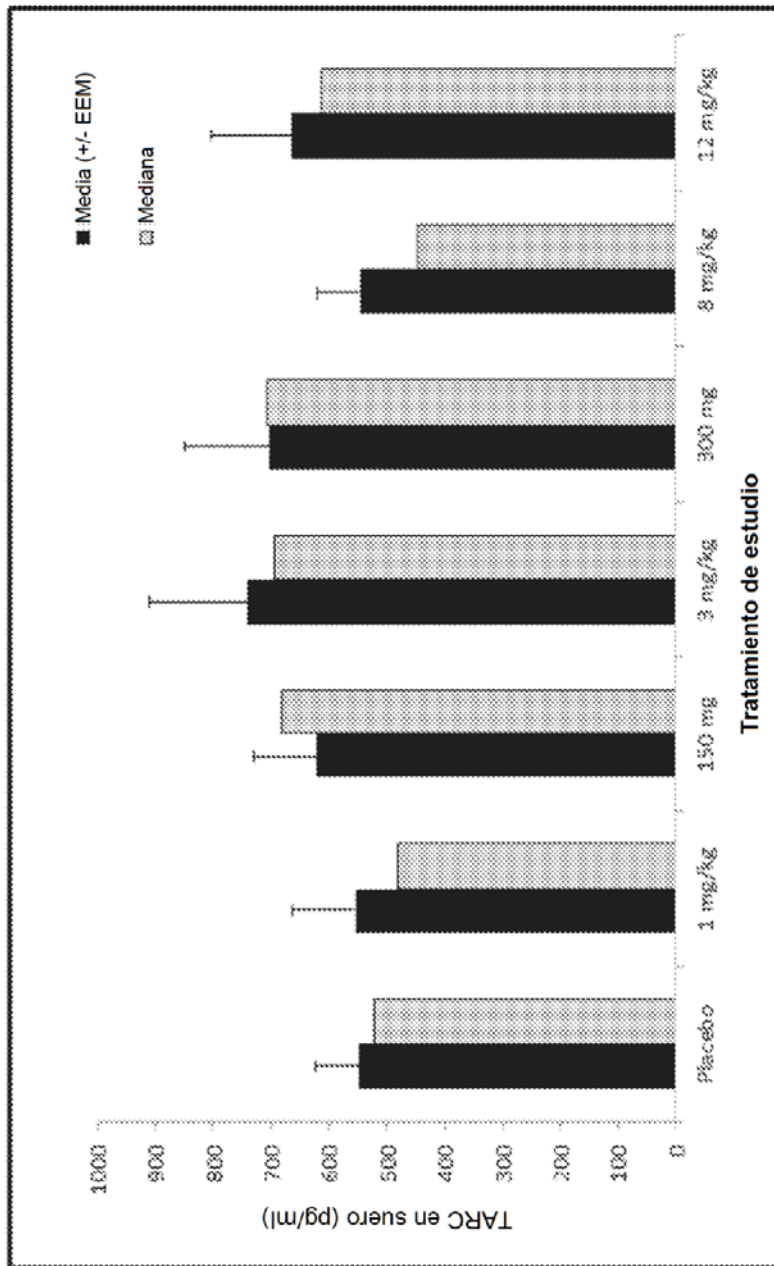


Figura 49A

