

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 630**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2014 PCT/US2014/043440**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14205365**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2014 E 14742021 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3010539**

54 Título: **Métodos de tratamiento de poliposis nasal administrando un antagonista de IL-4R**

30 Prioridad:

21.06.2013 US 201361837912 P
07.05.2014 EP 14305670

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2020

73 Titular/es:

SANOFI BIOTECHNOLOGY (50.0%)
54 rue La Boétie
75008 Paris, FR y
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

MANNENT, LEDA;
PIROZZI, GIANLUCA;
RADIN, ALLEN;
GANDHI, NAMITA, A. y
EVANS, ROBERT

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 747 630 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos de tratamiento de poliposis nasal administrando un antagonista de IL-4R

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de los tratamientos terapéuticos de afecciones inflamatorias. Más específicamente, la invención se refiere a la administración de antagonistas del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para tratar poliposis nasal.

Antecedentes

10 La poliposis nasal (NP) es una afección clínica caracterizada por la presencia de múltiples pólipos en la fosa nasal superior, originarios del complejo osteomeatal. La NP es un proceso inflamatorio suscitado por linfocitos T auxiliares 2 (Th-2) que afecta a la mucosa de la nariz y los senos paranasales. Se cree que los eosinófilos y sus productos son un distintivo de inflamación asociada a pólipos nasales, ya que normalmente se encuentran en pólipos nasales niveles elevados de interleucina 5 (IL-5; promueve la supervivencia y diferenciación de eosinófilos), proteína catiónica eosinófila (ECP) y eotaxina (quimioatrayente de eosinófilos), factores que atraen y activan eosinófilos. Los eosinófilos son las células inflamatorias predominantes encontradas en los senos y los pólipos nasales, y los pólipos nasales están también asociados a niveles elevados de IgE. La NP se caracteriza por síntomas a largo plazo de obstrucción y congestión nasal, reducción o pérdida del sentido del olfato, rinorrea anterior y posterior y dolor facial. Las opciones de tratamiento actuales varían desde corticosteroides locales o sistémicos hasta cirugía endoscópica funcional del seno. N. A. Molfino et al: "Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor", *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 42, Nº 5, 1 de mayo de 2012, páginas 712-737, desvela el uso de cualquier anticuerpo contra IL-5R (benralizumab) o contra IL-5 (mepolizumab y reslizumab) para tratar poliposis nasal eosinófila.

Breve resumen de la invención

25 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a un receptor de interleucina-4 (IL-4R) para su uso en un método de tratamiento de poliposis nasal en un sujeto en necesidad del mismo, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende tres HCDRs (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres LCDRs (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, y LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y en donde la poliposis nasal es opcionalmente poliposis nasal bilateral. Por ejemplo, en una realización, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. En una realización, el antagonista de IL-4R es dupilumab o un fragmento de unión al antígeno del mismo. Otros anticuerpos anti-IL-4R a modo de ejemplo o fragmentos de unión al antígeno de los mismos se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nº 7.605.237 y 7.608.693.

40 Un sujeto adecuado para el tratamiento con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo puede tener uno o más de sinusitis, rinitis, asma, hipersensibilidad a la aspirina, hipersensibilidad a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o haberse sometido previamente a cirugía para tratar poliposis nasal. En algunas realizaciones, el sujeto tiene sinusitis crónica o rinosinusitis crónica. Por ejemplo, el sujeto puede tener poliposis nasal con síntomas graves de sinusitis.

45 En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra a una dosis de 0,1 mg a 600 mg (por ejemplo, 100 mg a 400 mg, tal como 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg o 350 mg). En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra al sujeto por vía sistémica o por vía local. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede administrar por vía subcutánea, por vía intravenosa o por vía intranasal.

En una realización, la composición farmacéutica se administra al sujeto por vía subcutánea a una dosis de 300 mg.

50 En ciertas realizaciones, se administran uno o más agentes terapéuticos adicionales al sujeto antes, después o simultáneamente con la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, en una realización, el uno o más agentes adicionales, tales como un segundo agente terapéutico, pueden ser un inhibidor de TNF, un inhibidor de IL-1, un inhibidor de IL-5, un inhibidor de IL-8, un inhibidor de IgE, un AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo), un antibiótico, un agente antifúngico, un corticosteroide intranasal, un corticosteroide inhalado, un corticosteroide sistémico, un agonista beta₂ de acción prolongada, un anticongestivo, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el segundo agente terapéutico es un corticosteroide inhalado, tal como fluticasona o budesonida, o un corticosteroide intranasal, tal como spray nasal de furoato de mometasona (MFNS). En otra realización, el segundo agente terapéutico incluye además un agonista beta₂ de acción prolongada, tal como salmeterol o formoterol.

En ciertas realizaciones, la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo va seguida por una mejora en uno o más síntomas de la poliposis nasal. Por ejemplo, la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo puede ir seguida por una mejora en uno o más parámetros asociados a la poliposis nasal, tales como una mejora en una puntuación de la prueba de resultados nasosinusales de 22 puntos (SNOT-22); una puntuación de síntomas nasales; número de despertares nocturnos; una puntuación analógica visual (VAS), tal como para la gravedad de los síntomas de rinosinusitis; una puntuación del cuestionario de control del asma de cinco puntos (ACQ5); flujo inspiratorio nasal máximo (NPIF); la prueba de identificación de olor de la Universidad de Pensilvania (UPSIT); puntuación de Lund-McKay; y la medición volumétrica tridimensional del seno maxilar. En ciertas realizaciones, la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo va seguida por uno o más de un aumento en uno o ambos de NPIF y UPSIT, y una disminución en uno o más de la puntuación SNOT-22, puntuación de síntomas nasales, VAS, puntuación de Lund-McKay y puntuación volumétrica 3D. En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo va seguida por una disminución en la puntuación de pólipos nasales en el paciente.

En un aspecto, el uso del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para tratar poliposis nasal comprende administrar secuencialmente a un sujeto en necesidad del mismo una única dosis inicial del anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, seguida por una o más dosis secundarias del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, cada dosis secundaria se administra 1 a 15 semanas después de la dosis inmediatamente precedente. En otras realizaciones, se administran al sujeto al menos tres dosis secundarias del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, y cada dosis secundaria se administra días o semanas (por ejemplo, 1 semana o 2 semanas o más) después de la dosis inmediatamente precedente. En otra realización, la dosis inicial y la una o más dosis secundarias incluyen cada una 50 mg a 500 mg del antagonista de IL-4R, por ejemplo, 100 mg a 400 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, por ejemplo, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, o 350 mg del antagonista de IL-4R. En algunas realizaciones, la dosis inicial y la una o más dosis secundarias contienen cada una la misma cantidad del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. En otras 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. Por ejemplo, la primera cantidad del anticuerpo 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 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

En una realización, el sujeto (por ejemplo, un paciente) tiene uno o más de sinusitis, rinitis, asma, hipersensibilidad a la aspirina, hipersensibilidad a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o se ha sometido a cirugía para pólipos nasales. En algunas realizaciones, el sujeto tiene sinusitis crónica o rinosinusitis crónica. Por ejemplo, el sujeto puede tener poliposis nasal con síntomas graves de sinusitis.

La dosis inicial y las dosis secundarias del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se pueden administrar por las mismas vías de administración o vías de administración diferentes. Por ejemplo, la dosis inicial y las dosis secundarias se pueden administrar por vía subcutánea, por vía intravenosa o por vía intranasal.

En ciertas realizaciones, la administración de la dosis inicial y la una o más dosis secundarias va seguida por una mejora en uno o más parámetros asociados a la poliposis nasal, tales como una mejora en una puntuación de la prueba de resultados nasosinusales de 22 puntos (SNOT-22); una puntuación de síntomas nasales; número de despertares nocturnos; una puntuación analógica visual (VAS), tal como para la gravedad de los síntomas de rinosinusitis; una puntuación del cuestionario de control del asma de cinco puntos (ACQ5); flujo inspiratorio nasal máximo (NPIF); la prueba de identificación de olor de la Universidad de Pensilvania (UPSIT); puntuación de Lund-McKay; y la medición volumétrica tridimensional del seno maxilar. En ciertas realizaciones, la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo va seguida por uno o más de un aumento de uno o ambos de NPIF y UPSIT, y una disminución en uno o más de la puntuación SNOT-22, puntuación de síntomas nasales, VAS, puntuación de Lund-McKay y puntuación volumétrica 3D. En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo va seguida por una disminución en la puntuación de pólipos nasales en el paciente.

En ciertas realizaciones, se administran uno o más agentes terapéuticos adicionales al sujeto antes, después o simultáneamente con la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, en una realización, el uno o más agentes adicionales, tales como un segundo agente terapéutico, pueden ser un inhibidor de TNF, un inhibidor de IL-1, un inhibidor de IL-5, un inhibidor de IL-8, un inhibidor de IgE, un AINE, un antibiótico, un agente antifúngico, un corticosteroide intranasal, un corticosteroide inhalado, un corticosteroide sistémico, un agonista beta₂ de acción prolongada, un anticongestivo, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el segundo agente terapéutico es un corticosteroide inhalado, tal como fluticasona o budesonida, o un corticosteroide intranasal, tal como spray nasal de furoato de mometasona (MFNS). En otra realización, el segundo agente terapéutico incluye además un agonista beta₂ de acción prolongada, tal como salmeterol o formoterol.

En un aspecto, el uso en el método de tratamiento de poliposis nasal comprende seleccionar un paciente con una puntuación de pólipos nasales bilaterales mínimo de 5, o al menos dos o más de los síntomas crónicos de la sinusitis se seleccionan del grupo que consiste en: bloqueo/obstrucción/congestión nasal, goteo nasal anterior o posterior,

dolor o presión facial, y reducción o pérdida del olfato; y administración al paciente seleccionado de una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de forma que se reduzca la puntuación de pólipos nasales del paciente o mejoren los dos o más síntomas crónicos de la sinusitis.

5 En un aspecto, el uso en el método de tratamiento de poliposis nasal comprende seleccionar un paciente con una puntuación mínima de pólipo nasal bilateral de 5, o al menos dos o más de los síntomas crónicos de la sinusitis se seleccionan del grupo que consiste en: bloqueo/obstrucción/congestión nasal, goteo nasal anterior o posterior, dolor o presión facial, y reducción o pérdida del olfato; y administrar secuencialmente al paciente una única dosis inicial de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, seguida por una o más dosis secundarias del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de forma que se reduzca la puntuación de pólipos nasales del paciente o mejoren los dos o más síntomas crónicos de la sinusitis.

10 En un aspecto, el uso en el método de tratamiento de poliposis nasal comprende determinar en un sujeto el nivel de expresión de uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en quimiocina tímica regulada por activación (TARC), eotaxina-3, periostina, antígeno carcinoembrionario (CEA) e YKL-40; seleccionar el sujeto como un candidato para el tratamiento con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, si el sujeto tiene un nivel de expresión elevado del uno o más genes; y administrar al sujeto seleccionado la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de forma que se reduzca el nivel del uno o más genes.

15 En un aspecto, el uso en el método de tratamiento de poliposis nasal comprende determinar en un sujeto el nivel de expresión de uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en quimiocina tímica regulada por activación (TARC), eotaxina-3, periostina, antígeno carcinoembrionario (CEA) e YKL-40; seleccionar el sujeto como un candidato para el tratamiento con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, si el sujeto tiene un nivel de expresión elevado del uno o más genes; y administrar secuencialmente al sujeto seleccionado una única dosis inicial de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, seguida por una o más dosis secundarias del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de forma que se reduzca el nivel del uno o más genes.

20 En un aspecto, el uso en el método de tratamiento de poliposis nasal comprende determinar en un sujeto el nivel de eosinófilos en sangre o eosinófilos en esputo; seleccionar el sujeto como un candidato para el tratamiento con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, si el sujeto tiene un nivel elevado de eosinófilos en sangre o eosinófilos en esputo; y administrar al sujeto seleccionado la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de forma que se reduzca el nivel de eosinófilos en sangre o eosinófilos en esputo.

25 En un aspecto, el uso en el método de tratamiento de poliposis nasal comprende determinar en un sujeto el nivel de eosinófilos en sangre o eosinófilos en esputo; seleccionar el sujeto como un candidato para el tratamiento con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, si el sujeto tiene un nivel elevado de eosinófilos en sangre o eosinófilos en esputo; y administrar secuencialmente al sujeto seleccionado una única dosis inicial de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, seguida por una o más dosis secundarias del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de forma que se reduzca el nivel de eosinófilos en sangre o eosinófilos en esputo.

Otras realizaciones serán evidentes a partir de la figura de más adelante y la descripción detallada.

40 Breve descripción de las figuras

La **FIG. 1** muestra la representación esquemática de un ejemplo de periodo de tiempo de retirada de la terapia de base en el tratamiento de un paciente con asma.

Descripción detallada

45 Antes de describir la presente invención, se debe entender que la presente invención no se limita a los métodos y condiciones experimentales particulares descritos, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar, sino que la invención se explica en el conjunto adjunto de reivindicaciones. No se debe considerar que las realizaciones y/o los ejemplos de la siguiente descripción que no están cubiertos por las reivindicaciones sean parte de la presente invención.

50 También se debe entender que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir realizaciones particulares solo, y no pretende ser limitante.

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 técnica 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 desde el valor citado en no más de 1 %. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "aproximadamente 100" incluye 99 y 101 y todos valores intermedios (por ejemplo, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.).

Métodos de tratamiento de poliposis nasal

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en los métodos de tratamiento de poliposis nasal. Como se usa en el presente documento, un "pólipo nasal" es un crecimiento excesivo de tejido en una o más de las fosas nasales. La afección de pólipos nasales se denomina "poliposis nasal." Aproximadamente 80 % de los pólipos nasales son altamente edematosos y están llenos de eosinófilos. Los pólipos nasales también se pueden presentar como fibrosos, glandulares o quísticos.

La poliposis nasal (NP) es un estado clínico caracterizado por la presencia de múltiples pólipos en la fosa nasal superior, originarios del complejo osteomeatal. La NP es un proceso inflamatorio suscitado por linfocitos T auxiliares 2 (Th-2) que afecta a la mucosa de la nariz y los senos paranasales. Se cree que los eosinófilos y sus productos son un distintivo de inflamación asociada a pólipos nasales, ya que se encuentran normalmente en pólipos nasales niveles elevados de interleucina-5 (IL-5; promueve la supervivencia y diferenciación de eosinófilos), proteína catiónica eosinófila (ECP) y eotaxina (quimioatrayente de eosinófilos), factores que atraen y activan los eosinófilos. Los eosinófilos son las células inflamatorias predominantes encontradas en los senos y pólipos nasales, y los pólipos nasales están también asociados a niveles elevados de IgE.

La NP se caracteriza por síntomas a largo plazo de obstrucción y congestión nasal, reducción o pérdida del sentido del olfato, rinorrea anterior y posterior y dolor facial. La presencia o ausencia de pólipos nasales se puede confirmar, por ejemplo, realizando una endoscopia, y la presencia y el grado de implicación de seno y pólipo se pueden confirmar mediante métodos tales como tomografías computarizadas (TAC) coronales.

Se puede usar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para tratar poliposis nasal asociada a una variedad de afecciones. Por ejemplo, la poliposis nasal está asociada a sinusitis, rinitis (por ejemplo, rinitis alérgica y no alérgica), asma (por ejemplo, asma de moderado a grave), sensibilidad a AINE (por ejemplo, sensibilidad a la aspirina) e infección, tal como infección bacteriana y fúngica. Las infecciones bacterianas incluyen, por ejemplo, infecciones por estafilococos. Un sujeto con poliposis nasal puede tener una infección crónica, tal como una infección bacteriana crónica, por ejemplo, una infección crónica por *Staphylococcus aureus*. En algunas realizaciones, el sujeto tiene poliposis nasal recurrente, tal como puede estar asociada a sinusitis recurrente. En otras realizaciones, el sujeto tiene fibrosis quística o NARES (rinitis no alérgica con síndrome de eosinofilia). En otras realizaciones, el sujeto tiene una recaída de poliposis nasal después de recibir cirugía para tratar los pólipos. Los factores de riesgo para la poliposis nasal incluyen susceptibilidad genética, anomalía anatómica, deficiencia mucociliar, infección y desequilibrio inmunológico local.

También se puede usar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para tratar poliposis nasal en pacientes que nunca han recibido previamente un tratamiento o cirugía para NP. También se puede usar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para tratar poliposis nasal en pacientes que se han sometido previamente a cirugía, tal como una cirugía nasal, tal como para el tratamiento de pólipos nasales. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra a un sujeto cuya poliposis nasal ha recaído después de que el sujeto recibiera tratamiento anterior para los pólipos, tal como una cirugía nasal previa.

Como se usa en el presente documento, el término "sinusitis" se refiere a cualquier afección inflamatoria caracterizada por inflamación de los senos paranasales, que incluyen inflamación de los senos paranasales maxilar, frontal, etmoide y/o esenoide. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es adecuado para el tratamiento de poliposis nasal asociada a sinusitis aguda, sinusitis subaguda, sinusitis crónica y sinusitis recurrente. La sinusitis aguda se caracteriza por una aparición repentina de síntomas de tipo resfriado tales como moqueo, nariz tapada y dolor facial que no remite después de 10 a 14 días. La sinusitis aguda dura normalmente menos de cuatro semanas. La sinusitis subaguda dura de cuatro a ocho semanas. La sinusitis crónica dura ocho semanas o más, y la sinusitis recurrente se caracteriza por episodios de sinusitis que ocurren tres o más veces en un año. Más de un 80 % de pacientes con sinusitis crónica con pólipos nasales tienen inflamación eosinófila de las vías respiratorias altas.

Muchos pacientes con sinusitis crónica tienen "sinusitis eosinófila hiperplásica crónica", que se caracteriza por una notable inflamación de los senos, elevados eosinófilos y células mononucleares mixtas, y una escasez relativa de neutrófilos. Algunos de estos pacientes tienen uno o más de pólipos nasales asociados, asma y sensibilidad a la aspirina o AINE. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se puede usar para tratar poliposis nasal en un sujeto que tiene sinusitis eosinófila hiperplásica crónica.

El término "rinitis" se refiere a una respuesta alérgica, tal como a un alérgeno común ("rinitis alérgica," por ejemplo, rinitis alérgica perenne) o a un irritante medioambiental ("rinitis no alérgica"). Los síntomas de la rinitis alérgica incluyen estornudos; nariz tapada o rinorrea; presión sinusal, y dolor o pulsaciones en las mejillas o nariz; y picor en la nariz, garganta, ojos y oídos.