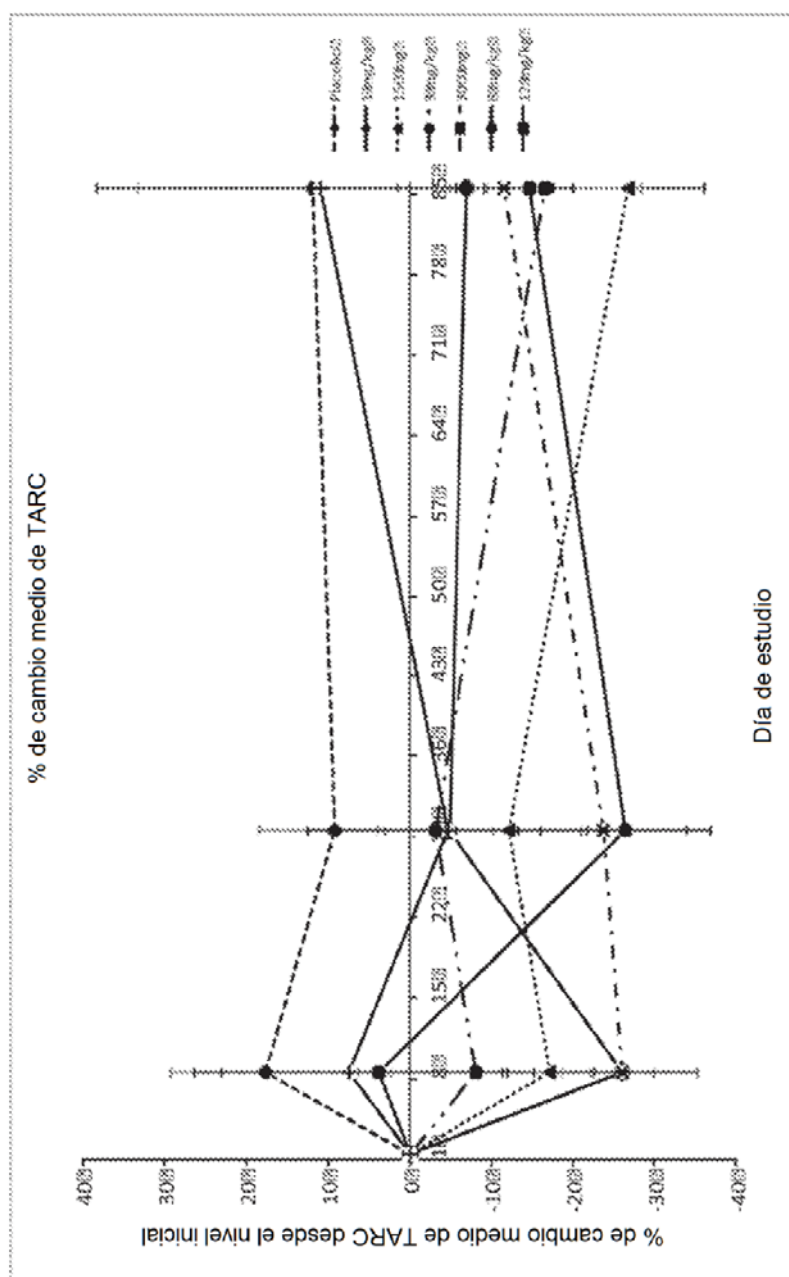


Figura 49B

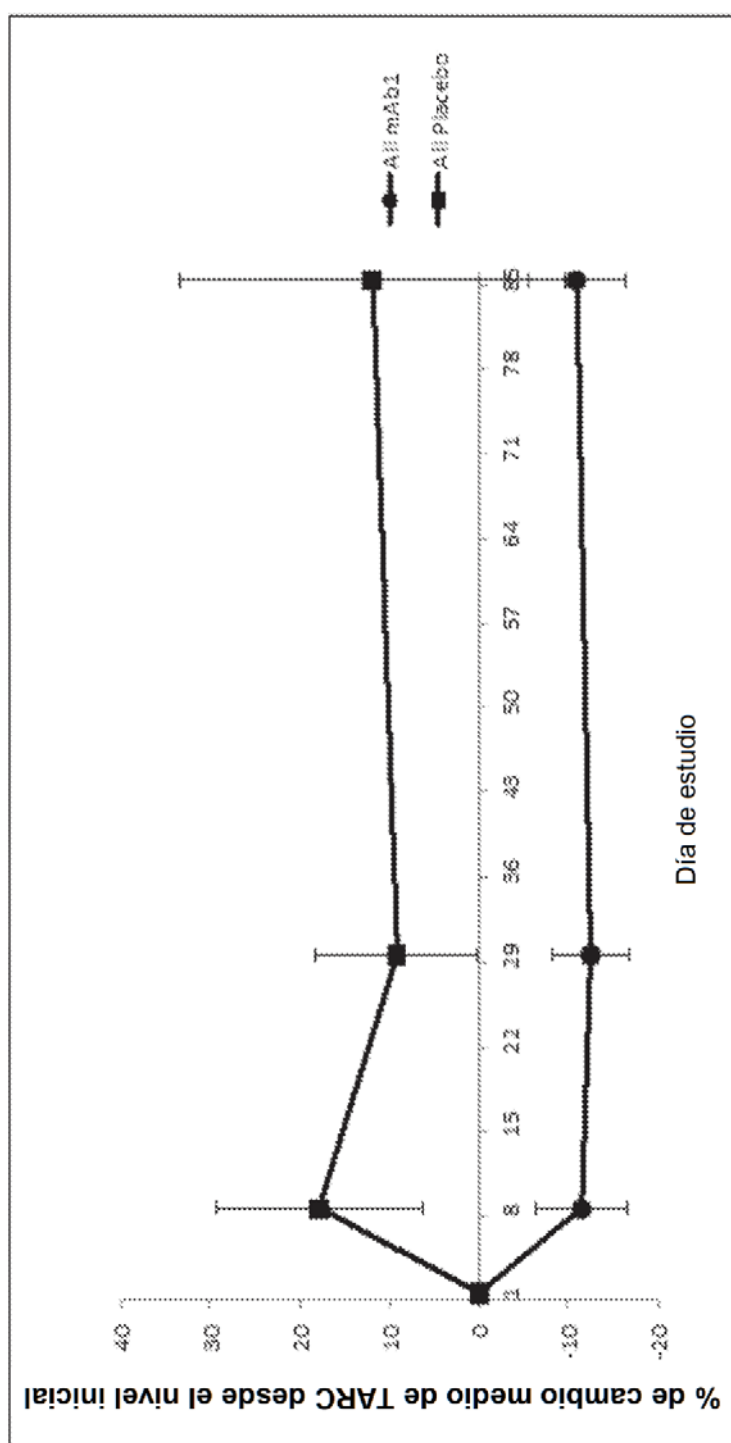


Figura 50

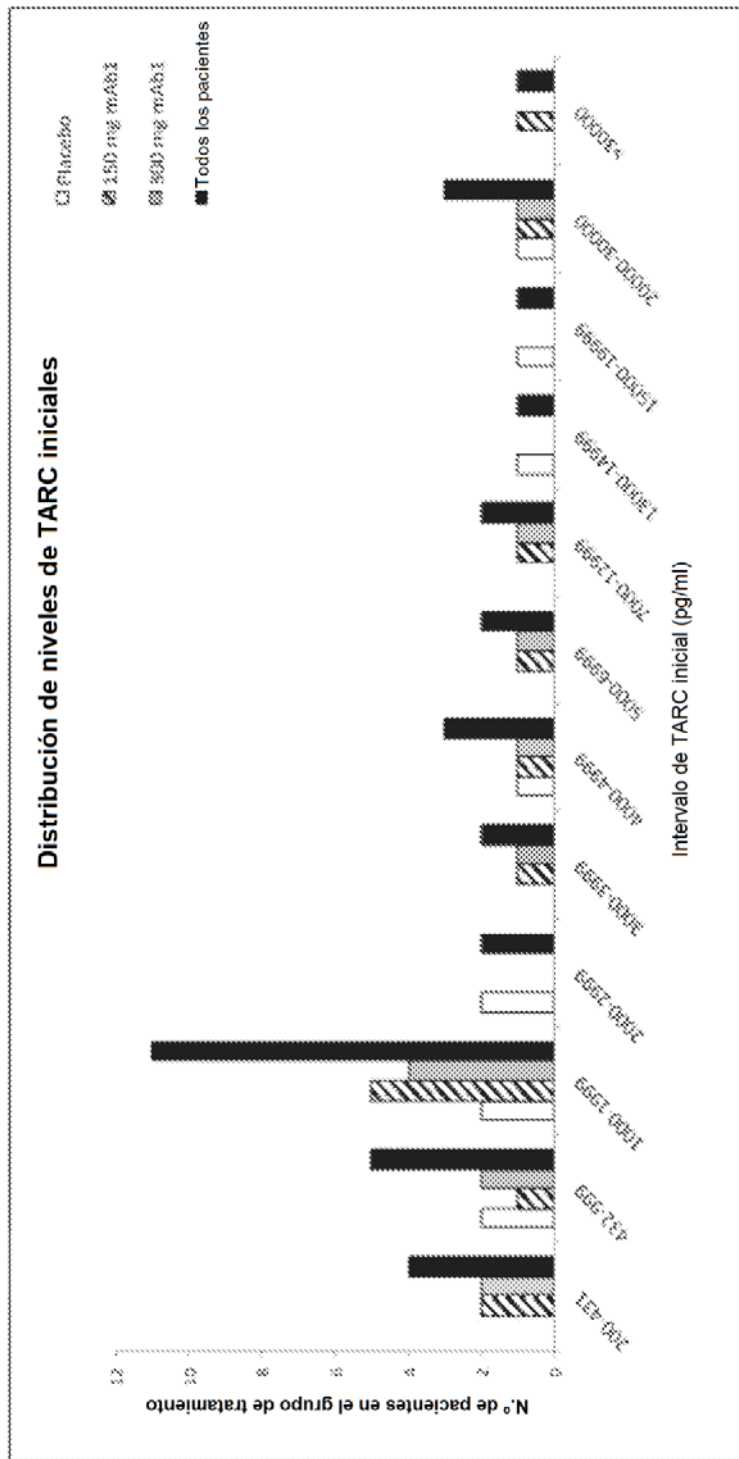


Figura 51A