Los síntomas de la rinitis no alérgica incluyen constricción o inflamación en las fosas nasales que conducen a muchos de los mismos síntomas de la rinitis alérgica. La rinitis no alérgica se puede provocar, por ejemplo, por

fuertes entornos químicos o cargados de humo, o por uso a largo plazo de ciertas medicaciones o dependencia de sprays nasales.

5 Como se usa en el presente documento, el término "rinosinusitis" se refiere a una afección que tiene síntomas tanto de rinitis como de sinusitis. La rinosinusitis incluye rinosinusitis aguda y rinosinusitis crónica. La rinosinusitis aguda se puede provocar por una infección, tal como una bacteriana, infección viral o fúngica, o por una irritación química. La rinosinusitis aguda inducida por el humo del tabaco y la rinosinusitis crónica inducida por humos de cloro son ejemplos de rinosinusitis aguda. La NP está asociada lo más comúnmente a rinosinusitis crónica (CRS), que se caracteriza por inflamación de la mucosa de la fosa nasal y los senos paranasales con síntomas que duran más de 8 semanas. La rinosinusitis eosinofílica crónica con pólipos nasales es una afección que dura más de 8 semanas.

10 La sinusitis crónica (SC) y la rinosinusitis crónica (RSC) son afecciones que duran más de ocho semanas. Las causas subyacentes de la sinusitis aguda y la rinosinusitis aguda pueden conducir a sinusitis crónica o rinosinusitis crónica si la inflamación resultante persiste durante más de 8 semanas. La rinosinusitis crónica incluye, por ejemplo, rinosinusitis hiperplásica crónica eosinofílica.

15 Las subcategorías adicionales de la sinusitis crónica (y rinosinusitis crónica) incluyen, por ejemplo, sinusitis crónica eosinofílica inducida por superantígeno (por ejemplo, sinusitis inducida por exotoxinas y endotoxinas producidas por bacterias tales como *Staphylococcus aureus*); sinusitis fúngica alérgica (por ejemplo, sinusitis inducida por hongos tales como *Aspergillus* o *Alternaria*); sinusitis crónica eosinofílica fúngica no alérgica; y sinusitis crónica eosinofílica agravada por aspirina.

20 Se puede usar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para tratar poliposis nasal en sujetos que tienen cualquiera de los trastornos descritos anteriormente.

Métodos de mejora de los parámetros asociados a los pólipos nasales

25 El uso de la composición farmacéutica de la presente invención incluye métodos de mejora de uno o más parámetros asociados a los pólipos nasales en un sujeto en necesidad de los mismos, en donde los métodos incluyen administrar la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo al sujeto. Por ejemplo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo puede reducir la puntuación endoscópica de pólipos nasales en un paciente. Una puntuación de pólipos nasales de 0 indica la ausencia de pólipos. Una puntuación de pólipos nasales de 1 indica la presencia de pólipos pequeños en el meato medio que no llegan por debajo del borde inferior del cornete medio. Una puntuación de pólipos nasales de 3 indica pólipos grandes que llegan al borde inferior del cornete inferior o pólipos en medio del cornete medio. Una puntuación de pólipos nasales de 4 indica pólipos grandes que causan la obstrucción completa de la fosa nasal inferior (véase la Tabla 15 más adelante). La puntuación máxima es 8 (4 puntos por fosa nasal). El tratamiento con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo puede disminuir la puntuación de pólipos nasales en aproximadamente 1 a aproximadamente 8 puntos. Por ejemplo, el tratamiento con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo puede disminuir la puntuación de pólipos nasales en aproximadamente 1 punto o más, en aproximadamente 2 puntos o más, o en aproximadamente 3 puntos o más. En algunas realizaciones, el tratamiento con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo puede disminuir la puntuación de pólipos nasales en aproximadamente 1 punto, o una fracción del mismo; en 2 puntos, o una fracción del mismo; en 3 puntos, o una fracción del mismo; en 4 puntos, o una fracción del mismo; en 5 puntos, o una fracción del mismo; en 6 puntos, o una fracción del mismo; en 7 puntos, o una fracción del mismo; o en 8 puntos o una fracción del mismo. Una reducción en la puntuación de pólipos nasales se puede correlacionar con una mejora en uno o varios de otros parámetros asociados a los pólipos nasales. Sin embargo, dicha correlación no se observa necesariamente en todos los casos.

35 Otros ejemplos de "parámetros asociados a los pólipos nasales" incluyen: (a) puntuación de la prueba de resultados nasosinusales de 22 puntos (SNOT-22); (b) congestión/obstrucción nasal evaluada por el sujeto, rinorrea anterior (moqueo), rinorrea posterior (goteo postnasal) y pérdida del sentido del olfato; (c) número de despertares nocturnos; (d) puntuación analógica visual (VAS) para evaluar la gravedad de los síntomas de rinosinusitis evaluada por el paciente; (e) puntuación del cuestionario de control del asma de cinco puntos (ACQ5), tal como en pacientes con asma; (f) flujo inspiratorio nasal máximo (NPIF); (g) prueba de olor (prueba de identificación de olor de la Universidad de Pensilvania (UPSIT)); (h) parámetros fisiológicos, tal como se mide por endoscopia nasal y TAC; (i) puntuación de Lund-Mackay; y (j) medición volumétrica tridimensional del seno maxilar.

50 Puntuación de la prueba de resultados nasosinusales de 22 puntos (SNOT-22). Según ciertas realizaciones, la administración de un antagonista de IL-4R a un paciente da como resultado una disminución desde el valor inicial de la prueba de resultados nasosinusales de 22 puntos (SNOT-22). SNOT-22 es un cuestionario para evaluar el impacto de la rinosinusitis crónica (RSC) sobre la calidad de vida. El cuestionario mide puntos relacionados con condiciones nasosinusales y tratamientos quirúrgicos. La puntuación varía desde 0 hasta 110, y puntuaciones más altas implican mayor impacto de la RSC sobre la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) (Hopkins et al 2009, Clin. Otolaryngol. 34: 447-454).

El uso de la composición farmacéutica de la presente invención incluye métodos terapéuticos que dan como resultado una disminución en la puntuación SNOT-22 desde el nivel inicial de al menos 1 punto en la semana 4 a la

semana 16 tras la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo dará como resultado una disminución en la puntuación SNOT-22 en la semana 4, semana 6, semana 8, semana 12, o semana 16 tras el inicio del tratamiento. En algunas realizaciones, la administración de un antagonista de IL-4R a un sujeto en necesidad del mismo causa una disminución en la puntuación SNOT-22 desde el nivel inicial de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 puntos, o más en la semana 4, semana 6, semana 8 o semana 12.

Puntuación de síntomas nasales individuales y totales. Se ensayan los síntomas evaluados por el sujeto respondiendo preguntas sobre síntomas de rinosinusitis individuales matutinos y vespertinos usando una escala de categorías 0-3 (donde 0 = sin síntomas, 1 = síntomas leves, 2 = síntomas moderados y 3 = síntomas graves), y que incluye los síntomas de congestión y/o obstrucción, rinorrea anterior, rinorrea posterior y pérdida del sentido del olfato. También puede seguirse una medida de los despertares nocturnos. Por ejemplo, se puede evaluar una medida de los despertares nocturnos según las siguientes puntuaciones basadas en la auto-evaluación del sujeto: 0 = sin síntomas, durmió durante toda la noche; 1 = durmió bien, pero con algunas molestias por la mañana; 2 = se despertó una vez debido a síntomas de rinosinusitis (incluyendo despertar temprano); 3 = se despertó varias veces debido a los síntomas (incluyendo despertar temprano); 4 = mala noche, despierto la mayor parte de la noche debido a los síntomas. La administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo puede resultar, por ejemplo, en una disminución en el número promedio de despertares nocturnos por noche desde el nivel inicial de al menos aproximadamente 0,10 veces por noche en la semana 4 a la semana 16 tras el inicio del tratamiento con la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, se puede detectar una disminución en la frecuencia de despertares nocturnos por noche desde el nivel inicial de al menos aproximadamente 0,10 veces por noche en la semana 4, semana 6, semana 8, semana 12, o semana 16 tras el inicio del tratamiento. La administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto en necesidad del mismo puede provocar una disminución en el número promedio de despertares nocturnos por noche desde el nivel inicial en aproximadamente 0,10 veces por noche, 0,15 veces por noche, 0,20 veces por noche, 0,25 veces por noche, 0,30 veces por noche, 0,35 veces por noche, 0,40 veces por noche, 0,45 veces por noche, 0,50 veces por noche, 0,55 veces por noche, 0,60 veces por noche, 0,65 veces por noche, 0,70 veces por noche, 0,75 veces por noche, 0,80 veces por noche, 0,85 veces por noche, 0,90 veces por noche, 0,95 veces por noche, 1,0 tiempo por noche, 2,0 veces por noche, o más en la semana 4, semana 8, semana 12, o semana 16, por ejemplo.

Puntuación analógica visual (VAS). La VAS es una medida para evaluar la gravedad de los síntomas de la rinosinusitis relacionados con el paciente en una escala de 1 a 10. Los síntomas leves se indican por una puntuación de 0 a 3, los síntomas moderados se indican por una puntuación de VAS de >3 a 7, y los síntomas graves se indican por una puntuación de VAS de >7 a 10. La administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto en necesidad del mismo causa una disminución en la puntuación de VAS desde el nivel inicial de aproximadamente 0,5 puntos, 1 punto, 1,5 puntos, 2 puntos, 2,5 puntos, 3 puntos, 3,5 puntos, 4 puntos, o más en la semana 4, semana 6 o semana 12. La disminución en la puntuación de VAS se puede detectar ya en la semana 4, y tan tarde como en la semana 12 o después tras la administración del antagonista de IL-4R.

Puntuación del cuestionario de control del asma de 5 puntos (ACQ). El ACQ5 mide tanto la idoneidad del control del asma como el cambio en el control del asma, que ocurre ya sea espontáneamente o como resultado del tratamiento. Las cinco preguntas del ACQ5 reflejan los cinco síntomas de asma de mayor puntuación: despierto por la noche por los síntomas, despierto por la mañana con síntomas, limitación de las actividades diarias, falta de aliento y sibilancias. Los pacientes responden a las preguntas de síntomas en una escala de 7 puntos (0= sin disfunción, totalmente controlado; 6= disfunción máxima, gravemente descontrolado).

El uso de la composición farmacéutica de la presente invención incluye métodos terapéuticos que dan como resultado una disminución en la puntuación de ACQ5 desde el nivel inicial de al menos 0,10 puntos en la semana 12 tras el inicio del tratamiento con la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, según la presente invención, la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto en necesidad del mismo causa una disminución en la puntuación de ACQ desde el nivel inicial de aproximadamente 0,10 puntos, 0,15 puntos, 0,20 puntos, 0,25 puntos, 0,30 puntos, 0,35 puntos, 0,40 puntos, 0,45 puntos, 0,50 puntos, 0,55 puntos, 0,60 puntos, 0,65 puntos, 0,70 puntos, 0,75 puntos, 0,80 puntos, 0,85 puntos, o más en la semana 4, semana 6 o semana 12. La disminución en puntuación de ACQ se puede detectar ya en la semana 4, y tan tarde como en la semana 12 o después tras la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

Flujo inspiratorio nasal máximo (NPIF). El flujo inspiratorio nasal máximo (NPIF) representa una medida fisiológica del flujo de aire a través de ambas fosas nasales durante la inspiración y/o espiración forzada expresada en litros por minuto. La inspiración nasal se correlaciona en su mayor parte con la sensación subjetiva de obstrucción y se usa para monitorizar el flujo nasal. La administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto en necesidad del mismo causa un incremento en NPIF desde el nivel inicial en aproximadamente 0,10 litros por minuto, 0,15 litros por minuto, 0,20 litros por minuto, 0,25 litros por minuto, 0,30 litros por minuto, 0,35 litros por minuto, 0,40 litros por minuto, 0,45 litros por minuto, 0,50 litros por minuto, 0,55 litros por minuto, 0,60 litros por minuto, 0,65 litros por minuto, 0,70 litros por minuto, 0,75 litros por minuto, 0,80 litros por minuto, 0,85 litros por minuto, o más en la semana 4, semana 6 o semana 12. El incremento en la puntuación de NPIF se puede detectar

ya en la semana 4, y tan tarde como en la semana 12 o después tras la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

5 Prueba de identificación de olor de la Universidad de Pensilvania (UPSIT). La UPSIT es un método para evaluar cuantitativamente la función olfativa humana. La prueba consiste en muestras de odorantes, y el sujeto tiene que describir el olor. La puntuación se basa en el número de respuestas correctas. Esta prueba puede distinguir
10 pacientes con un sentido del olfato normal ("normosmia") de aquellos con diferentes niveles de reducción ("microsmia leve, moderada y grave") o pérdida ("anosmia"). La administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto en necesidad del mismo causa un incremento en la puntuación de UPSIT desde el nivel inicial en aproximadamente 0,5 puntos, 1 punto, 1,5 puntos, 2 puntos, 2,5 puntos, 3 puntos, 3,5 puntos o más en la semana 4, semana 6 o semana 12. El incremento en la puntuación UPSIT se puede detectar ya en la semana 4, y tan tarde como en la semana 12 o después tras la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

15 Parámetros fisiológicos. Se puede ensayar la eficacia del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo midiendo el efecto de parámetros fisiológicos, tales como dentro de las fosas nasales, tales como por endoscopia nasal o tomografía computerizada (TAC).

20 Puntuación de Lund-Mackay. El sistema de puntuación de Lund-Mackay se basa en la localización con puntos dados al grado de opacificación: 0 = normal, 1 = opacificación parcial, 2 = opacificación total. Estos puntos se aplican entonces a los senos maxilar, etmoide anterior, etmoide posterior, esenoide y frontal en cada lado. Se clasifica el complejo osteomeatal como 0 = no ocluido o 2 = ocluido, derivando una puntuación máxima de 12 por lado. Para
25 pacientes en los que falta el complejo osteomeatal (CO) (debido a cirugía previa), se considera la localización del CO antiguo y se proporciona una puntuación como si el CO estuviera allí. La administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto en necesidad del mismo causa una disminución en la puntuación de Lund-Mackay desde el nivel inicial en aproximadamente 0,10 puntos, 0,15 puntos, 0,20 puntos, 0,25 puntos, 0,30 puntos, 0,35 puntos, 0,40 puntos, 0,45 puntos, 0,50 puntos, 0,55 puntos, 0,60 puntos, 0,65 puntos, 0,70 puntos, 0,75 puntos, 0,80 puntos, 0,85 puntos, o más en la semana 4, semana 6 o semana 12. La disminución en la puntuación de Lund-Mackay se puede detectar ya en la semana 4, y tan tarde como en la semana 12 o después tras la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

30 Medición volumétrica tridimensional del seno maxilar. Se usa este valor para calcular el volumen de aire (mL); el volumen de mucosa (mL); el porcentaje de seno ocupado por la enfermedad y el espesor de la pared lateral del seno maxilar. La administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo a un sujeto en necesidad del mismo causa un incremento en la medición volumétrica tridimensional.

35 Cuestionarios de calidad de vida (QoL). Se pueden usar diversos cuestionarios de QoL para monitorizar la eficacia de un antagonista de IL-4R, incluyendo el cuestionario 36 de forma corta (SF-36), el Euroqol-5D (EQ-5D), el cuestionario de uso de recursos relacionados con pólipos nasales y la auto-evaluación cualitativa del paciente.

40 El SF-36 es un cuestionario de 36 puntos que mide ocho dimensiones de múltiples puntos de la salud: funcionamiento físico (10 puntos), funcionamiento social (2 puntos), limitaciones funcionales debidas a problemas físicos (4 puntos), limitaciones funcionales debidas a problemas emocionales (3 puntos), salud mental (5 puntos), energía/vitalidad (4 puntos), dolor (2 puntos) y percepción de la salud general (5 puntos). Para cada dimensión, se codifican las puntuaciones de puntos, se suman y se transforman en una escala desde 0 (peor estado de salud posible medido por el cuestionario) hasta 100 (mejor estado de salud posible). También se pueden calcular dos puntuaciones resumen normalizadas a partir de SF-36; el resumen de componente físico (PCS) y el resumen de componente de salud mental (MCS).

45 El EQ-5D es un cuestionario de la calidad de vida relacionada con la salud normalizado desarrollado por EuroQol Group para proporcionar una medida simple y genérica de la salud para apreciaciones clínicas y económicas y comparaciones entre enfermedades. El EQ-5D, diseñado para ser auto-completado por los pacientes, consiste en dos partes, el sistema descriptivo EQ-5D y el EQ VAS. El sistema descriptivo EQ-5D comprende 5 dimensiones: movilidad, cuidados personales, actividades habituales, dolor/molestia y ansiedad/depresión; y cada dimensión tiene 3 niveles: sin problemas, algunos problemas, problemas graves. La escala analógica visual de EQ (VAS) registra la salud autoevaluada por el encuestado en una escala analógica visual vertical. El 'termómetro' de EQ VAS tiene
50 extremos de 100 (mejor estado de salud imaginable) arriba y 0 (peor estado de salud imaginable) abajo.

El cuestionario de uso de recursos relacionados con pólipos nasales es un cuestionario de utilización de recursos de cuidados sanitarios para poliposis nasal, que incluye consultas con el especialista, consultas de urgencias, bajas por enfermedad, días libres, etc.

55 La mejora de un parámetro asociado a los pólipos nasales, tal como un parámetro asociado a los pólipos nasales descrito anteriormente, se puede expresar como un porcentaje. Por ejemplo, una puntuación puede mejorar en 30 % o más, en 40 % o más, en 50 % o más, en 60 % o más, en 70 % o más o en 80 % o más.

Una "mejora en un parámetro asociado a pólipos nasales" significa un incremento desde el nivel inicial de uno o más de NPIF, UPSIT, y/o una disminución desde el nivel inicial de uno o más de la puntuación de SNOT-22,

congestión/obstrucción nasal evaluada por el sujeto, rinorrea anterior (moqueo), rinorrea posterior (goteo postnasal) y pérdida del sentido del olfato; número de despertares nocturnos; puntuación de VAS; puntuación de Lund-Mackay; y puntuaciones volumétricas 3D; y puntuación de ACQ5 en pacientes con asma. Como se usa en la presente memoria, el término "nivel inicial", con respecto a un parámetro asociado a pólipos nasales, significa el valor numérico del parámetro asociado a pólipos nasales para un paciente antes o en el momento de la administración de una composición farmacéutica de la presente invención.