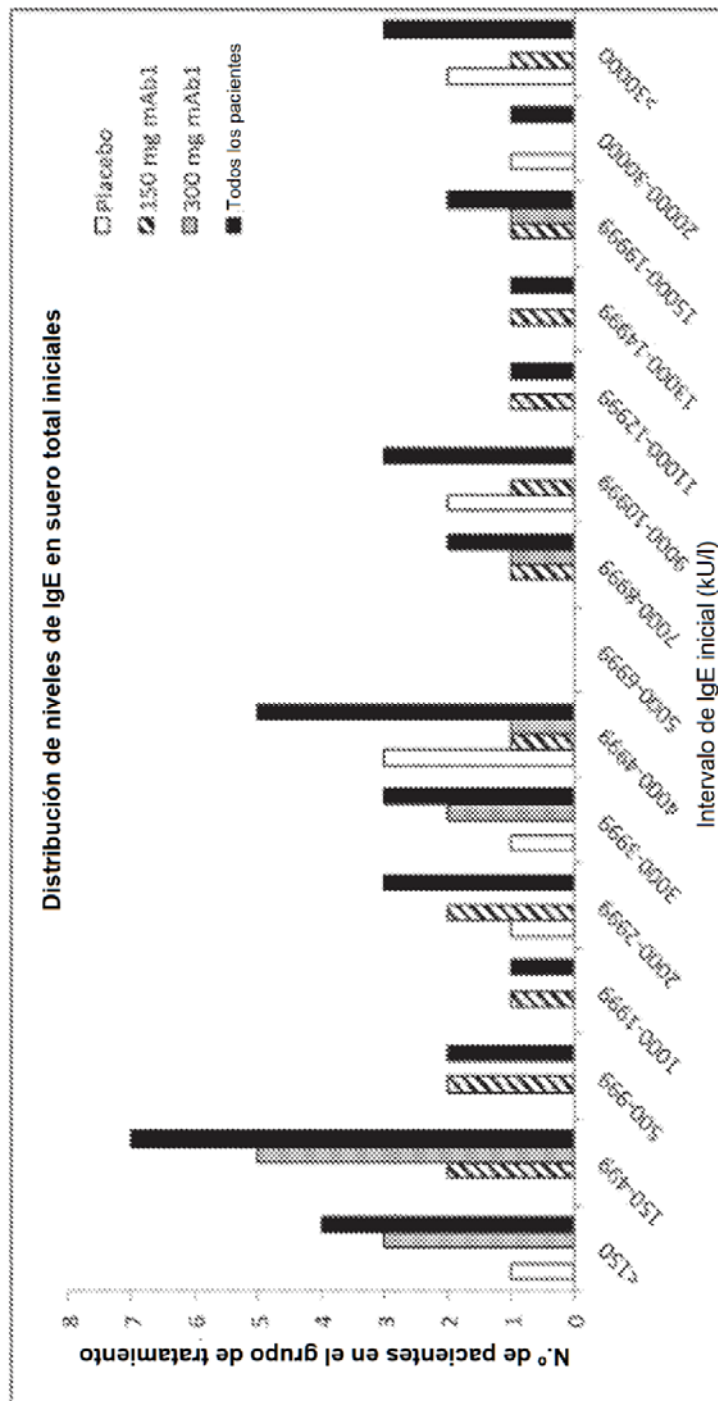


Figura 51B

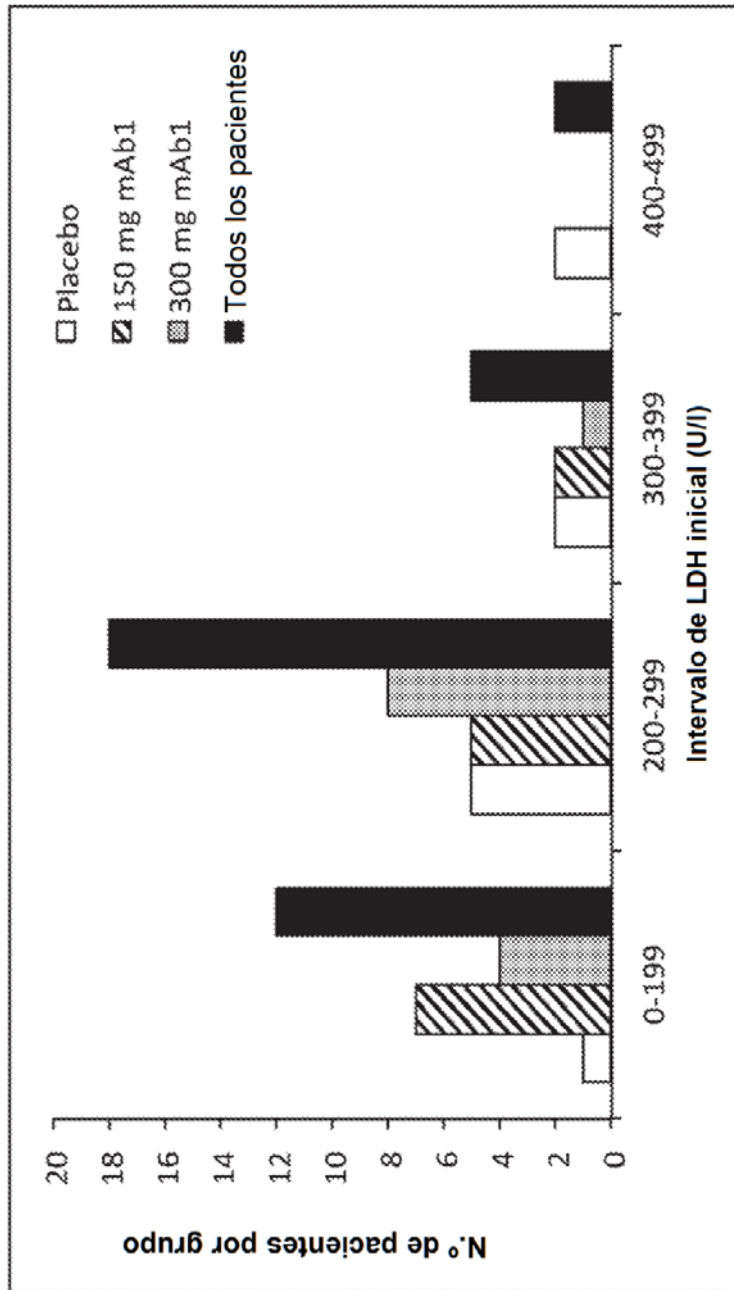


Figura 51C

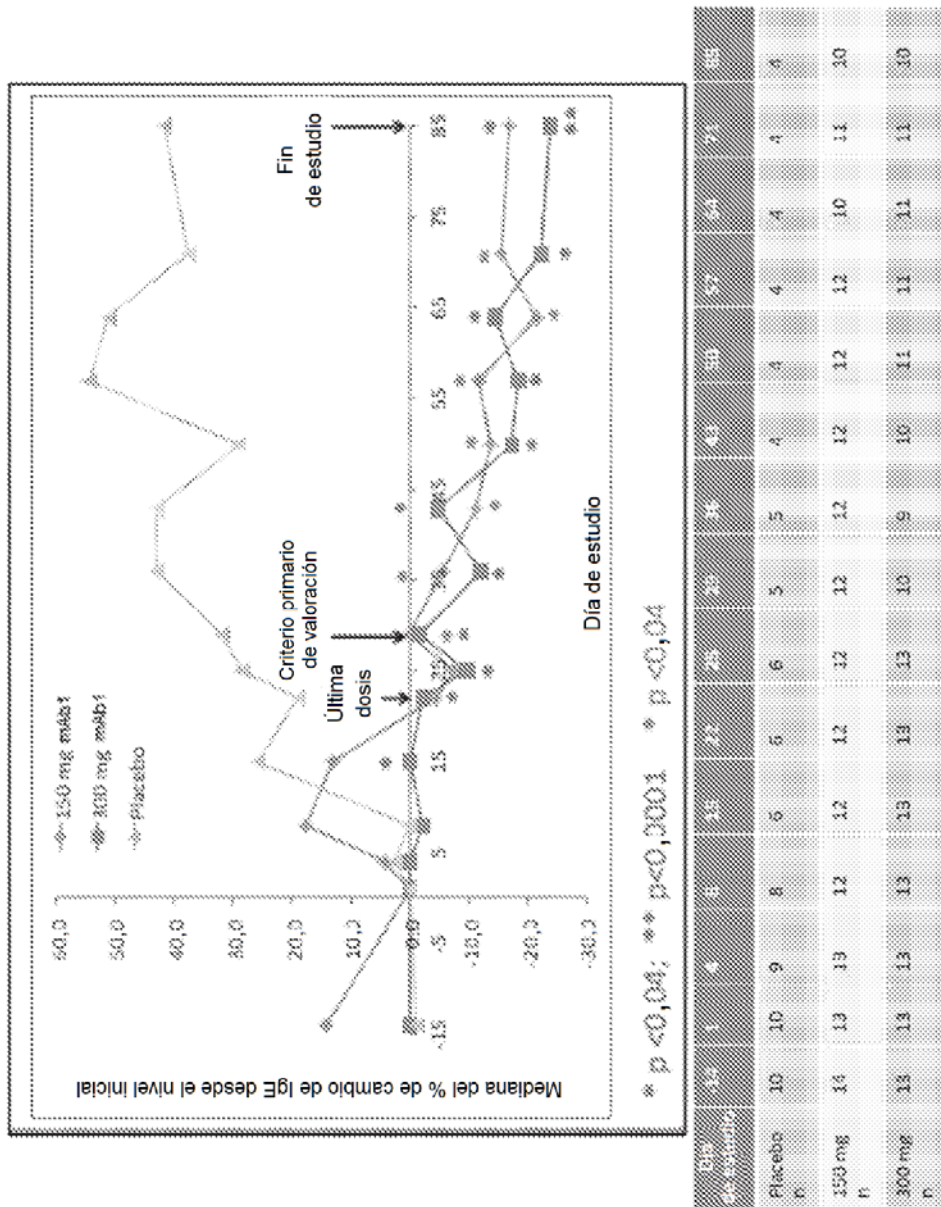