Para determinar si un parámetro asociado a pólipos nasales ha "mejorado", se cuantifica el parámetro en el nivel inicial y en un momento de tiempo después de la administración de la composición farmacéutica de la presente invención. Por ejemplo, un parámetro asociado a pólipos nasales se puede medir en 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, o en la 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 tarde, después del tratamiento inicial con una composición farmacéutica de la presente invención. En algunas realizaciones, el parámetro se mide diariamente (por ejemplo, una vez o dos veces al día), semanalmente, bisemanalmente, o mensualmente. En otras realizaciones, el parámetro se mide diariamente y se compara con el valor inicial el valor medio determinado durante el transcurso de un mes.

Se usa 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 para establecer si ha habido una "mejora" en el parámetro asociado nasal (por ejemplo, un incremento o disminución, según lo requiera el caso, dependiendo del parámetro específico que se mida).

Antagonistas del receptor de interleucina-4

En una realización, un sujeto en necesidad del mismo se administra con una composición terapéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que es un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R). Como se usa en el presente documento, un "antagonista de IL-4R" es cualquier agente 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 sobre una célula *in vitro* o *in vivo*. Los ejemplos de categorías de antagonistas de IL-4R incluyen antagonistas de IL-4R de molécula pequeña, antagonistas de IL-4R basados en péptidos (por ejemplo, moléculas de "peptidocuerpo"), y anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos que se unen específicamente a IL-4R humano.

El término "IL-4R humano" (hIL-4R), como se usa en el presente documento, pretende referirse a la subunidad IL-4R α , que es un componente de los receptores de IL-4 de tipo I y tipo II, así como al sistema de receptor de IL-13. Un antagonista de IL-4R, tal como un anticuerpo anti-IL-4R α o fragmento de unión al antígeno del mismo, bloquea la función de transducción de señales de tanto IL-4 como IL-13.

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) interconectadas por enlaces disulfuro, así como 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 se pueden subdividir adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDRs), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones estructurales (FR). Cada V_H y V_L está compuesta por tres CDRs y cuatro FRs, dispuestas de extremo amino a extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En algunas realizaciones, las FRs del anticuerpo anti-Ang-2 (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. Se puede definir una secuencia de aminoácido consenso basándose en un análisis una junto a otra de dos o más CDRs.

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. Los fragmentos de unión al antígeno de un anticuerpo puede 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 ADN que codifican dominios variables y opcionalmente constantes de anticuerpo. Dicho ADN es conocido y/o está fácilmente disponible de, por ejemplo, fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (incluyendo, por ejemplo, bibliotecas de fago-anticuerpo), o se puede sintetizar. El ADN se puede secuenciar y manipular 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.

Los 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 de Fv monocatenarias (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades mínimas de reconocimiento que consisten en los restos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada tal como un péptido CDR3), o un péptido FR3-CDR3-FR4 limitado. También están englobadas dentro de la expresión "fragmento de unión al antígeno", como se usa en el presente documento, otras moléculas manipuladas, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de un solo dominio, anticuerpos de dominio delecionado, anticuerpos quiméricos, anticuerpos injertados con CDR, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (por ejemplo, nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), productos inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIPs) y dominios IgNAR variables de tiburón.

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 está en marco con una o más secuencias de la región estructural. En los 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 en cualquier disposición adecuada un respecto al otro. Por ejemplo, la región variable puede ser dimerica 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. Las configuraciones a modo de ejemplo no limitantes de dominios variables y constantes que se pueden encontrar dentro de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo 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 ligados entre sí o pueden estar ligados por una región de bisagra o de conector total o parcial. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que dan como resultado 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 puede comprender un homo-dímero o hetero-dímero (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).

Como con las moléculas de anticuerpo completas, los fragmentos de unión al antígeno pueden ser mono-específicos o multi-específicos (por ejemplo, bio-específicos). Un fragmento de unión al antígeno multi-específico de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos dos dominios variables diferentes, en donde cada dominio variable es capaz de unirse específicamente a un antígeno separado o a un epítipo diferente en el mismo antígeno. Se puede adaptar para su uso en el contexto de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo anti-IL-4R cualquier formato de anticuerpo multi-específico, que incluye los formatos de anticuerpo bio-específico a modo de ejemplo desvelados en el presente documento, usando técnicas rutinarias disponibles en la técnica.

La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo para fijarse al complemento y mediar en la citotoxicidad dependiente de célula. Así, el isotipo de un anticuerpo se puede seleccionar 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 caracterizados en la invención pueden incluir, sin embargo, restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*). Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que se han injertado sobre secuencias de la región estructural humana secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otras especies de mamífero, tales como un ratón.

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 anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora (descrita más adelante), anticuerpos aislados de una biblioteca combinatoria recombinante de anticuerpos humanos (descrita más adelante), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para los 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 implique el corte y empalme de secuencias de genes de la inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea

germinal humana. En ciertas realizaciones, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana, a 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 derivadas de y relacionadas con las secuencias de V_H and V_L de línea germinal humana, no pueden existir naturalmente dentro del repertorio de línea germinal de anticuerpo humano *in vivo*.

Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas con heterogeneidad de bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen juntos por un enlace disulfuro de cadena pesada intercatenario. En una segunda forma, los dímeros no están ligados a través de 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 la región de 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 los niveles normalmente observados usando una bisagra de IgG 1 humana. La presente invención engloba anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, C_H2 o C_H3 que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma deseada de anticuerpo.

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 se ha separado o retirado 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." Un anticuerpo aislado incluye también un anticuerpo *in situ* dentro de una célula recombinante. Los anticuerpos aislados son anticuerpos que se han sometido a al menos una etapa de purificación o 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. Se conocen bien en la técnica los métodos de determinación de si un anticuerpo se une específicamente a un antígeno, e incluyen, por ejemplo, diálisis en equilibrio, resonancia de plasmones superficiales, y similares. Por ejemplo, un anticuerpo que "se une específicamente a" IL-4R, como se usa en el presente documento, incluye anticuerpos que se unen a IL-4R o una 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 humano puede tener, sin embargo, reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de IL-4R de otras especies (no humanas).

Los anticuerpos anti-IL-4R útiles para los métodos caracterizados en el presente documento pueden incluir una o más sustituciones, inserciones y/o deleciones de aminoácidos en la región estructural y/o regiones CDR de los dominios variables de la cadena pesada y ligera en comparación con las secuencias de la línea germinal correspondientes de las que derivaron los anticuerpos. Dichas mutaciones se pueden establecer fácilmente 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. El uso de la composición farmacéutica de la presente invención incluye 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 donde uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones estructurales están mutados al resto(s) correspondiente(s) de la secuencia de la línea germinal de la que derivó el anticuerpo, o al 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 correspondiente (dichos cambios de secuencia se denominan en el presente documento conjuntamente las "mutaciones de línea germinal"). Un experto habitual en la técnica, partiendo de las secuencias de región variable de cadena pesada y ligera 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 dentro de los dominios V_H y/o V_L se retromutan a los restos encontrados en la secuencia original de la línea germinal de la que derivó el anticuerpo. En otras realizaciones, solo ciertos restos se retromutan a la secuencia original de la línea germinal, por ejemplo, solo los restos mutados encontrados dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4. En otras realizaciones, se mutan uno o más de los restos de la región estructural al (a los) restos correspondientes de una secuencia diferente de la

línea germinal (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 pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de la línea germinal dentro de las regiones estructurales, por ejemplo, en donde ciertos restos individuales se mutan al resto correspondiente de una secuencia particular de la línea germinal mientras que ciertos otros restos que se diferencian de la secuencia original de la línea germinal se mantienen o se mutan al resto correspondiente de una secuencia diferente de la línea germinal. Una vez obtenidos, los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que contienen una o más mutaciones de la línea germinal se pueden probar fácilmente para una o más propiedades deseadas tales como especificidad de unión mejorada, afinidad de unión incrementada, propiedades biológicas antagonistas o agonistas mejoradas o potenciadas (según lo requiera el caso), inmunogenicidad reducida, etc. El uso de los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno obtenidos en este modo general está englobado dentro de la presente invención.

El uso de la composición farmacéutica de la presente invención también incluye métodos que implican el uso de anticuerpos anti-IL-4R que comprenden variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR y/o LCVR 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 y/o LCVR 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 y/o LCVR 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 "epítotope" 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 parátotope. Un solo antígeno puede tener más de un epítotope. Así, diferentes anticuerpos se pueden unir a diferentes áreas sobre un antígeno y pueden tener diferentes efectos biológicos. Los epítotospes pueden ser o bien conformacionales o lineales. Un epítotope conformacional se produce por aminoácidos espacialmente yuxtapuestos de diferentes segmentos de la cadena de polipéptidos lineal. Un epítotope lineal es el producido por restos de aminoácidos adyacentes en una cadena de polipéptidos. En ciertas circunstancias, un epítotope puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo en el antígeno.

El término "bioequivalente", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que tiene biodisponibilidad similar (tasa y grado de disponibilidad) después de la administración a la misma dosis molar y en condiciones similares (por ejemplo, misma vía de administración), de forma que se pueda esperar que el efecto, con respecto tanto a la eficacia como a la seguridad, sea esencialmente el mismo que en la molécula comparativa. Dos composiciones farmacéuticas que comprenden un antagonista de IL-4R son bioequivalentes si son farmacéuticamente equivalentes, que significa que contienen la misma cantidad de principio activo (por ejemplo, antagonista de IL-4R), en la misma forma farmacéutica, para la misma vía de administración y que cumplen las mismas normas o normas comparables. La bioequivalencia se puede determinar, por ejemplo, por un estudio *in vivo* comparando un parámetro farmacocinético para las dos composiciones. Los parámetros comúnmente usados en los estudios de bioequivalencia incluyen la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática de fármaco con el tiempo (ABC).

Otros anticuerpos anti-IL-4R α que se pueden usar en el contexto de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, el anticuerpo denominado y conocidos en la técnica como AMG317 (Corren et al., 2010, Am J Respir Crit Care Med., 181(8):788-796), o cualquiera de los anticuerpos anti-IL-4R α como se exponen en la patente de EE.UU. Nº 7.186.809, o la patente de EE.UU. Nº 8.092.804.

Los anticuerpos anti-IL-4R α usados en el contexto de la presente divulgación pueden tener características de unión dependientes del pH. Por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-4R α para su uso en los métodos de la presente divulgación puede presentar unión reducida a IL-4R α a pH ácido en comparación con pH neutro. Alternativamente, un anticuerpo anti-IL-4R α de la divulgación puede presentar unión potenciada a su antígeno a pH ácido en comparación con pH neutro. La expresión "pH ácido" incluye valores de pH inferiores a aproximadamente 6,2, por ejemplo, aproximadamente 6,0, 5,95, 5,9, 5,85, 5,8, 5,75, 5,7, 5,65, 5,6, 5,55, 5,5, 5,45, 5,4, 5,35, 5,3, 5,25, 5,2, 5,15, 5,1, 5,05, 5,0, o menos. Como se usa en el presente documento, la expresión "pH neutro" significa un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,4. La expresión "pH neutro" incluye valores de pH de aproximadamente 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35 y 7,4.

En ciertos casos, la "unión reducida a IL-4R α a pH ácido en comparación con pH neutro" se expresa en términos de una relación entre el valor K_D de la unión de anticuerpo a IL-4R α a pH ácido y el valor K_D de la unión de anticuerpo a IL-4R α a pH neutro (o viceversa). Por ejemplo, se puede considerar que un anticuerpo o fragmento de unión al

antígeno del mismo presenta "unión reducida a IL-4R α a pH ácido en comparación con pH neutro" para los fines de la presente divulgación si el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo presenta una relación K_D ácido/neutro de aproximadamente 3,0 o mayor. La relación K_D ácido/neutro para un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la presente divulgación puede ser aproximadamente 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 40,0, 50,0, 60,0, 70,0, 100,0 o mayor.

Se pueden obtener anticuerpos con características de unión dependientes del pH, por ejemplo, cribando una población de anticuerpos para unión reducida (o potenciada) a un antígeno particular a ácido pH en comparación con pH neutro. Además, las modificaciones del dominio de unión al antígeno al nivel de aminoácido pueden dar anticuerpos con características dependientes del pH. Por ejemplo, sustituyendo uno o más aminoácidos de un dominio de unión al antígeno (por ejemplo, dentro de una CDR) con un resto de histidina, se puede obtener un anticuerpo con unión reducida al antígeno a pH ácido con respecto a pH neutro. Como se usa en el presente documento, la expresión "pH ácido" significa a pH de 6,0 o menos.

Composiciones farmacéuticas

El uso de la composición farmacéutica de la presente invención incluye administrar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo a un paciente, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo está contenido dentro de la composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas caracterizadas en la invención se formulan con vehículos adecuados, excipientes, y otros agentes que proporcionan transferencia adecuada, administración, tolerancia, y similares. Se pueden encontrar una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, jaleas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas anhidras de absorción, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones Carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen Carbowax. Véase también Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

La dosis de anticuerpo administrada a un paciente puede variar dependiendo de la edad y el tamaño del paciente, síntomas, afecciones, vía de administración, y similares. La dosis preferida se calcula normalmente según el peso corporal o área superficial del cuerpo. Dependiendo de la gravedad de la afección, se pueden ajustar la frecuencia y la duración del tratamiento. Se pueden determinar empíricamente las dosificaciones y programas eficaces para administrar las composiciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos anti-IL-4R; por ejemplo, se puede monitorizar el progreso del paciente por evaluación periódica, y ajustar la dosis en consecuencia. Además, se pueden realizar escalado entre especies de las dosificaciones usando métodos bien conocidos en la materia (por ejemplo, Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351).

Se conocen diversos sistemas de administración y se pueden usar para administrar una composición farmacéutica que contiene un antagonista de IL-4R, que incluyen encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptor (véase, por ejemplo, Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Los métodos de administración incluyen, pero no se limitan a, vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición se puede administrar 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 se puede administrar junto con otros agentes biológicamente activos.

Se puede administrar una composición farmacéutica 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 administrar una composición farmacéutica. Dicho dispositivo de administración de pluma, que incluye un dispositivo de administración de pluma para autoinyección, puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo de administración de pluma reutilizable utiliza generalmente 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, puede desecharse fácilmente el cartucho vacío y reemplazarse por un cartucho nuevo que contiene la composición farmacéutica. Entonces se puede reutilizar el dispositivo de administración de pluma. En un dispositivo de administración de pluma desechable, no hay cartucho reemplazable. En lugar de ello, el dispositivo de administración de pluma desechable viene precargado con la composición farmacéutica contenida en un depósito dentro del dispositivo. Una vez se vacía el depósito de la composición farmacéutica, se desecha el dispositivo completo.

Numerosos dispositivos de administración de pluma y autoinyector reutilizables tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, RU), pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly y Co., Indianápolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™,

OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (Sanofi-aventis, Fráncfort, Alemania), por nombrar solo unos pocos. Los ejemplos de dispositivos de administración de pluma desechables que tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica incluyen, pero no se limitan a, la pluma SOLOSTAR™ (Sanofi-aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y KWIPEN™ (Eli Lilly), el autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), EPIPEN (Dey, L.P.) y la pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park IL), por nombrar solo unos pocos.

Para administración directa a los senos, las composiciones farmacéuticas que contienen antagonistas de IL-4R se pueden administrar usando, por ejemplo, un microcatéter (por ejemplo, un endoscopio y microcatéter), un aerosolizador, un dispensador de polvo, un nebulizador o un inhalador.

En ciertas situaciones, la composición farmacéutica se puede administrar en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede usar una bomba (véase Langer, arriba; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). En otra realización, se pueden usar 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 se puede colocar en la proximidad de la diana de la composición, requiriendo 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 farmacéuticas para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables se pueden preparar por métodos conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables se pueden preparar, 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 existen, por ejemplo, solución salina fisiológica, una disolución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que se puede usar 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 se pueden usar en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada se rellena preferentemente en una ampolla apropiada.

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

Dosificación

La cantidad del anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, administrada a un sujeto según los métodos caracterizados en el presente documento es generalmente una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una dosis del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que da como resultado una mejora detectable en uno o más síntomas asociados a pólipos nasales, o una dosis del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que inhibe, previene, disminuye o retrasa la progresión de pólipos nasales o una afección asociada a pólipos nasales. La cantidad terapéuticamente eficaz puede ser desde aproximadamente 0,05 mg hasta 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 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

La cantidad del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo contenida dentro de las dosis individuales se puede expresar en términos de miligramos de anticuerpo por kilogramo de peso corporal del paciente (es

decir, mg/kg). Por ejemplo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se puede administrar a un paciente a una dosis de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente.

Terapias de combinación

5 Los métodos, según ciertas realizaciones, incluyen administrar al sujeto uno o más agentes terapéuticos adicionales en combinación con el anticuerpo 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 o fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, cuando se administra "antes" la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, el agente terapéutico adicional se puede administrar aproximadamente 72 horas, aproximadamente 60 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos o aproximadamente 10 minutos antes de la administración de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. Cuando se administran "después" la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, el agente terapéutico adicional se puede administrar aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 60 horas o aproximadamente 72 horas después de la administración de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. Administración "simultánea" con la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo significa que el agente terapéutico adicional se administra al sujeto en una forma farmacéutica 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 o fragmento de unión al antígeno del mismo, o se administra al sujeto como una única formulación de dosificación combinada que comprende tanto el agente terapéutico adicional como el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

30 El agente terapéutico adicional puede ser, por ejemplo, otro de antagonista IL-4R, un antagonista de IL-1 (incluyendo, por ejemplo, un antagonista de IL-1 como se expone en la patente de EE.UU. N° 6.927.044), un antagonista de IL-6, un antagonista de IL-6R (incluyendo, por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-6R como se expone en la patente de EE.UU. N° 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 antibiótico (por ejemplo, doxiciclina), un agente antifúngico, un leucotrieno, un antihistamínico, un anticongestivo α -adrenérgico, un mucolítico, un AINE, un agonista beta₂ de acción prolongada (por ejemplo, salmeterol o formoterol), un agonista beta₂ de acción corta, un esteroide (por ejemplo, un esteroide oral), un corticosteroide, tal como un corticosteroide intranasal (por ejemplo, furoato de mometasona (MFNS; por ejemplo, Nasonex®)), o un corticosteroide inhalado (por ejemplo, fluticasona o budesonida), un inmunoterapia de alérgeno, o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra en combinación con una combinación que comprende un agonista beta₂ de acción prolongada y un corticosteroide inhalado (por ejemplo, fluticasona + salmeterol [por ejemplo, Advair® (GlaxoSmithKline)]; o budesonida + formoterol [por ejemplo, Symbicort® (Astra Zeneca)]).