Figura 52

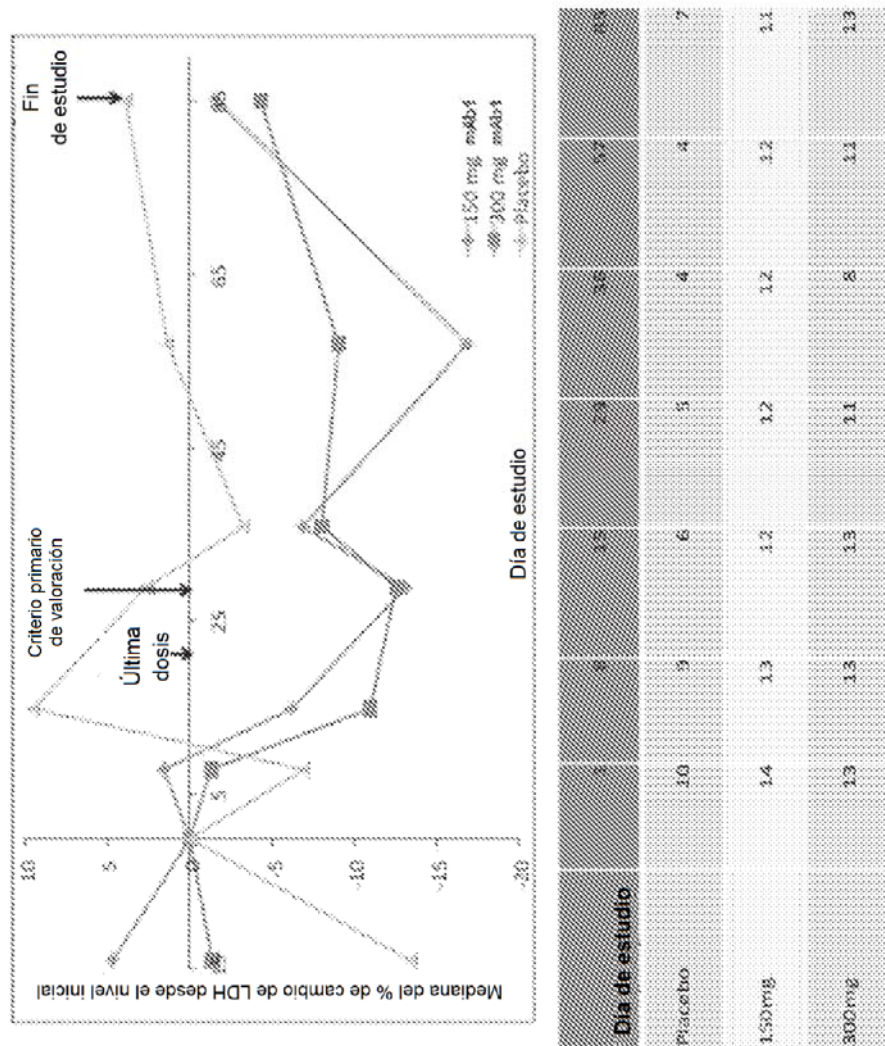


Figura 53

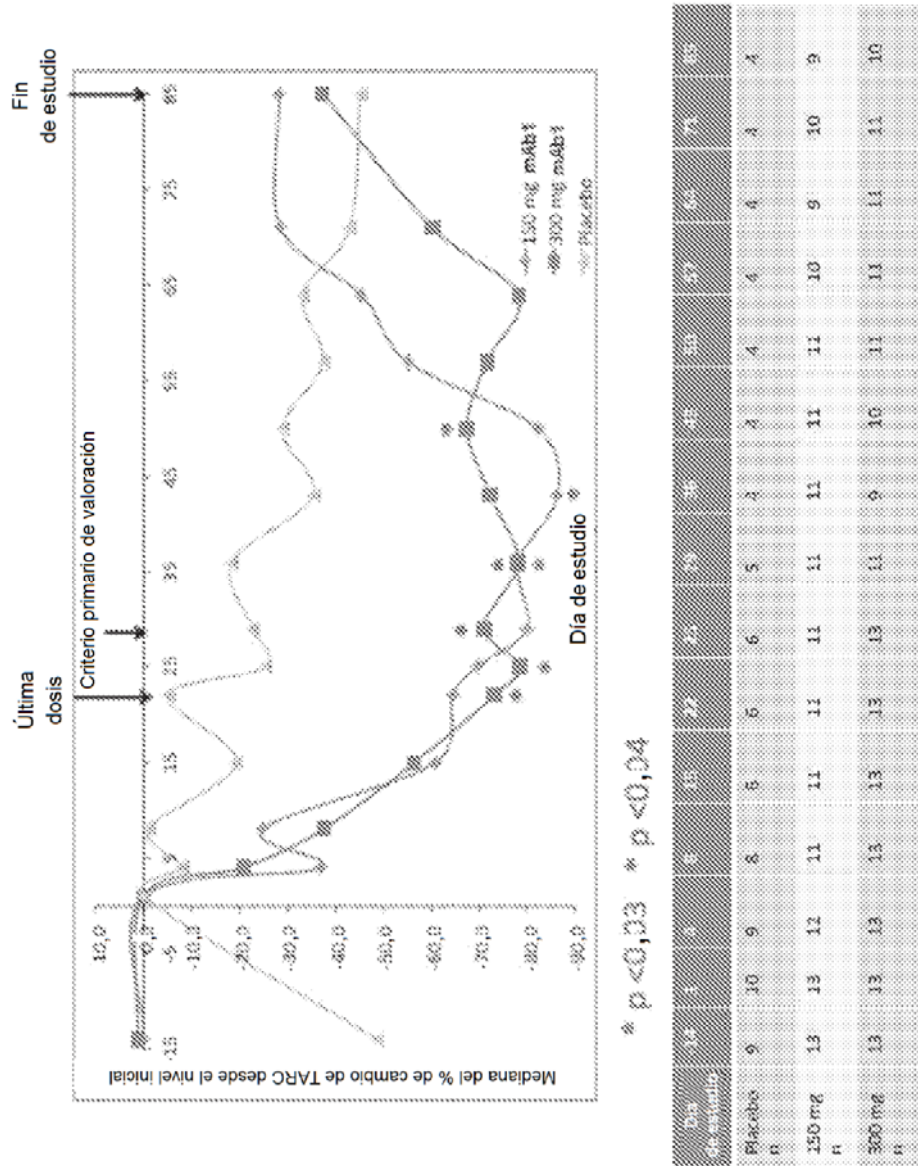


Figura 54

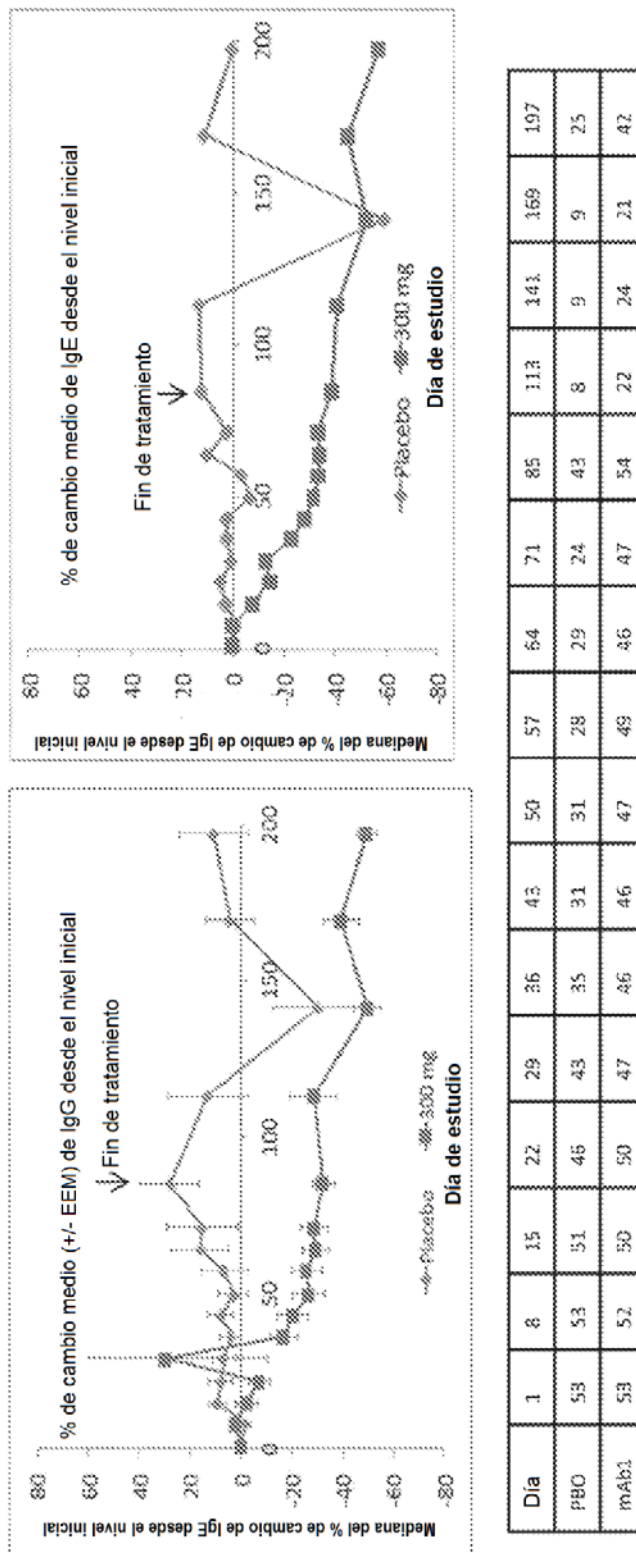