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra después de que un sujeto se someta a cirugía para tratar poliposis nasal.

45 Pautas de administración

Según ciertas realizaciones, se pueden administrar a un sujeto dosis múltiples del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo durante un periodo de tiempo definido. Los métodos incluyen, por ejemplo, administrar secuencialmente a un sujeto dosis múltiples del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. Como se usa en el presente documento, "administrar secuencialmente" significa que cada dosis del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra al sujeto en un punto en el tiempo diferente, por ejemplo, en días diferentes separados por un intervalo predeterminado (por ejemplo, horas, días, semanas o meses). La presente invención incluye métodos que comprenden administrar secuencialmente al paciente una única dosis inicial del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, seguida por una o más dosis secundarias del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, y opcionalmente seguido por uno o más dosis terciarias del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

Los términos "dosis inicial", "dosis secundarias" y "dosis terciarias" se refieren a la secuencia de administración temporal del anticuerpo 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 denominado 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 todas contener

la misma cantidad del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, pero generalmente se diferenciarán entre sí en términos de frecuencia de administración. En ciertas realizaciones, sin embargo, la cantidad del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo contenido en las dosis iniciales, secundarias y/o terciarias variará de una a otra (por ejemplo, ajustada al alza o a la baja según convenga) durante el transcurso del tratamiento.

En una realización a modo de ejemplo, 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 del anticuerpo 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.

Estos métodos pueden incluir administrar a un paciente cualquier número de dosis secundarias y/o terciarias del anticuerpo 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 se puede administrar a la misma frecuencia que las otras dosis secundarias. Por ejemplo, cada dosis secundaria se puede administrar al paciente 1 a 2 semanas después de la dosis inmediatamente precedente. Similarmente, en realizaciones que implican múltiples dosis terciarias, cada dosis terciaria se puede administrar a la misma frecuencia que las otras dosis terciarias. Por ejemplo, cada dosis terciaria se puede administrar 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 se puede ajustar durante el transcurso del tratamiento por un médico dependiendo de las necesidades del paciente individual después del examen clínico.

En ciertas realizaciones, la dosis inicial (por ejemplo, una "dosis de carga") es superior a cualquiera o ambas de las dosis secundarias y terciarias. Por ejemplo, la dosis inicial puede ser una dosis de carga, que es 1,5x, 2x, 2,5x, 3x o más alta que la dosis secundaria.

Poblaciones de tratamiento

El uso de la composición farmacéutica de la presente invención incluye administrar a un sujeto en necesidad de la misma una composición terapéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. Como se usa en el presente documento, la expresión "un sujeto en necesidad de la misma" significa un animal humano o no humano que presenta uno o más síntomas o indicación de poliposis nasal, o que ha sido diagnosticado con poliposis nasal, o síntomas crónicos de la sinusitis. Por ejemplo, un sujeto en necesidad de la misma tiene pólipos nasales bilaterales, y una puntuación de pólipos nasales de al menos 5 de un máximo de 8 para ambas fosas nasales, con al menos una puntuación de 2 para cada fosa nasal. En ciertas realizaciones, los pólipos están en el meato medio. En ciertas realizaciones, la presencia de pólipos nasales se confirma por endoscopia. En algunas realizaciones, el sujeto también tiene enfermedad de la mucosa bilateral, que se confirma por un método tal como TAC. Como se usa en el presente documento, la "enfermedad de la mucosa bilateral" es una infección del revestimiento mucoso de las cavidades sinusales, por ejemplo, las cavidades de los senos maxilares. En algunas realizaciones, la poliposis nasal (por ejemplo, una puntuación de pólipos nasales de al menos 5 de un máximo de 8 para ambas fosas nasales, con al menos una puntuación de 2 para cada fosa nasal) persiste incluso después de una pauta de tratamiento de corticosteroides inhalados (INCS), tales como donde el INCS se administró durante al menos 6 semanas, al menos 7 semanas, al menos 8 semanas, o más.

En ciertas realizaciones, un sujeto en necesidad de la misma tiene drenaje mucopurulento anterior y/o posterior, obstrucción nasal y un sentido del olfato reducido. En ciertas realizaciones, un sujeto en necesidad de la misma ha tenido síntomas de poliposis nasal durante 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas o más. En aún otras realizaciones, el sujeto ha recibido un tratamiento previo, tal como con un corticosteroide intranasal (por ejemplo, MFNS), durante al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas, al menos 7 semanas, al menos 8 semanas, al menos 9 semanas, al menos 10 semanas o más, antes de recibir tratamiento con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el sujeto seguirá recibiendo el INCS mientras recibe el tratamiento con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. En otras realizaciones, el sujeto deja de recibir el INCS antes de recibir el tratamiento con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, o el sujeto deja de recibir el tratamiento con el INCS si la administración con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es eficaz para tratar la poliposis nasal. En algunas realizaciones, el sujeto rebaja la dosis del INCS antes de dejar completamente el tratamiento.

Un sujeto en necesidad del mismo puede haber sido diagnosticado adicionalmente con poliposis nasal basándose en uno o más de lo siguiente: (a) puntuación de la prueba de resultados nasosinusales de 22 puntos (SNOT-22); (b)

congestión/obstrucción nasal evaluada por el sujeto, rinorrea anterior, rinorrea posterior y pérdida del sentido del olfato; (c) número de despertares nocturnos; (d) puntuación analógica visual (VAS) para evaluar la gravedad de síntomas de rinosinusitis evaluados por el paciente; (e) puntuación del cuestionario de control del asma de cinco puntos (ACQ5) en pacientes con asma; (f) flujo inspiratorio nasal máximo (NPIF); (g) prueba de olor (prueba de identificación de olor de la Universidad de Pensilvania (UPSIT)); (h) parámetros fisiológicos, tales como se miden por endoscopia nasal y TAC; (i) puntuación de Lund-Mackay y (k) medición volumétrica tridimensional del seno maxilar.

Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un "sujeto en necesidad del mismo" es un paciente humano con síntomas crónicos de sinusitis, que son la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: bloqueo/obstrucción/congestión nasal o descarga nasal (goteo nasal anterior/posterior); dolor/presión facial; y reducción o pérdida del olfato.

En ciertas realizaciones, un "sujeto en necesidad del mismo" es un paciente humano con una puntuación SNOT-22 superior a aproximadamente 7, superior a aproximadamente 10, superior a aproximadamente 15, superior a aproximadamente 20, superior a aproximadamente 25, superior a aproximadamente 30, superior a aproximadamente 35, superior a aproximadamente 40, superior a aproximadamente 45, o superior a aproximadamente 50. Un "sujeto en necesidad del mismo" también puede ser un paciente humano que presenta una puntuación de Lund-Mackay superior a aproximadamente 4, superior a aproximadamente 5, superior a aproximadamente 6, superior a aproximadamente 7, superior a aproximadamente 8, superior a aproximadamente 9, superior a aproximadamente 10, superior a aproximadamente 11, superior a aproximadamente 12, o superior a aproximadamente 13.

En una realización relacionada, un "sujeto en necesidad del mismo" puede ser un sujeto que, antes de recibir el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, se le ha prescrito o está tomando actualmente otra medicación, "una terapia de base". La terapia de base puede ser, por ejemplo, un corticosteroide intranasal (INCS, o ICS), tal como espray nasal de furoato de mometasona (MFNS; Nasonex®). En algunas realizaciones, un "sujeto en necesidad del mismo" es un paciente con asma que antes de recibir el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, se le ha prescrito o está tomando actualmente un INCS en combinación con un antagonista beta₂-adrenérgico de acción prolongada (LABA). Los ejemplos de terapias INCS/LABA incluyen terapia de combinación de fluticasona/salmeterol y terapia de combinación de budesonida/formoterol. En algunas realizaciones, la terapia de base es una solución salina nasal, un anticongestivo tópico, un anestésico tópico, un antagonista de leucotrieno o un antihistamínico sistémico. En algunas realizaciones, el "sujeto en necesidad del mismo" sigue la terapia de base después de que el sujeto reciba el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, y en otras realizaciones, el sujeto en necesidad del mismo deja de recibir la terapia de base (por ejemplo, de una vez o gradualmente) antes de recibir el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan de manera que se proporcione a los expertos habituales en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo hacer y usar los métodos y composiciones caracterizados en la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han hecho esfuerzos por 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, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular medio, la temperatura es en grados centígrados y la presión es atmosférica o cercana.

Ejemplo 1: Ensayo clínico de anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) administrado por vía subcutánea a pacientes con asma eosinofílica persistente de moderada a grave, que incluye pacientes con asma con sinusitis eosinofílica hiperplásica crónica

A. Objetivos y visión general del estudio

Se realizó un estudio aleatorizado, controlado por placebo, de doble ciego, con grupos en paralelo, con la administración subcutánea una vez por semana de 300 mg de dupilumab ("mAb1") o placebo durante 12 semanas a pacientes con asma eosinofílica persistente de moderada a grave que estaban parcialmente controlados/descontrolados por terapia con corticosteroide inhalado (ICS) y agonista beta₂ de acción prolongada (LABA). Dupilumab es un anticuerpo anti-IL-4R que tiene una región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 1 y una región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 2. Dupilumab se describe en el documento de patente US 7.608.693.

El objetivo primario del estudio era investigar los efectos del mAb1 administrado por vía subcutánea una vez por semana durante 12 semanas en comparación con placebo sobre la reducción de la incidencia de exacerbaciones del asma en pacientes con asma eosinofílica persistente de moderada a grave. Los objetivos secundarios del estudio eran evaluar la seguridad y tolerabilidad del mAb1 administrado por vía subcutánea una vez por semana durante 12 semanas en pacientes con asma eosinofílica persistente de moderada a grave y evaluar las concentraciones en suero de mAb1 después de la dosificación subcutánea una vez por semana durante 12 semanas en pacientes con asma eosinofílica persistente de moderada a grave.

Antes de la selección, se requirió que los pacientes estuvieran con una dosis estable de cualquiera de las siguientes dosis y formulaciones de terapia de combinación de ICS/LABA (también denominada “terapia de base”) durante al menos 1 mes:

Terapia de combinación de fluticasona/salmeterol

- 5 - Advair® Diskus - inhalador de polvo seco (DPI): 250/50 ug BID o 500/50 ug BID; o
- Advair® HFA - inhalador de dosis medida (MDI): 230/42 ug BID o 460/42 ug BID; o

Terapia de combinación de budesonida/formoterol (Symbicort® 160/9 ug BID o 320/9 ug BID); o

Terapia de combinación de mometasona/formoterol (Dulera® 200/10 ug BID o 400/10 ug BID)

- 10 Los pacientes que estaban con budesonida/formoterol o mometasona/formoterol se cambiaron a una dosis equivalente de fluticasona/salmeterol en la aleatorización (día 1) y los pacientes que habían estado con fluticasona/salmeterol permanecieron igual como terapia de base.

Se aleatorizaron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión (véase a continuación) a uno de los siguientes tratamientos: 300 mg de mAb1 administrado por vía subcutánea una vez por semana durante 12 semanas; o placebo administrado por vía subcutánea una vez por semana durante 12 semanas.

- 15 El estudio comprendió un periodo de selección de 2 semanas, un periodo de tratamiento de 12 semanas que comprendía una fase estable de terapia de base de 4 semanas y una fase de retirada de la terapia de base de 8 semanas después de la aleatorización, seguido por un periodo de seguimiento de 8 semanas después del tratamiento.

Algoritmo para la retirada de la terapia de base (ICS/LABA):

- 20 Los pacientes permanecieron en la terapia de base de fluticasona/salmeterol BID durante 4 semanas después de empezar la terapia adicional o el tratamiento de 300 mg de mAb1 (o placebo). 4 semanas después de la aleatorización, se cambiaron los pacientes de la terapia de combinación de fluticasona/salmeterol BID a una dosis de ICS equivalente de monoterapia de fluticasona (que comprende o bien la formulación DPI Flovent® Diskus de 250 ug o 500 ug BID; o la formulación de MDI Flovent® HFA de 220 ug o 440 ug BID). Se interrumpió el componente de LABA (es decir, salmeterol). En visitas posteriores, empezando con la semana 6, se redujo la dosis de fluticasona en aproximadamente 50%, siempre que el paciente no cumpliera ninguno de los criterios para una exacerbación del asma (como se define a continuación). Si no ocurrieron exacerbaciones del asma, la retirada de ICS procedió según el siguiente programa de dosificación:
- 25

Fase estable de terapia de base	Fase de retirada de terapia de base				
	Semana 4	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
Fluticasona/salmeterol (DPI): 250/50 µg BID	Fluticasona (DPI): 250 µg BID	100 µg BID	50 µg BID	0 µg BID	0 µg BID
Fluticasona/salmeterol (DPI): 500/50 µg BID	Fluticasona (DPI): 500 µg BID	250 µg BID	100 µg BID	50 µg BID	0 µg BID
Fluticasona/salmeterol (MDI): 230/42 µg BID	Fluticasona (MDI): 220 µg BID	110 µg BID	44 µg BID	0 µg BID	0 µg BID
Fluticasona/salmeterol (MDI): 460/42 µg BID	Fluticasona (MDI): 440 µg BID	220 µg BID	110 µg BID	44 µg BID	0 µg BID

- 30 Tras completar 12 semanas de tratamiento con el producto en fase de investigación (o después de la interrupción temprana), los pacientes se pusieron en su dosis original de fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol, o mometasona/formoterol (dosis en la entrada del estudio) y albuterol o levalbuterol según fuera necesario para controlar sus síntomas durante 8 semanas adicionales de medicación fuera del estudio antes de una evaluación de seguridad final.

- 35 Se proporciona en la **Figura 1** un esquema del protocolo de estudio.

Se incluyeron pacientes adultos en el estudio basándose en los siguientes criterios: (1) diagnóstico del médico de asma persistente durante al menos ≥ 12 meses basándose en las directrices de la Global Initiative for Asthma (GINA) de 2009, cuya inflamación de las vías respiratorias es probable que sea eosinofílica; y (2) cuya asma está

parcialmente controlada o descontrolada con terapia de combinación de corticosteroides inhalados/beta-agonistas de acción prolongada según los siguientes criterios: (i) dosis estable de o bien terapia de combinación de fluticasona/salmeterol (formulación de DPI: 250/50 µg BID o 500/50 µg BID o formulación de MDI: 230/42 µg BID o 460/42 µg BID), o terapia de combinación de budesonida/formoterol (160/9 µg BID o 320/9 µg BID), o terapia de combinación de mometasona/formoterol (200/10 µg BID o 400/10 µg BID) durante al menos 1 mes antes de la selección; (ii) eosinófilos en sangre ≥ 300 células/µL o eosinófilos en esputo $\geq 3\%$ durante la fase de selección; (iii) puntuación del cuestionario de control del asma Juniper (versión de 5 preguntas, ACQ) de $\geq 1,5$ y $\leq 3,0$ en la selección; (iv) FEV1 $\geq 50\%$ del predicho normal durante la fase de selección (3 intentos máximo) y en el día de aleatorización antes de la primera dosis (3 intentos máximo); (v) ha tenido dentro de los 2 años antes de la selección o bien tratamiento con uno o más choques de esteroides sistémicos (orales y/o parenterales) por empeoramiento del asma u hospitalización del paciente o consulta en urgencias por empeoramiento del asma; y (vi) antecedentes documentados de reversibilidad en el plazo de 12 meses desde la selección que cumple los criterios - al menos 12 % y 200 mL en FEV1 después de 200 µg a 400 µg (2 a 4 inhalaciones) de albuterol durante la fase de selección (3 intentos máximo), o antecedentes documentados de una exposición positiva a metacolina (PD20 metacolina ≤ 8 mg) en el plazo de 12 meses antes de la selección. Se incluyeron en el estudio pacientes con asma de moderada a grave que está parcialmente controlado o descontrolado con dosis de moderadas a altas de terapia de combinación con corticosteroides inhalados y agonistas beta de acción prolongada (ADVAIR®, SYMBICORT® o DULERA®) y con eosinófilos en sangre superior o igual a 300 células por microlitro, o eosinófilos en esputo superior o igual a 3 % durante la fase de selección.

Se seleccionaron los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión para los siguientes criterios de exclusión: (1) pacientes de menos de 18 años o más de 65 años; (2) valores de laboratorio anormales clínicamente relevantes que sugieren una enfermedad desconocida y requieren una evaluación adicional; (3) enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/u otras enfermedades pulmonares que afecten a las pruebas de la función pulmonar; (4) pacientes que requieren bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos por cualquier razón; (5) fumador actualmente o que ha dejado de fumar en el plazo de 6 meses antes de la selección; (6) tabaquismo previo con antecedentes de tabaquismo de > 10 paquetes de cigarrillos-año; (7) hospitalización del paciente o consulta en urgencias debido a exacerbación del asma en los 2 meses antes de la selección; (8) planes de empezar inmunoterapia de alérgeno en el periodo de estudio; (9) exposición a otro anticuerpo de investigación en un periodo de tiempo anterior a la selección que es inferior a 5 semividas del anticuerpo pero no inferior a 30 días, o si la semivida del anticuerpo no es conocida, entonces un periodo de tiempo antes de la selección que es de al menos 6 meses; (10) enrolamiento previo en el estudio actual; (11) el paciente era el investigador, un miembro de su familia o un empleado del sitio de investigación; (12) falta de cumplimiento conocida o sospechada, abuso de alcohol o drogas; (13) incapacidad de seguir los procedimientos del estudio (por ejemplo, debido a problemas de lenguaje o trastornos psicológicos); (14) inversión del patrón de sueño (por ejemplo, trabajadores de turno nocturno); (15) tratamiento con fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc; (16) enfermedad(es) grave(s) simultánea(s) para las que están contraindicadas el uso de ICS (por ejemplo, tuberculosis pulmonar activa o inactiva) o LABA (por ejemplo, diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertiroidismo, tirotoxicosis, etc.); (17) uso de glucocorticoides inyectables o glucocorticosteroides sistémicos orales en el plazo de 2 meses antes de la selección o más de 3 ciclos en el plazo de 6 meses antes de la selección; (18) pretratamiento con dosis variables de ICS, tanto solo como en combinación con un controlador no esteroideo (distinto de terapia de combinación de fluticasona/salmeterol, terapia de combinación de budesonida/formoterol, o terapia de combinación de mometasona/formoterol); (19) pacientes que reciben medicaciones simultáneas prohibidas (enumeradas a continuación); (20) alergia conocida a doxiciclina o compuestos relacionados; (21) embarazo o intención de quedarse embarazada durante el transcurso del estudio, lactancia o rechazo a usar un método eficaz de anticoncepción y (22) antecedentes recientes de infección parasitaria o viaje a una zona endémica parasitaria en el plazo de 6 meses antes de la selección.

Los pacientes permanecieron con una dosis constante de la terapia de base del asma durante las primeras cuatro semanas del estudio, después de lo cual se redujo gradualmente la dosis de terapia de base. Primero, se retiró el componente de agonista beta de acción prolongada de la terapia de base en la semana 4, y luego se redujo a la mitad la dosis de corticosteroide inhalado cada 2 semanas hasta la semana 12. Los pacientes siguieron con el tratamiento de estudio hasta el final del estudio o hasta que se retiraron debido a una exacerbación del asma o por cualquier otra razón.

B. Tratamientos de estudio

Producto en fase de investigación: Se proporcionó una disolución de mAb1 estéril 150 mg/mL para inyección SC en un vial de vidrio de 5 mL. Cada vial contuvo un volumen extraíble de 2 mL. Se administró por vía subcutánea una dosis de 300 mg en el sitio de estudio una vez por semana por la mañana durante 12 semanas. Placebo: Se proporcionó placebo estéril para inyección SC en un vial de vidrio de 5 mL idénticamente coincidente. Cada vial contuvo un volumen extraíble de 2 mL. Se administró el placebo por vía subcutánea en el sitio de estudio una vez por semana por la mañana durante 12 semanas.

Las siguientes medicaciones concomitantes no estuvieron permitidas durante el periodo de estudio: cualquier otro esteroide inhalado distinto de la terapia de combinación de fluticasona/salmeterol o fluticasona administrada por el protocolo (o budesonida/formoterol o mometasona/formoterol durante el periodo de selección); esteroides sistémicos

u oculares; LABAs distintos del componente de salmeterol de la terapia de combinación de fluticasona/salmeterol administrada por el protocolo; cualquier otro producto de combinación de ICS/LABA distinto de los dados anteriormente; cualquier agente anticolinérgico inhalado (por ejemplo, bromuro de ipratropio o tiotropio); metilxantinas (teofilina, aminofilinas); cromonas; terapia anti-IgE; inhibidores de lipoxigenasa; y antagonistas de receptores de leucotrieno o inhibidores de la síntesis de leucotrieno.

C. Eficacia del tratamiento

El criterio de valoración primario de este estudio fue la aparición de una exacerbación del asma como se define por cualquiera de los siguientes: (1) una reducción de 30 % o más desde el nivel inicial matutino del flujo espiratorio máximo (PEF) en dos días consecutivos o (2) seis o más descargas paliativas adicionales de albuterol o levalbuterol en un periodo de 24 horas (en comparación con el nivel inicial) en 2 días consecutivos o (3) deterioro del asma, como se determina por el investigador, que requiere: (a) tratamiento con esteroide sistémico (oral y/o parenteral) o (b) un incremento en ICS \geq 4 veces la última dosis recibida antes de la interrupción del estudio o (c) hospitalización.

Los criterios de valoración secundarios del estudio incluyeron cambios medios desde el nivel inicial de los siguientes parámetros: (1) volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) en litros medido en cada visita; (2) caudal espiratorio máximo matutino y vespertino (AM PEF y PM PEF) en litros/minuto medido diariamente; (3) uso diario de albuterol/levalbuterol en inhalaciones/día; (4) puntuación del cuestionario de control del asma de cinco puntos (ACQ5) en cada visita y (5) despertares nocturnos (Nº de veces por noche) medidos diariamente y (6) prueba de resultados nasosinusales de 22 puntos (SNOT-22), evaluada en el nivel inicial y al final del tratamiento (en la semana 12), para evaluar los síntomas de las vías respiratorias altas. Los criterios de valoración secundarios incluyeron también la proporción de pacientes con un acontecimiento de asma compuesto definido por una reducción de 30 % o más desde el nivel inicial en PEF matutino en dos días consecutivos junto con \geq 6 descargas paliativas adicionales de albuterol o levalbuterol en un periodo de 24 horas (en comparación con el nivel inicial) en 2 días consecutivos. Se recopilaron PEF, ACQ5, puntuaciones de síntomas del asma, despertares nocturnos y uso de medicación paliativa en un diario electrónico diariamente. Se promediaron los despertares nocturnos diarios medios, que variaron de 0-10, de los 7 días anteriores. Las puntuaciones de síntomas del asma matutinos y vespertinos consistieron en un resultado informado por el paciente no validado evaluado en una escala de tipo Likert de 5 puntos, indicando puntuaciones más altas peores resultados (Tabla 2). Los pacientes registraron las puntuaciones de síntomas globales dos veces al día antes de medir el PEF. Se describieron los datos como el promedio para los 7 días antes del momento de tiempo especificado.

Tabla 2: Evaluación de la puntuación de síntomas del asma

A) Puntuación de síntomas matutinos:	
0 =	Sin síntomas de asma, durmió toda la noche
1 =	Durmió bien, pero con algunas molestias por la mañana. Sin despertares nocturnos
2 =	Se despertó una vez debido al asma (incluyendo despertar temprano)
3 =	Se despertó varios veces debido al asma (incluyendo despertar temprano)
4 =	Mala noche, despierto la mayoría de la noche debido al asma
B) Puntuación de síntomas vespertinos:	
0 =	Muy bien, sin síntomas de asma
1 =	Un episodio de sibilancias, tos o falta de aliento
2 =	Más de un episodio de sibilancias, tos o falta de aliento sin interferencia con las actividades normales
3 =	Sibilancias, tos o falta de aliento la mayor parte del día, que interfirieron de algún modo con las actividades normales
4 =	Asma muy malo. Incapaz de llevar a cabo las actividades diarias como siempre

D. Monitorización de acontecimientos adversos

Se evaluó la seguridad a lo largo del estudio mediante la monitorización de los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves.

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

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

E. Métodos estadísticos

Para el análisis primario de la proporción de pacientes que experimentan una exacerbación del asma, se usó un modelo de regresión logística para comparar el grupo de SAR con placebo. El modelo incluyó términos para el tratamiento y el factor de estratificación (antes de la dosis de terapia de combinación de ICS/LABA). Se realizó el análisis primario basándose en la población con intención de tratar (mITT) modificada, que incluía todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de mAb1. También se usó una prueba de chi cuadrada estratificada para corroborar el análisis primario.

Para los criterios de valoración secundarios, excepto SNOT-22, se analizó el cambio desde el nivel inicial usando un enfoque de modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM). El modelo incluyó el cambio desde los valores del nivel inicial hasta la semana 12 como variables de respuesta y los factores (efectos fijados) para tratamiento, factor de estratificación, visita, interacción del tratamiento por visita, valor del nivel inicial e interacción del nivel inicial por visita. Se derivaron las inferencias estadísticas sobre las comparaciones de tratamiento por el cambio desde el nivel inicial en la semana 12 del modelo de efectos mixtos. Se analizó el cambio desde el nivel inicial en SNOT-22 usando un análisis de la covarianza (ANCOVA), usándose las mediciones del final del tratamiento para atribuir los datos ausentes. Se evaluaron los efectos farmacodinámicos usando modelos de MMRM en un modo a posteriori. No se hicieron ajustes para multiplicidad, puesto que solo hubo un criterio de valoración primario y análisis. Se resumieron las variables de seguridad, incluyendo AEs, parámetros de laboratorio, constantes vitales, ECG, observaciones de laboratorio clínico y exámenes físicos, usando estadística descriptiva.

Se resumieron las características demográficas y clínicas usando características descriptivas. Se presentan gráficos de las variables secundarias y farmacodinámicas como cambio medio desde el nivel inicial con el tiempo con error estándar. La comparación de los efectos del tratamiento de los análisis de MMRM se basan en el cambio de la media de mínimos cuadrados (intervalos de confianza del 95 % [IC]) desde el nivel inicial en la semana 12.

F. Resultados

Se resumen a continuación los resultados observados con los 104 pacientes aleatorizados (de los 491 seleccionados) que o bien completaron o interrumpieron la fase de tratamiento del estudio. Se expusieron al tratamiento de estudio todos los pacientes aleatorizados y se incluyeron en la población mITT. Las características del nivel inicial fueron similares entre grupos. También fueron similares las características demográficas y clínicas entre los dos grupos (Tabla 3). Como se observó anteriormente, se trataron los pacientes con o bien 300 mg de mAb1 subcutáneo una vez por semana, o con placebo. El periodo del tratamiento del estudio se completó por 86,5 % y 67,3 % de los pacientes de mAb1 y placebo, respectivamente. La causa más común de interrupción fue la falta de eficacia, que fue más frecuente con placebo (21,2 %) que con mAb1 (1,9 %).

Tabla 3. Características demográficas y clínicas del nivel inicial de los grupos de tratamiento.*

Variable	Placebo (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)
Edad (años)	41,6 ± 13,1	37,8 ± 13,2
Sexo masculino, N° (%)	26 (50,0)	26 (50,0)
Raza o grupo étnico, N° (%)		
Blanca	38 (73,1)	45 (86,5)
Negra o afroamericana	9 (17,3)	5 (9,6)
Asiática	3 (5,8)	1 (1,9)
Otras	2 (3,8)	1 (1,9)

Variable	Placebo (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)
Índice de masa corporal		
Media (kg/m ²)	31,6 ± 7,0	31,3 ± 8,0
≥ 30, N° (%)	25 (48,1)	24 (46,2)
Duración del asma (años)	26,9 ± 14,8	24,2 ± 12,6
Número de exacerbaciones del asma en los 2 años anteriores	1,4 ± 1,3	1,4 ± 1,0
Dosis de terapia de combinación de ICS/LABA anterior, N° (%)		
Dosis alta	41 (78,8)	42 (80,8)
Dosis baja	11 (21,2)	10 (19,2)
Eosinófilos sanguíneos (x10 ⁻⁹ /l)	0,47 ± 0,21	0,55 ± 0,19
FEV ₁ (L)	2,54 ± 0,66	2,47 ± 0,65
FEV ₁ (% del valor predicho)	72,0 ± 12,7	72,0 ± 12,6
PEF (L/min)		
Matutino	406,9 ± 110,7	393,0 ± 101,1
Vespertino	416,6 ± 116,8	414,6 ± 102,3
Puntuación de ACQ5	2,1 ± 0,5	2,1 ± 0,5
Puntuación de síntomas del asma		
Matutinos	0,73 ± 0,63	0,75 ± 0,81
Vespertinos	1,12 ± 0,73	0,92 ± 0,71
Despertares nocturnos al día	0,21 ± 0,50	0,44 ± 0,80
SNOT-22	26,2 ± 15,6	30,9 ± 14,8
Inhalaciones de albuterol o levalbuterol/periodo de 24 horas	2,0 ± 1,8	2,2 ± 2,4
FeNO (ppb)	35,0 ± 27,1	37,6 ± 28,1
TARC (pg/mL)	470,5 ± 204,7	496,1 ± 342,4
Eotaxina-3 (pg/mL)	117,3 ± 349,2	75,4 ± 44,0
IgE (UI/mL)	694,7 ± 1837,8	657,7 ± 1482,3
*Los valores más-menos son medias ± DE, excepto si se indica de otro modo. ACQ5 indica el cuestionario de control de asma (versión de 5 preguntas), FeNO fracción de óxido nítrico exhalado, FEV ₁ volumen espiratorio forzado en 1 segundo, IgE inmunoglobulina E, PEF volumen espiratorio máximo, SNOT-22 la prueba de resultados nasosinusales de 22 puntos y TARC quimiocina tímica regulada por activación.		

(i) Criterio de valoración primario de eficacia

Se presenta en la Tabla 4 la incidencia de exacerbaciones del asma en los grupos de placebo y de tratamiento con mAb1.

Tabla 4. Incidencia de exacerbaciones del asma en la población mITT

	Placebo (N=52)	mAb1 (N=52)
Pacientes sin exacerbaciones del asma	29 (55,8%)	49 (94,2%)
Pacientes con exacerbaciones del asma	23 (44,2%)	3 (5,8%)
Cociente de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	--	0,077 (0,021, 0,279)

5 Hubo un total de 26 exacerbaciones del asma durante el periodo de tratamiento, y ningún paciente fue hospitalizado por exacerbaciones del asma. Hubo 23 pacientes (44,2 %) que experimentaron una exacerbación del asma en el grupo de placebo, mientras que solo 3 pacientes (5,8 %) experimentaron una exacerbación del asma en el grupo de tratamiento con mAb1. El cociente de probabilidades es 0,077 ($p < 0,0001$) y la reducción del riesgo relativo es aproximadamente 87 %.

10 De las 26 exacerbaciones del asma experimentadas durante este estudio, 9 se consideraron graves como se demuestra por la necesidad de una intervención inmediata en forma de tratamiento con corticosteroides sistémicos o con corticosteroides inhalados a una dosis de 4 o más veces la dosis tomada antes del acontecimiento. Se presenta en la Tabla 5 un resumen de la incidencia de las exacerbaciones graves del asma.

Tabla 5. Incidencia de exacerbaciones graves del asma en la población mITT

	Placebo (N=52)	mAb1 (N=52)
Pacientes sin exacerbaciones del asma	29 (55,8 %)	49 (94,2 %)
Pacientes con exacerbaciones graves del asma	8 (15,4 %)	1 (1,9 %)
Pacientes con exacerbaciones no graves del asma	15 (28,8 %)	2 (3,8 %)

15 Como se muestra en la Tabla 5, se observaron ocho exacerbaciones graves del asma en el grupo de placebo, y solo 1 exacerbación grave del asma en el grupo de tratamiento con mAb1. Las 15 exacerbaciones del asma restantes en el grupo de placebo y 2 en el grupo de mAb1 cumplieron la definición por protocolo de exacerbación basándose en un PEF matutino reducido y/o un incremento de uso de albuterol/levalbuterol. En el grupo de tratamiento activo, se observó una mejora sostenida frente al nivel inicial durante el transcurso del estudio para todos los parámetros, a pesar de la retirada de esteroides.

Tabla 6. Acontecimientos de exacerbación

Resultado	Placebo (N = 52)	mAb1 (N = 52)
Reducción ≥ 30 % desde el nivel inicial en PEF matutino en un periodo de 24 h en 2 días consecutivos	10* (19,2)	1 (1,9)
≥ 6 inhalaciones adicionales de albuterol/levalbuterol en un periodo de 24 h en 2 días consecutivos	10 (19,2)	1 (1,9)
Tratamiento con esteroides sistémicos	5 (9,6)	1 (1,9)
Aumento ≥ 4 veces en ICS desde la dosis previa	3 (5,8)	0
Hospitalización	0	0
*4 pacientes de placebo cumplieron tanto los criterios de PEF como de tratamiento con esteroides sistémicos, y 1 paciente de placebo cumplió tanto PEF como el uso adicional de albuterol/levalbuterol.		

25 Con mAb1, el tiempo hasta la exacerbación fue mayor, y se redujo el riesgo de exacerbación con respecto a placebo (razón de riesgo 0,10; IC del 95 % 0,03, 0,34; $P < 0,001$). Un análisis del tiempo hasta la exacerbación del asma por el gráfico de Kaplan-Meier reveló que el efecto de tratamiento con mAb1 es sostenido con el tiempo, que incluye después de 8 semanas cuando los pacientes están en un mayor riesgo de desarrollar exacerbaciones debido a la retirada de esteroides.

Solo 1 paciente del grupo de placebo tuvo un acontecimiento de asma compuesto. Un acontecimiento de asma compuesto se define como una reducción de 30 % o mayor desde el nivel inicial en PEF matutino en 2 días consecutivos junto con ≥ 6 descargas paliativas adicionales de albuterol o levalbuterol en un periodo de 24 horas (en comparación con el nivel inicial) en 2 días consecutivos.

5 (ii) Otros criterios de valoración de la eficacia

Se evaluaron los parámetros de la función pulmonar (FEV1, AM PEF y PM PEF), los criterios de valoración basados en síntomas del asma (puntuación de ACQ, despertares nocturnos) y el uso de albuterol para cada paciente en cada visita. Además, se evaluó la puntuación de SNOT-22 en el nivel inicial y al final del tratamiento. Para todos los parámetros, se resumen en la Tabla 7 los valores medios de nivel inicial y de la semana 12 (LOCF), junto con la diferencia media entre los grupos de tratamiento (modelo ANOVA para SNOT-22). En la Tabla 7, la columna marcada "Diferencia frente a placebo" refleja el valor corregido con placebo desde el nivel inicial, que tiene en cuenta los cambios que se observan en el valor del parámetro en comparación con los cambios que se observaron para ese parámetro en el grupo tratado con placebo.

Tabla 7. Parámetros secundarios de función pulmonar y puntuaciones de síntomas

	N	Media de nivel inicial (DE)	Cambio de la media de mínimos cuadrados (DE)	Diferencia frente a placebo	Valor de p
FEV1 (L)					
Placebo	52	2,54 (0,66)	-0,22 (0,06)	--	
mAb1	52	2,47 (0,65)	0,05 (0,06)	0,27 (0,11, 0,42)	0,0009
AM PEF (L/min)					
Placebo	52	406,9 (110,7)	-20,7 (9,1)	--	
mAb1	51	393,0 (101,1)	13,9 (8,8)†	34,6 (10,6, 58,5)	0,0051
PM PEF (L/min)					
Placebo	51	416,6 (116,8)	-18,4 (8,9)†	--	
mAb1	52	414,6 (102,3)	4,3 (8,5)	22,7 (-0,7, 46,0)	0,0567
Uso de albuterol (descargas/día)					
Placebo	52	2,0 (1,8)	0,7 (0,3)	--	
mAb1	50	2,2 (2,4)	-1,3 (0,3)‡	-2,0 (-2,9, -1,2)	<0,0001
Puntuación de ACQ					
Placebo	52	2,08 (0,52)	-0,27 (0,16)	--	
mAb1	52	2,09 (0,46)	-1,00 (0,16)	-0,73 (-1,15, -0,30)	0,0011
Despertares nocturnos (Nº de veces/noche)					
Placebo	52	0,2 (0,5)	0,1 (0,1)	--	
mAb1	52	0,4 (0,8)	-0,2 (0,1)	-0,2 (-0,5, -0,0)	0,0518
Puntuación media de SNOT22					
Placebo	51	26,24 (15,62)	0,23 (2,15)†	--	
mAb1	50	30,92 (14,77)	-8,26 (2,20)‡	-8,49 (-13,96, -3,03)	0,0027
† 51 pacientes con al menos 1 evaluación después del nivel inicial.					
‡ 50 pacientes con al menos 1 evaluación después del nivel inicial.					