Figura 55

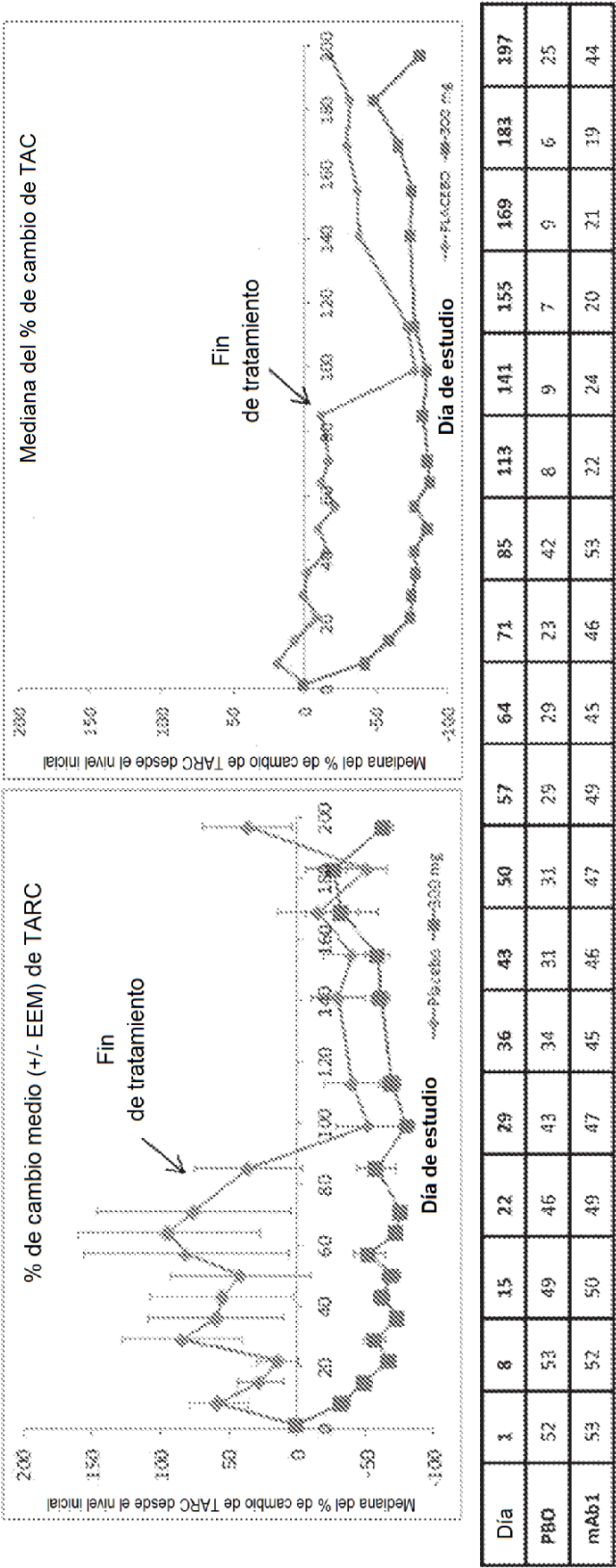


Figura 56