5 El tratamiento con mAb1 produjo un cambio significativo desde el nivel inicial de FEV1 en la semana 1, que se mantuvo hasta la semana 12 a pesar de la retirada de LABA e ICS, con una pequeña disminución de FEV1 en la semana 5 coincidente con la retirada de LABA. Se observaron mejoras similares en el PEF matutino, pero menos en el PEF vespertino. El cambio de la media de mínimos cuadrados (LS) desde el nivel inicial hasta la semana 12 en FEV1 fue - 0,22 L para placebo y 0,05 L para el grupo de mAb1 ($p= 0,0009$).

Mejoró la puntuación de ACQ5 en ambos grupos de tratamiento en la semana 1. Sin embargo, aunque ACQ5 mejoró adicionalmente con mAb1 entre las semanas 1 y 4, se estabilizó el efecto placebo, manteniendo la diferencia hasta la semana 12.

10 Aumentaron las puntuaciones de síntomas matutinos desde el nivel inicial hasta la semana 12 con placebo. Con mAb1, hubo una disminución inicial que permaneció por debajo del nivel inicial hasta la semana 12. Se observó un patrón similar (con mayor variabilidad) para la puntuaciones de síntomas del asma vespertinos.

Los despertares nocturnos fueron estables en el grupo de placebo hasta la semana 6, luego aumentaron desde las semanas 6 hasta 12. A diferencia, los despertares nocturnos disminuyeron en el grupo de mAb1 en la semana 1 y siguieron mejorados frente al nivel inicial hasta la semana 12.

15 Los cambios en el uso de albuterol/levalbuterol fueron similares a otros criterios de valoración secundarios: una disminución inicial seguida por una vuelta hacia el nivel inicial con placebo. Con mAb1, se mantuvo la disminución inicial con el tiempo.

20 Hubo una diferencia no significativa en el nivel inicial entre los valores de SNOT-22 con la puntuación media de placebo en 26,24 y la puntuación media de mAb1 en 39,02. En la semana 12, el cambio de la media de LS fue un ligero incremento de 0,23 puntos para el grupo de placebo y una disminución media (mejora) de 8,26 puntos para el grupo de mAb1. Esto representa una magnitud de mejora de 8,49 puntos para el grupo de mAb1 ($p=0,0027$).

Tabla 8. Criterios secundarios de valoración

Resultado	Placebo (N = 52)	mAb1 (N = 52)	Diferencia frente a placebo (IC del 95 %)**	Valor de p
Estimación de Kaplan-Meier a las 12 semanas	46,0 (31,8, 60,2)	5,8 (0,0, 2,1)	0,10 (0,03 a 0,34)	<0,001
Cambio en las puntuaciones de síntomas del asma matutinos, nivel inicial hasta la semana 12	0,3 ± 0,1	-0,4 ± 0,1	-0,7 (-0,9 a -0,4)	<0,001
Cambio en las puntuaciones de síntomas de asma vespertinos, nivel inicial hasta la semana 12	0,1 ± 0,1	-0,6 ± 0,1	-0,7 (-0,9 a -0,4)	<0,001

25 **Tabla 9. Cambio desde el nivel inicial en la semana 12 en los puntos de SNOT-22 relevantes para la enfermedad de las vías respiratorias altas.**

Subescala de SNOT-22	Cambio de la media de mínimos cuadrados ± error estándar		Diferencia frente a placebo (IC del 95 %)	Valor de p
	Placebo (N = 52)	mAb1 (N = 52)		
Necesidad de sonarse la nariz	-0,25 ± 0,17*	0,95 ± 0,17†	-0,70 (-1,13, -0,26)	0,002
Congestión nasal	-0,20 ± 0,19*	-0,94 ± 0,19†	0,75 (-1,22, -0,28)	0,002
Disminución del sentido del olfato/gusto	0,04 ± 0,18*	-1,13 ± 0,18†	-1,16 (-1,62, -0,71)	<0,001
*51 y †50 pacientes con al menos 1 evaluación después del nivel inicial, respectivamente				

30 Para todos los criterios secundarios de valoración, las mediciones de la semana 12 favorecieron el tratamiento con mAb1 y fueron significativas, excepto para PEF vespertino y despertares nocturnos (Tabla 7 y 8). También se observaron mejoras significativas con mAb1 para los tres puntos de SNOT-22 relevantes para la enfermedad de las vías respiratorias altas (Tabla 9)

(iii) Seguridad

5 mAb1 fue generalmente seguro y bien tolerado. Se informaron similarmente acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) por 40 (76,9 %) de los pacientes tratados con placebo y por 42 (80,8 %) de los pacientes tratados con mAb1 (Tabla 10). Los TEAEs fueron no específicos, generalmente de intensidad leve a moderada, y la mayoría remitieron al final del estudio. Se observó un aumento de informes de los siguientes TEAEs para mAb1 en comparación con placebo: se informaron reacciones del sitio de inyección por 15 (28,8%) pacientes de mAb1 y por 5 (9,6%) pacientes de placebo; se informó nasofaringitis por 7 (13,5%) pacientes de mAb1 y 2 (3,8%) pacientes de placebo; se informó cefalea por 6 (11,5%) pacientes de mAb1 y 3 (5,85) pacientes de placebo y se informaron náuseas por 4 (7,7%) pacientes de mAb1 y 1 (1,9%) paciente de placebo.

10 **Tabla 10. Acontecimientos adversos.**

Acontecimiento adverso	Placebo (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)
	<i>Nº de pacientes (%)</i>	
Cualquier acontecimiento adverso	40 (76,9)	42 (80,8)
Cualquier acontecimiento adverso grave	3 (5,8)	1 (1,9)
Interrupción del estudio debido a acontecimiento adverso	3 (5,8)	3 (5,8)
Muerte	0	0
AEs más comunes*		
Reacciones del sitio de inyección†	5 (9,6)	15 (28,8)
Nasofaringitis	2 (3,8)	7 (13,5)
Infección de las vías respiratorias altas	9 (17,3)	7 (13,5)
Cefalea	3 (5,8)	6 (11,5)
Náuseas	1 (1,9)	4 (7,7)
Picadura de artrópodo	0	3 (5,8)
Espasmos musculares	0	3 (5,8)
Congestión nasal	1 (1,9)	3 (5,8)
Erupción	1 (1,9)	3 (5,8)
Urticaria	0	3 (5,8)
Infección vírica de las vías respiratorias altas	0	3 (5,8)

*≥ 3 pacientes en cualquier grupo de tratamiento por término preferido

†La reacción del sitio de inyección incluye acontecimientos informados como: dolor en el sitio de inyección, reacción del sitio de inyección, eritema del sitio de inyección, erupción del sitio de inyección, hematoma del sitio de inyección, urticaria del sitio de inyección, dermatitis del sitio de inyección, inflamación del sitio de inyección, nódulo del sitio de inyección, prurito del sitio de inyección e hinchazón del sitio de inyección.

15 No hubo muertes informadas durante el periodo de estudio. De los 4 acontecimientos adversos graves emergentes del tratamiento (SAEs) informados: 1 paciente de mAb1 experimentó trastorno bipolar y 3 pacientes de placebo experimentaron SAEs de asma con neumonía, herida de bala con neumotórax izquierdo y fractura del tobillo derecho. Ninguno de estos SAEs se consideró relacionado con el mAb1 y todos menos la fractura de tobillo reciente remitieron al final del estudio. No hubo muertes.

20 Un total de 6 pacientes interrumpieron el estudio debido a un TEAE: 3 pacientes en el grupo de mAb1 (trastorno bipolar, asma con sibilancias y angioedema) y 3 pacientes en el grupo de placebo (infección de las vías respiratorias altas, psoriasis y asma). El TEAE de angioedema ocurrió en una mujer afroamericana de 42 años después de la novena dosis del tratamiento de estudio como una erupción prurítica popular observada en y distante del sitio de inyección. Persistió durante una semana, desapareció después de la interrupción del tratamiento de estudio y

tratamiento con prednisona y difenhidramina. Se consideró relacionado con el tratamiento. Este AE fue posterior a erupciones más leves en el sitio de inyección después de la primera y sexta dosis de tratamiento de estudio.

Entre los AEs más comunes que ocurren en ≥ 3 pacientes en cualquier grupo de tratamiento (Tabla 10), las reacciones en el sitio de inyección, nasofaringitis, náuseas y cefalea ocurrieron más frecuentemente con mAb1 que con placebo. No se informaron cambios clínicamente significativos en constantes vitales, examen físico, datos de laboratorio clínico o ECG en ningún grupo.

G. Conclusión

Se observaron mejoras significativas para la función pulmonar y otros parámetros del control del asma. Se observó eficacia temprana y sostenida a pesar de la retirada de la terapia de base. Se observó una reducción relativa de aproximadamente 87 % ($p < 0,0001$) en el criterio de valoración primario de incidencia de exacerbaciones del asma en pacientes de asma persistente de moderado a grave con eosinofilia después del tratamiento de 12 semanas con 300 mg de mAb1 una vez por semana (5,8 %) en comparación con placebo (44,2 %). Como se muestra en la Tabla 7, se observaron mejoras clínicamente significativas y estadísticamente significativas (sin ajuste de multiplicidad) con el tratamiento en comparación con placebo en los parámetros de función pulmonar (FEV1, PEF AM), puntuaciones de síntomas del asma (ACQ) y uso de albuterol. Se observaron tendencias positivas para PEF PM ($p = 0,0567$) y despertares nocturnos ($p = 0,0518$). También se observó una mejora estadísticamente significativa (sin ajuste de multiplicidad) para la puntuación de SNOT-22. En el grupo de tratamiento activo, se observó una mejora sostenida frente al nivel inicial durante el transcurso del estudio para todos los parámetros, a pesar de la retirada de LABA e ICS. El mAb1 fue generalmente seguro y bien tolerado.

20 Ejemplo 2: Estudios de biomarcadores

Se realizó el análisis de biomarcadores en muestras tomadas de sujetos que participaron en ensayos clínicos de mAb1 (véase el Ejemplo 1 anterior). En particular, se midieron los biomarcadores de suero/plasma asociados a inflamación de TH2 tales como quimiocina tímica de activación (TARC; CCL17), inmunoglobulina E (IgE), eotaxina-3, periostina, antígeno carcinoembriogénico (CEA), YKL-40 y eosinófilos en sangre en muestras de pacientes en el nivel inicial y en diferentes puntos de tiempo tras el inicio del (de los) tratamiento(s) estudio. Se evaluaron los niveles del nivel inicial de estos biomarcadores para el posible valor predictivo para la respuesta al tratamiento. Además, se midieron la fracción de NO exhalado (FeNO) y los eosinófilos y neutrófilos en esputo inducidos como biomarcadores de inflamación bronquial. Se realizó la evaluación de óxido nítrico exhalado antes de la espirometría y después de un ayuno de al menos 1 hora usando un instrumento NIOX (Aerocrine AB, Solna, Suecia). Se analizaron los biomarcadores usando un modelo mixto y se informa a continuación la media de mínimos cuadrados derivada del modelo

Se administró a sujetos con asma ($N = 104$) o bien mAb1 (300 mg) o placebo por vía subcutánea 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 1, anteriormente). Se recogieron las muestras para análisis de biomarcadores de sujetos tratados con anticuerpo y placebo en la semana 0, 1, 4, 8 y 12. Se detectó la IgE específica de antígeno usando la prueba Phadiatop®.

TARC, eotaxina-3 e IgE permanecieron sin cambios en respuesta al placebo. A diferencia, se observó una rápida reducción de TARC (cambio del % medio -22,7 % frente a +0,3 %; $p = 0,0003$) y eotaxina-3 (cambio del % medio -39,62 % frente a 12,69 %; $p < 0,0001$) en el plazo de una semana en pacientes tratados con mAb1 y persistió hasta la semana 12: TARC: -26,0 % frente a +7,6 % de placebo ($p = 0,0005$); eotaxina-3: -45,67 % frente a +5,13 % de placebo ($p < 0,0001$).

Los niveles de TARC respondieron en el plazo de una semana después de la exposición a mAb1 a 300 mg administrado por vía subcutánea. Los niveles de TARC se estabilizan a aproximadamente un 50 % del nivel del nivel inicial en sujetos tratados con mAb1, independientemente de la retirada de ICS. Los datos sugieren que la expresión de TARC está ligada más directamente a la señalización de IL-4R que los cambios de FEV1 (que disminuyen en paralelo a la retirada de ICS [después de la semana 4]) y que el bloqueo de IL-4R induce un desplazamiento hacia una firma de TH1 como se observa, por ejemplo, con la administración de IFN-gamma. Podría ser posible ajustar la dosis de mAb1 usando TARC (y por ejemplo CXCL10), en particular en pacientes que requieran tratamiento a largo plazo y en riesgo de enfermedades inmunitarias de tipo TH1.

También disminuyó la IgE sérica total después del tratamiento con mAb1. La respuesta de IgE sérica total fue más heterogénea y retardada en comparación con la respuesta de TARC. Los niveles medios de IgE del nivel inicial (DE) fueron 694,68 UI/L (1837,82) para el grupo de placebo ($n = 52$) y 657,66 (1482,25) para el grupo de mAb1 ($n = 52$), mientras que la mediana fue de 169,95 para el grupo de placebo y 206,15 para el grupo de mAb1. A pesar de esta heterogeneidad, se observó una tendencia hacia la disminución de IgE en pacientes expuestos a mAb1 en comparación con placebo, sin embargo solo a partir de la semana 4. Se redujo significativamente la IgE sérica en el grupo de mAb1 en comparación con placebo (cambio del % medio, -10,1 % frente a +13,5 %; $p = 0,0325$) a partir de la semana 4 y siguió disminuyendo hasta la semana 12 (cambio del % medio, -36,8 % para mAb1 frente a -5,5 % para placebo; $p < 0,0001$).

Todos los cambios desde el nivel inicial y con placebo en la semana 12 para FeNO, TARC, eotaxina-3 e IgE favorecieron a mAb1 (todos $P < 0,001$) (Tabla 11). No se observaron diferencias desde el nivel inicial o entre tratamientos en YKL-40 ni CEA.

5 **Tabla 11. Cambio en porcentaje desde el nivel inicial en la semana 12 en los criterios de valoración farmacodinámicos.**

Resultado	Cambio del porcentaje de la media de mínimos cuadrados \pm error estándar		Valor de p
	Placebo (N = 52)	mAb1 (N = 52)	
FeNO	35,0 \pm 10,8	28,7 \pm 11,2	<0,001
TARC	7,6 \pm 6,9	-26,0 \pm 6,9	<0,001
Eotaxina-3	5,1 \pm 4,7	-45,7 \pm 4,7	<0,001
IgE	5,5 \pm 3,6	-36,8 \pm 3,6	<0,001
Eosinófilos en sangre	2,7 \pm 15,8	41,6 \pm 15,7	0,078

10 La administración de mAb1 retardó el aumento, pero no previno el incremento por encima del nivel inicial con ICS/LABA. No se observó un efecto consistente del tratamiento con CEA e YKL-40. El número de eosinófilos en sangre permaneció sin cambios hasta la semana 6, pero entonces aumentó en las semanas 8 y 12. Los números de eosinófilos periféricos en sangre no cambiaron con placebo a lo largo del tratamiento. La diferencia entre los tratamientos no fue significativa, con un incremento marginal suscitado por mayores elevaciones de eosinófilos en sangre en solo unos pocos pacientes tratados con mAb1. Se observaron pocos o ningún incremento en la mayoría de los pacientes.

15 **Tabla 12. Proporciones de pacientes que alcanzan umbrales de cambio en los niveles de eosinófilos en sangre.**

Cambio en eosinófilos	Número % de pacientes	
	Placebo (n = 52)	mAb1 (n = 52)
> 15 % de disminución	13 (30,2)	21 (47,7)
15 % de disminución – 0 % de cambio	7 (16,3)	6 (13,6)
0 % - 15 % de incremento	8 (18,6)	4 (9,1)
15 % - 100 % de incremento	13 (30,2)	6 (13,6)
100 % - 200 % de incremento	2 (4,7)	3 (6,8)
> 200 % de incremento	0	4 (9,1)

Puesto que solo 3 pacientes de mAb1 experimentaron exacerbación del asma durante el estudio, no pudieron extraerse conclusiones respecto a la asociación entre los niveles de biomarcador de nivel basal y las exacerbaciones del asma.

20 También se asoció el tratamiento con mAb1 con una disminución significativa desde el nivel inicial de FeNO en la semana 4, y la FeNo permaneció por debajo del nivel inicial hasta la semana 12, independientemente de la retirada de ICS (cambio de % medio en la semana 12: -28,7 para mAb1 frente a 35,0 para placebo; $p < 0,0001$). A diferencia, los valores de FeNO de placebo permanecieron estables hasta la semana 8, seguido de un incremento en la semana 12 coincidente con la retirada de ICS.

25 La mejora del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) se correlacionó significativamente con la reducción de FeNO ($r = -0,408$, $p = 0,009$) en la semana 12. Similarmente, las mejoras en AM-PEF y PM-PEF se correlacionaron con la reducción de FeNO. No fueron significativas otras correlaciones con FeNO. Véase la Tabla 13.

Tabla 13. Correlación entre los criterios de valoración FEV₁ y FD.

Resultado	Correlación	Valor de p
FeNO	-0,408	<0,009
TARC	-0,248	0,10
Eotaxina-3	-0,146	0,34
IgE	-0,279	0,06
Eosinófilos en sangre	0,165	0,28

5 El análisis del diagrama de dispersión de eosinófilos del nivel inicial frente al cambio desde el nivel inicial en FEV₁ en la semana 12 no pareció sugerir una asociación de eosinófilos del nivel inicial y el efecto del tratamiento, como se mide por el cambio desde el nivel inicial en FEV₁ en la semana 12 en la población de estudio (eosinófilos del nivel inicial \geq 0,3 Giga/L). Los eosinófilos del nivel inicial se correlacionaron con la disminución de ACQ y el uso disminuido de albuterol/levalbuterol. Perioestatina e YKL-40 en el nivel inicial se correlacionaron con la disminución de ACQ.

10 Se agravó el cambio de FEV₁ desde el nivel inicial en la semana 12 por la retirada de ICS (a partir de la semana 4). Análisis similares no sugirieron una asociación entre TARC o IgE de nivel inicial y el cambio desde el nivel inicial en FEV₁ en la semana 12 en la población de estudio (eosinófilos de nivel inicial \geq 0,3 Giga/L).

H. Sumario

15 Estos resultados muestran que mAb1 redujo significativamente los biomarcadores séricos asociados a la inflamación de Th2 (TARC, eotaxina-3 e IgE) e inflamación bronquial (FeNO) en pacientes adultos con asma. La correlación entre la reducción de FeNO y la mejora de FEV₁ sugiere una relación entre la actividad antiinflamatoria mediada por IL-4/IL-13 y la mejora en la función pulmonar en asma no controlado de moderado a grave.

Ejemplo 3. Ensayo clínico de anticuerpo anti-IL-4R (mAb1) administrado por vía subcutánea a pacientes con poliposis nasal bilateral y síntomas crónicos de sinusitis

A. Objetivos y visión general del estudio

20 El efecto positivo de mAb1 sobre la prueba de SNOT-22 descrito en el Ejemplo 1 sugería que el anticuerpo anti-IL-4R podría ser también eficaz para tratar la poliposis nasal. Además, los pólipos nasales son lo más comúnmente eosinofílicos/suscitados por TH2, y mAb1 reducía significativamente los biomarcadores asociados a inflamación Th2 (véase el Ejemplo 2). Se diseñó, por tanto, un ensayo clínico para probar el efecto terapéutico de mAb1 sobre la poliposis nasal.

25 Se realizará un estudio aleatorizado, de doble ciego, de fase 2, controlado por placebo, de 2 brazos, para evaluar mAb1 administrado una vez por semana (QW) por vía subcutánea (SC) durante 16 semanas en pacientes con poliposis nasal bilateral y síntomas crónicos de sinusitis. El objetivo primario del estudio será evaluar la eficacia de mAb1 en el tratamiento de poliposis nasal (NP) bilateral por evaluación de la puntuación endoscópica de pólipos nasales en comparación con placebo. Los objetivos secundarios del estudio incluyen la evaluación de mAb1 en
30 pacientes con pólipos nasales bilaterales con respecto a síntomas de sinusitis, cambios de tomografía computerizada (TAC), puntuación de pólipos nasales en el subgrupo de pacientes con asma comórbida, seguridad y tolerabilidad, respuestas farmacodinámicas basadas en la supresión de biomarcadores de TH2, concentraciones de mAb1 en suero, respuesta inmunitaria a mAb1 (anticuerpos anti-fármaco (ADA)) y efecto de mAb1 en los resultados informados por el paciente y las escalas de calidad de vida (QoL).

35 Se administrará el mAb1 simultáneamente con spray nasal de furoato de mometasona (MFNS). Por tanto, existe una alta comorbilidad de NP con asma, hipersensibilidad a la aspirina/fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y cirugías previas y, por tanto, se permitirá a los pacientes entrar en el estudio a menos que presenten cualquiera de los criterios de exclusión descritos a continuación. Se aleatorizarán aproximadamente 56 pacientes en 2 grupos de tratamiento de 28 pacientes por grupo. Para garantizar que se incluyen en el estudio al menos 28
40 pacientes con asma comórbida, se detendrá el reclutamiento de pacientes de NP sin asma comórbida cuando se aleatoricen aproximadamente 28 pacientes sin asma. Tanto el paciente como el investigador desconocerán el grupo de tratamiento asignado.

45 El estudio consistirá en tres periodos: 1) un periodo de preinclusión de selección con MFNS de 4 semanas (visita 1); (2) un periodo de tratamiento con mAb1 o placebo aleatorizado de 16 semanas (visitas 2-18) y (3) un periodo después del tratamiento de 16 semanas para ensayar la farmacocinética, inmunogenicidad, seguridad y eficacia (visitas 19-22). La duración total del estudio es de hasta 36 semanas.

El criterio de valoración primario será el cambio desde el nivel inicial en la semana 16 en la puntuación de pólipos nasales (NPS) bilaterales.

5 Se medirán numerosos criterios de valoración secundarios de la eficacia para evaluar más exhaustivamente la eficacia de mAb1. El estudio explorará la mejora de la poliposis nasal e inflamación del seno asociada por TAC, la mejora de la afección específica y los cuestionarios médicos generales para obtener un mejor entendimiento del impacto de la poliposis nasal grave sobre la calidad de vida del sujeto (QoL).

10 Estos criterios de valoración, junto con el análisis de subgrupos exploratorios y biomarcadores, proporcionarán información sobre el valor terapéutico de mAb1 para reducir la puntuación de pólipos nasales y para mejorar los síntomas en NP y sus subconjuntos. También se explorará la sostenibilidad del efecto durante el periodo de evaluación de 4 meses después del tratamiento.

15 Se prevé que la pauta de dosificación de 300 mg QW sature el nivel de eliminación mediado por diana aparente (10-15 mg/L). Esta pauta se ha ensayado y ha proporcionado una respuesta estadísticamente significativa y clínicamente relevante en dos estudios preliminares de eficacia previos realizados con mAb1 en asma y dermatitis atópica (véase, por ejemplo, el Ejemplo 1 anterior, documentos USSN 61/805797 y USSN 61/816191). La primera dosis empleará una dosis de carga de 600 mg para lograr una concentración en estado estacionario más rápida. Este intervalo de dosis de carga está apoyado por el perfil de seguridad aceptable de la mayor dosis de carga (600 mg) demostrado en un estudio previo realizado en sujetos sanos japoneses.

20 Además, dado que $C_{máx}$ después de la dosis de carga de 600 mg es aproximadamente 70 mg/L y que $C_{mín}$ en estado estacionario de 300 mg QW es aproximadamente 150 mg/L, $C_{máx}$ después de la pauta posológica propuesta (es decir, dosis de carga de 600 mg seguido de 300 mg QW) estará por debajo de $C_{máx}$ media de 12 mg/kg de dosis IV (421 mg/L), la dosis única más alta ensayada en sujetos sanos que fue bien tolerada, proporcionando una confianza adicional de que esta pauta posológica debería tener un perfil de seguridad aceptable.

25 Los criterios de inclusión de pacientes incluyen (i) un diagnóstico endoscópico por un médico de poliposis nasal bilateral (es decir, una puntuación mínima de pólipo nasal bilateral de 5 de una puntuación máxima de 8 para ambas fosas nasales, con al menos una puntuación de 2 para cada fosa nasal, a pesar del fin de un tratamiento previo con INCS (corticosteroide intranasal) durante al menos 8 semanas antes de la selección y (ii) síntomas crónicos de sinusitis, que son la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas antes de la selección: bloqueo/obstrucción/congestión nasal o rinorrea (goteo nasal anterior/posterior); dolor/presión facial; y reducción o pérdida del olfato.

30 Los pacientes que satisfagan estos criterios se seleccionarán para los siguientes criterios de exclusión: edad <18 o >65 años; cualquier razón técnica/administrativa que haga imposible la aleatorización del paciente en el estudio; participación previa en cualquier ensayo clínico de mAb1; una puntuación de SNOT22 <7; recepción de cualquier otro fármaco en fase de investigación o terapia prohibida para este estudio en el plazo de 2 meses antes de la selección o 5 semividas, lo que sea más largo; recepción de corticosteroides orales (OCS) o gotas de corticosteroides intranasales en el plazo de 2 meses o 1 mes antes de la selección o programado para recibir OCS durante el periodo de estudio para otra afección; tratamiento con mAb1 o terapia inmunosupresora; tratamiento con una terapia anti-inmunoglobulina E (IgE) (por ejemplo, omalizumab) en el plazo de 130 días antes de la visita 1; tratamiento con un antagonista/modificador de leucotrieno para pacientes que no estaban con un tratamiento continuo durante ≥ 30 días antes de la visita 1; inicio de inmunoterapia con alérgeno en el plazo de 3 meses antes de la visita 1 o plan de empezar la terapia durante el periodo de selección o el periodo de tratamiento aleatorizado; cualquier cirugía nasal en el plazo de seis meses antes del cribado o haber tenido más de cinco cirugías nasosinusales en el pasado, de las cuales como máximo dos eran cirugías que cambiaban la estructura de la pared lateral de la nariz; o una afección/enfermedad simultánea que haga al paciente no evaluable por el criterio de valoración de eficacia primario (por ejemplo, pólipos antrocoanales; desviación del tabique nasal que taponaría al menos una fosa nasal; sinusitis aguda, infección nasal o infección respiratoria alta en la selección o en las 2 semanas antes de la selección; rinitis medicamentosa en curso; síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Young, síndrome de Kartagener o síndromes ciliares discinéticos, fibrosis quística; signos o TAC que sugieran rinosinusitis fúngica alérgica). Los pacientes con asma comórbida se excluyen si: el paciente tiene un volumen espiratorio forzado (FEV1) de 60 % o menos; una exacerbación que requiera tratamiento con esteroides sistémicos (orales y/o parenterales) u hospitalización (>24 h) para el tratamiento del asma que haya ocurrido en el plazo de 3 meses antes de la selección; o el paciente está recibiendo una dosis mayor de 1000 μ g de fluticasona o el equivalente de corticosteroides inhalados. Otros criterios de exclusión incluyen pacientes con baja esperanza de vida (menos de 6 meses); pacientes que reciben un tratamiento simultáneo prohibido en el estudio; mujeres que están embarazadas o pretenden quedarse embarazadas durante el estudio, o mujeres lactantes. Otros criterios de exclusión incluyen enfermedades graves simultáneas (por ejemplo, tuberculosis pulmonar activa e inactiva, diabetes mellitus, etc.); parasitosis activa diagnosticada; sospecha o alto riesgo de parasitosis; antecedentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH) o cribado de VIH positivo en la visita 1; evidencia de infección aguda o crónica; inmunosupresión conocida o sospecha, que incluye antecedentes de infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, tuberculosis, histoplasmosis, listeriosis, coccidioidomicosis, neumocistosis, aspergilosis), a pesar de la desaparición de la infección; vacunas vivas en el plazo de 12 semanas antes de la visita 1 o vacunaciones planeadas durante el estudio; pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o pacientes que usan terapia

5 inmunosupresora para enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad inflamatoria del intestino, cirrosis biliar primaria, lupus sistémico eritematoso, esclerosis múltiple, psoriasis vulgar, artritis reumatoide); pacientes con antígeno de superficie de hepatitis B positivo o indeterminado (HBsAg), anticuerpo del núcleo de hepatitis B (HBcAb), o anticuerpo de hepatitis C en la visita 1; pacientes con criterios relacionados con lesión hepática (por ejemplo, enfermedad hepatobiliar subyacente o ALT>3 ULN).

B. Tratamientos de estudio

10 Producto en fase de investigación: Se proporcionará mAb1 estéril de diversas concentraciones en viales de vidrio de 5 mL. Cada vial contendrá un volumen extraíble de 2 mL: disolución 150 mg/mL (dosis de 300 mg/2 mL). Se proporcionará placebo estéril en viales de vidrio de 5 mL idénticamente coincidentes, donde cada vial contiene un volumen administrable de 2 mL.

15 Se administrará mAb1 cada 7 ± 2 días (QW). Se separarán las dosis de mAb1 en ≥5 días para evitar una sobredosis. En la visita 2 (V2), se realizarán 2 inyecciones. Después de la V2, se realizará una inyección de mAb1 semanalmente en el sitio de investigación a lo largo del periodo de tratamiento aleatorizado. Se administrará mAb1 después de los procedimientos clínicos y extracción de sangre. Se monitorizarán los pacientes durante al menos 1 hora después de cada administración para cualquier signo o síntoma de una inyección en el sitio local o reacción de hipersensibilidad. Los sitios de inyección subcutánea se alternarán entre los 4 cuadrantes del abdomen (evitando las zonas del ombligo y cintura) o parte superior de los muslos, de modo que no se inyecte en el mismo sitio durante dos veces/semanas consecutivas.

20 Diariamente a lo largo del estudio, el sujeto usará un diario electrónico para registrar diariamente el uso de MFNS. El spray nasal de furoato de mometasona (NASONEX®) 50 microgramos/descarga está contenido en una botella que contiene 18 g (140 descargas) de formulación de producto.

25 Periodo de selección: Antes de la selección, los sujetos deben estar con una dosis estable de corticosteroides intranasales (INCS) durante ≥2 meses antes de la visita 1. Si el paciente está usando un producto de INCS alternativo distinto de MFNS antes de la visita de selección, en V1, se cambiará el paciente a MFNS. Después de V1, todos los pacientes entrarán en un periodo de preinclusión de 4 semanas donde recibirán MFNS: 2 descargas (50 µg/descarga) en cada fosa nasal dos veces al día (BID) (dosis diaria total de 400 µg), a menos que sean intolerantes a INCS BID, en cuyo caso pueden seguir con la pauta de menor dosis (QD). Para ser aceptados en el estudio, los pacientes también deben tener la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas antes de la selección: bloqueo/obstrucción/congestión nasal o rinorrea (goteo nasal anterior/posterior); +/- dolor/presión facial o +/- reducción o pérdida del olfato.

30 Periodo de tratamiento: El periodo de tratamiento continuará como se indica en el organigrama de estudio en la Tabla 14.

Tabla 14.

	Periodo de selección	Periodo de tratamiento aleatorizado																	Periodo después del tratamiento				
		RDN																	E	O	T	E	
VISITA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Semana (DÍA)	W-4 (D-28)	WO (D1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	20	24	28	32	
Criterios de inclusión incluyendo consentimiento(s) informado(s)	X	X																					
Criterios de exclusión	X	X																					
Demografía del paciente	X																						
Antecedentes médicos/quirúrgicos	X																						
Antecedentes de medicación previa ^b	X																						
Examen físico	X																	X				X	
Espirometría ^c		X				X				X					X			X					

ES 2 747 630 T3

	Periodo de selección	Periodo de tratamiento aleatorizado																	Periodo después del tratamiento								
		RDN																	E	O	T	a					E
VISITA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22					
Semana (DÍA)	W-4 (D-28)	WO (D1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	20	24	28	32					
Aleatorización		X																									
Tratamiento:																											
Administración SC semanal de mAb1 ^d		X (carga)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X										
Llamada a IVRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X				
Dispensación o descarga del diario electrónico/NPIF ^e	X	X				X				X					X				X	X	X	X	X	X			
NIMP (MFNS)	-----																										
Registro de medicación simultánea	-----																										
Eficacia																											
Endoscopia nasal ^l	X	X				X				X				X				X					X				
TAC ^g		X																X									
Prueba de olor (UPSIT)		X								X									X								
SNOT-22	X	X				X				X				X				X					X				
Escala analógica visual (VAS)		X				X				X				X				X					X				
QoL (SF-36, EQ- 5D)		X				X				X				X				X					X				
Cuestionario de uso de recursos relacionados con los pólipos nasales		X				X				X				X				X					X				
ACQ-5 ⁿ		X				X				X				X				X					X				
Seguridad																											
Registro de AE/SAE (si los hubiera)	-----																										
Constantes vitales	X	X				X				X				X				X	X	X	X	X	X				
ECG	X									X				X				X					X				
Ensayos de laboratorio																											
Ensayos de laboratorio clínico ⁱ	X	X				X				X				X				X		X			X				
Análisis de urea (tira reactiva)	X									X									X				X				
Prueba de embarazo (para WOCBP) ^j	X	X				X				X				X				X					X				
FC/Muestreo de anticuerpo antifármaco PK ^k		X		X		X				X				X				X	X	X	X	X	X				
Muestreo de biomarcador sérico		X		X		X				X				X				X	X				X				
Muestreo de secreción nasal archivada ^m		X				X				X				X				X	X								

	Periodo de selección	Periodo de tratamiento aleatorizado																Periodo después del tratamiento				
		RDN																EOT ^a			EOS	
VISITA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Semana (DÍA)	W-4 (D-28)	WO (D1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	20	24	28	32
Biopsia de pólipos ^a		X																X				
Muestreo de ADN almacenado		X																				
Muestreo de ARN de sangre completa almacenada ^b		X		X														X				X

El periodo de selección es de 28 días de duración en cualquier paciente con MFNS y para recoger los datos del nivel inicial. V2 tendrá lugar en una ventana de 28 días ± 2 días después de V1

- 5 ^a Sin administración de mAb1 durante esta visita. Se evaluarán los pacientes que interrumpan el tratamiento pronto tan pronto como sea posible usando los procedimientos normalmente planeados para la visita de fin de tratamiento y las 4 visitas del periodo después del tratamiento.
- ^b Antes del cribado, los pacientes deben tener una dosis estable de INCS durante más de 8 semanas
- ^c Espirometría: todos los pacientes deberían tener FEV1 en cualquier momento durante el periodo de selección (antes de V2) y en las otras visitas programadas durante el periodo de tratamiento aleatorizado
- 10 ^d Las administraciones semanales de mAb1 a partir de V2 en el sitio de investigación deben estar separadas por al menos 5 días.
- 15 ^e Se usa un diario electrónico/medidor de NPIF para el registro diario del uso de MFNS, despertares nocturnos, NPIF matutino y vespertino y puntuaciones de síntomas de rinosinusitis 1) congestión/obstrucción nasal, 2) rinorrea anterior (moqueo), 3) rinorrea posterior (goteo postnasal) y 4) pérdida del sentido del olfato, puntuado usando una escala de categorías de 0-3 donde 0 = sin síntomas, 1 = síntomas leves, 2 = síntomas moderados y 3 = síntomas graves); se dispensa este dispositivo en la visita 1 y se descarga la información de este dispositivo en los otros días indicados. Es necesario el promedio de los últimos 7 días antes de V2 para determinar el valor del nivel inicial
- 20 ^f Endoscopia nasal: se realizará endoscopia (incluyendo el uso de anticongestivos antes del procedimiento) después de haber completado todas las otras evaluaciones de eficacia para cada visita; se descargarán las secuencias de vídeo estándar por el investigador al sitio de internet seguro de lector centralizado. Para elegibilidad, se usará la lectura centralizada de V1. En V2, el investigador revisa los resultados de V1 del lector centralizado para confirmar los criterios de entrada y reconfirmar la elegibilidad basándose en los criterios de inclusión/exclusión y la lectura local endoscópica en V2
- 25 ^g El TAC se debería realizar en cualquier momento durante el periodo de selección antes de la primera administración de mAb1 y en EOT. Se usará la lectura centralizada para comparación del nivel inicial (BL) con EOT
- ^h Solo para pacientes con asma comórbida, se completa ACQ-5 en el diario electrónico del paciente durante las visitas clínicas.
- 30 ⁱ Hematología: hemoglobina, hematocrito, número de plaquetas, número de leucocitos totales con recuento diferencial en cinco partes, recuento diferencial y número de eritrocitos totales. Química sérica (obtener ayuno en las visitas planeadas menos en V2): creatinina, nitrógeno ureico en sangre, ácido úrico, colesterol total, proteína total, albúmina, bilirrubina total, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, electrolitos (sodio, potasio, cloruro), bicarbonato y creatina fosfocinasa. Los ensayos de laboratorio clínico en la visita 1 incluyen cribado de hepatitis (antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), anticuerpo del núcleo de IgM de hepatitis B (HBcAb-IgM), anticuerpos de hepatitis C (Ac HC), cribado de VIH (anticuerpos anti-VIH-1 y VIH-2), anticuerpo anti-nuclear (ANA). El ensayo de laboratorio clínico en la visita 2 está limitado a hematología y una muestra de hematología separada obtenida para análisis local. Nota: se ensayará el anticuerpo anti-ADNbc si ANA es positivo (título ≥ 1:160). El ensayo de laboratorio clínico en la visita 2 consiste en solo hematología
- 35

- ^j Prueba sérica de embarazo en la visita 1 y pruebas de embarazo por orina en las otras visitas. Se debe obtener un resultado negativo en las visitas 1 y 2 antes de las visitas de aleatorización
- ^k Se recogerán muestras de farmacocinética sérica, muestras de evaluación de la respuesta inmunitaria (ADA) y muestras opcionales de ARN de sangre completa antes de la administración del producto en fase de investigación durante el periodo de tratamiento aleatorizado. Durante el periodo después del tratamiento, se recogerán muestras de FC en todas las visitas y las muestras de ADA solo en la visita de EOS. Los pacientes con títulos >1000 de ADA en la última visita pueden seguirse después del estudio. Se recogerán muestras de sangre para evaluación de FC y ADA en cualquier momento en el caso de que ocurra un SAE.
- ^m Se recogerán muestras de secreción nasal y se almacenarán para posibles trabajos de descubrimiento futuros para identificar factores pronósticos de respuesta al tratamiento.
- ⁿ Se recogerán biopsias de pólipos opcionales en centros clínicos seleccionados
- ^o Se recogerán muestras antes de la administración del producto en fase de investigación durante el periodo de tratamiento aleatorizado
- 15 Durante el periodo de tratamiento, los pacientes continuarán con la dosis estable de furoato de mometasona: dos descargas de MFNS en cada fosa nasal BID o QD (en caso de que el paciente no pueda tolerar la dosis alta). En la visita 2, se administrarán a los pacientes la prueba SNOT-22, los cuestionarios VAS y QoL (SF-36, EQ-5D, cuestionario de uso de recursos relacionados con pólipos nasales), la prueba de olor y ACQ-5 en pacientes con asma.
- 20 El ensayo de laboratorio clínico en la visita 2 está limitado a hematología, farmacocinética, anticuerpos anti-fármaco, biomarcadores en suero y plasma, muestreo del panel de IgE específicas de alérgeno. Se toman muestras de sangre antes de la administración de mAb1. Muestreo de secreción nasal para biomarcadores. Para los pacientes que han firmado una declaración de consentimiento informada específica, recoger muestras de sangre para muestreo de ADN y ARN (antes de la administración del producto en fase de investigación durante el periodo de tratamiento aleatorizado).
- 25 El investigador puede considerar una interrupción temporal del tratamiento debido a sospecha de AEs. El reinicio del tratamiento con mAb1 se hará bajo monitorización clínica y/o de laboratorio estrecha y apropiada un vez el investigador haya considerado según su mejor criterio médico que la responsabilidad del mAb1 en la aparición del acontecimiento referido era improbable y si todavía se cumplen los criterios de selección para el estudio.
- 30 Un acontecimiento adverso (AE) es cualquier manifestación médica inadecuada en un paciente o paciente de investigación clínica administrado con un producto farmacéutico y que no tiene que tener necesariamente una relación causal con este tratamiento.
- 35 Un acontecimiento adverso grave (SAE) es cualquier manifestación médica inadecuada que a cualquier dosis: da como resultado la muerte, o es potencialmente mortal (el término "potencialmente mortal" en la definición de "grave" se refiere a un acontecimiento en que el paciente estaba en riesgo de morir en el momento del acontecimiento; no se refiere a un acontecimiento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si fuera más grave); requiere la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización existente, o da como resultado una discapacidad/incapacidad permanente, o es una anomalía congénita/defecto de nacimiento; es un acontecimiento médicamente importante y debería practicarse un dictamen médico y científico para decidir si es apropiado un informe expedido en otras situaciones, tales como acontecimientos médicos importantes que pueden no ser inmediatamente potencialmente mortales o dar como resultado la muerte u hospitalización, pero pueden poner en peligro al paciente o pueden requerir intervención (es decir, medidas específicas o tratamiento correctivo) para prevenir uno de los otros resultados enumerados en la definición anterior (se pretende que la siguiente lista de acontecimientos médicamente importantes sirva como pauta para determinar qué afección ha de considerarse como un acontecimiento médicamente importante. La lista no se pretende ser exhaustiva: Tratamiento intensivo en una sala de urgencias o en casa para: broncoespasmo alérgico, anafilaxia, discrasias sanguíneas (es decir, agranulocitosis, anemia aplásica, aplasia de médula ósea, mielodisplasia, pancitopenia, etc.), convulsiones (convulsiones, epilepsia, ataque epiléptico, ausencia, etc.), desarrollo de dependencia o abuso de drogas); ALT >3 x ULN + bilirrubina total >2 x ULN o aumento asintomático de ALT >10 x ULN; intento de suicidio o cualquier acontecimiento que sugiera ideas de suicidio; síncope, pérdida de consciencia (excepto si se documenta como consecuencia del muestreo de sangre); erupciones cutáneas ampollosas; cánceres diagnosticados durante el estudio o agravados durante el estudio; enfermedades neurodegenerativas crónicas (recién diagnosticadas) o agravadas durante el estudio (solo si se evalúan como poco habituales/significativas por los investigadores en estudios que evalúan específicamente el efecto de un fármaco de estudio sobre estas enfermedades).
- 55 **Periodo después del tratamiento:** Tras terminar el periodo de tratamiento aleatorizado (o después de interrupción temprana de mAb1), los pacientes continuarán el tratamiento con la dosis estable de MFNS mantenida durante el periodo de tratamiento aleatorizado, o tratamiento modificado basado en el criterio médico.

Los siguientes tratamientos simultáneos no están permitidos durante el periodo de selección y el periodo de tratamiento aleatorizado: uso de medicación intranasal que interfiera con los síntomas de enfermedades (antihistamínicos, atropina nasal, bromuro de ipratropio, cromolina nasal), excepto solución salina nasal; gotas de INCS; corticosteroide sistémico; descongestión (tópica o sistémica) excepto antes de endoscopia; uso a largo plazo de antibióticos sistémicos (durante 2 semanas o más); inhibidores de lipooxigenasa; cualquier tratamiento inmunosupresor que incluye, pero no se limita a, metotrexato, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, oro, penicilamina, sulfasalazina, hidroxicloroquina, azatioprina, ciclofosfamida; terapia anti-inmunoglobulina E (IgE) (omalizumab); y aspirina o AINE en pacientes con hipersensibilidad a la aspirina.

Están permitidos los siguientes tratamientos simultáneos: MFNS durante la selección y durante todo el estudio; solución salina normal nasal; están permitidos antes de la endoscopia anticongestivos tópicos (por ejemplo, clorhidrato de oximetazolina para reducir la hinchazón y ampliar la trayectoria para el endoscopio) así como un anestésico tópico, por ejemplo lidocaína; uso a corto plazo de antibióticos (<2 semanas); y, para pacientes con asma, SABA, LABA y metilxantinas (por ejemplo, teofilina y aminofilinas). Se permiten los siguientes corticosteroides inhalados para pacientes con una dosis estable de $\leq 1000 \mu\text{g}$ de fluticasona (o la dosis equivalente de otro CS inhalado; véase la Tabla 16) y solo para pacientes con una dosis estable ≥ 30 días antes de la visita 1: se permiten antagonistas/modificadores de leucotrieno durante el estudio, solo para pacientes que estaban con tratamiento continuo durante ≥ 30 días antes de la visita 1; antihistamínicos sistémicos; e inicio de inmunoterapia de alérgeno (se permite una inmunoterapia de alérgeno en curso durante ≥ 3 meses antes de la visita 1).

C. Eficacia del tratamiento

El criterio de valoración primario de este estudio es el cambio desde el nivel inicial en la semana 16 en la puntuación de pólipos nasales bilaterales endoscópicos.

Tabla 15.

Puntuación de pólipos	Tamaño del pólipo
0	Sin pólipos
1	Pólipos pequeños en el meato medio que no llegan por debajo del borde inferior del cornete medio
2	Pólipos que llegan por debajo del borde inferior del cornete medio
3	Pólipos grandes que llegan al borde inferior del cornete inferior o pólipos en medio del cornete medio
4	Pólipos grandes que causan la obstrucción completa de la fosa nasal inferior

Se realizará endoscopia nasal al final de las visitas programadas y precedida por la administración local de fármacos anestésicos en combinación con un anticongestivo. Se descargarán las secuencias de vídeo estándar o se enviarán a un lector centralizado. Se realizarán para todas las endoscopias evaluaciones y puntuaciones de los datos de obtención de imágenes centralizadas por un revisor médico independiente para los datos de obtención de imágenes. Para confirmar la elegibilidad en V2, se proporcionará al sitio solo la lectura centralizada de V1. Los resultados finales de la lectura centralizada se proporcionarán después del estudio.

Para el análisis del criterio de valoración primario, se usará la lectura centralizada de V2 para comparación con la lectura de EOT. Los sitios retirarán la información identificativa del sujeto del encabezado de los datos de obtención de imágenes antes de enviar los datos de obtención de imágenes al lector centralizado.

Los criterios de valoración secundarios del estudio incluirán el cambio desde el nivel inicial en la semana 16 en: síntomas informados por el paciente (incluyendo la prueba de resultados clínicos nasosinusales de 22 puntos (SNOT-22)); congestión/obstrucción nasal evaluada por el sujeto, rinorrea anterior (moqueo), rinorrea posterior (goteo postnasal) y pérdida del sentido del olfato, media mensual (diariamente matutino y vespertino en el diario electrónico); número de despertares nocturnos; gravedad de los síntomas de rinosinusitis evaluada por el paciente usando una escala analógica visual (VAS); cuestionario de control del asma de 5 puntos (ACQ-5) en el subgrupo de asma; flujo inspiratorio nasal máximo (NPIF); prueba de olor (UPSIT); NPS en pacientes con asma comórbida; evaluaciones de TAC; espirometría (global y en el subgrupo de asma); tiempo hasta la primera respuesta (mejora ≥ 1 punto) en NPS; tiempo: hasta la interrupción del tratamiento de estudio; e incidencia de interrupción del tratamiento debido a la necesidad de OCS o cirugía nasal.

Los criterios de valoración de calidad de vida (QoL) incluirán el cambio desde el nivel inicial en la semana 16 en: encuesta de salud de forma corta de 36 puntos (SF36); escala de calidad de vida europea (EQ-5D) y cuestionario de uso de recursos relacionados con pólipos nasales.

- Las medidas de eficacia específicas de enfermedad incluyen: tomografía computerizada (TAC). Se debe realizar TAC de los senos antes de V2 y en EOT. Para tanto las puntuaciones de Lund-Mackay como la medición volumétrica 3D del seno maxilar, se usarán las mismas adquisiciones (secuencias) para evaluaciones y puntuaciones de datos de obtención de imágenes centralizadas por un revisor médico independiente para los datos de obtención de imágenes. Se usará la lectura centralizada de V2 para comparación con EOT. Se pondrán proporcionar los resultados finales de la lectura centralizada después del estudio.
- Para la medición volumétrica tridimensional del seno maxilar, se usará la lectura centralizada antes de V2 para comparación con la lectura de EOT. Los sitios retirarán la información identificativa del sujeto del encabezado de los datos de obtención de imágenes antes de enviar los datos de obtención de imágenes al lector centralizado. Se calculará el cambio de % de la opacificación desde BL hasta EOT.
- En la selección (visita 1), se entregará a los pacientes un medidor del NPIF para registrar los NPIF matutino (AM) y vespertino (PM). Se instruirá a los pacientes para registrar las siguientes variables en el diario electrónico diariamente: el AM NPIF realizado en el plazo de 15 minutos después de levantarse (entre las 06:00 y las 10:00) antes de tomar MFNS y el PM NPIF realizado por la tarde (entre las 18:00 y las 22:00) antes de tomar MFNS.
- Se realizarán tres intentos de NPIF por el paciente; se registrarán los 3 valores por el paciente en el diario electrónico y se usará para la evaluación el valor mayor. El AM NPIF de nivel inicial será la medición matutina media registrada durante los 28 días antes de la primera dosis del producto en fase de investigación, y el PM NPIF de nivel inicial será la medición vespertina media registrada durante los 28 días antes de la primera dosis de producto en fase de investigación.
- Para evaluar los síntomas diarios específicos de enfermedad, el paciente usará un diario electrónico para: responder a las preguntas de síntomas de rinosinusitis matutinos y vespertinos individuales usando una escala de categorías de 0-3 (donde 0 = sin síntomas, 1 = síntomas leves, 2 = síntomas moderados y 3 = síntomas graves) y que incluye los síntomas de congestión y/u obstrucción, rinorrea anterior (moqueo), rinorrea posterior (goteo postnasal) y pérdida del sentido del olfato. También se registrará el número de despertares nocturnos.
- Se aplicarán las mismas evaluaciones de seguridad para todas los brazos. Se recogerán en cada visita los acontecimientos adversos, que incluyen acontecimientos adversos graves (SAEs) y acontecimientos adversos de especial interés (AESI).
- Se recogerán muestras de sangre antes de la dosis para la determinación de mAb1 funcional sérico y anticuerpos anti-mAb1 como se designa en la Tabla 14.
- Muestreo opcional para análisis exploratorio de ADN y ARN, que requiere un consentimiento informado separado de farmacogenética.
- Farmacocinética. Se ensayarán mAb1 funcional y anticuerpos anti-mAb1 en suero por ELISA. Se proporcionarán las concentraciones de mAb1 funcional antes de la dosis en suero en la visita 2 (día 1), las concentraciones mínimas de mAb1 en la semana 2, semana 4, semana 8, semana 12, semana 16 y el mAb1 sérico de seguimiento en la semana 20, semana 24, semana 28 y semana 32. También se proporcionará el estado de anticuerpo anti-mAb1 (negativo o valor de título) en la visita 2 (día 1), semana 2, semana 4, semana 8, semana 12, semana 16 y semana 32. Los pacientes con títulos de ADA ≥ 1000 en la visita de final del estudio se programarán para volver aproximadamente 6 meses después para una evaluación adicional del título de ADA. Se considerará un seguimiento adicional basándose en la evaluación global de títulos de anticuerpo y presentación clínica.
- Farmacodinámica. Puesto que la secreción de ciertas proteínas depende, al menos en parte, de las citocinas Th2 y está asociada a la inflamación crónica de las mucosas de las vías respiratorias, que incluyen el tejido del seno, se ensayará la expresión de ciertos biomarcadores para monitorizar el efecto terapéutico de mAb1. Se evaluarán también estos biomarcadores para su valor en la predicción de la toxicidad y/o en la documentación de la evolución temporal de la respuesta a fármaco. Los valores que se van a usar como niveles iniciales serán los recogidos en el día 1 (evaluaciones antes de la dosis).
- Se obtendrán secreciones nasales insertando hisopos nasales bilateralmente en la fosa nasal durante cinco minutos. Se conservarán las secreciones nasales para un posible análisis de biomarcadores adicionales relacionados con la poliposis nasal y respuestas al tratamiento de mAb1.
- En un sitio(s) clínico(s) seleccionado(s), y con consentimiento informado específico, se obtendrá opcionalmente por biopsia tejido de pólipo nasal. Se obtendrá una biopsia de nivel inicial en V2 del estudio. Después de la aleatorización, se obtendrá otra biopsia de tejido de pólipo nasal en la visita de final de tratamiento (semana 16).
- Se evaluará el tejido de pólipo nasal biopsiado para diversos biomarcadores de inflamación y proceso o respuesta de enfermedad. Por ejemplo, se extraerá ARN y se usará para la obtención de perfiles de expresión (por ejemplo, micromatrices, secuenciación de transcriptoma o RT-PCR cuantitativa).

Se pueden usar muestras de ADN y ARN para determinar una posible relación entre los genes y la respuesta al tratamiento con mAb1 y los posibles efectos secundarios a mAb1.

5 Análisis de la proporción de pacientes con acontecimientos binarios. Se evaluará la proporción de pacientes con acontecimientos binarios para: mejora de ≥ 1 punto (reducción) en NPS en la semana 16 (leído centralizadamente); una mejora de 10 % o más en la opacificación de TAC desde el nivel inicial en la semana 16; abandono debido a CS oral o cirugía; o se analizará el incremento de INCS después de 8 semanas usando un modelo logístico con las respuestas anteriores, respectivamente, como variable de respuesta y el grupo de tratamiento, países/regiones combinados y el (los) factor(es) de estratificación antes del estudio como covariables.

10 Análisis de variables de tiempo hasta el acontecimiento. Se analizará el tiempo hasta el acontecimiento (por ejemplo, la primera respuesta con una mejora ≥ 1 punto (reducción) en NPS, interrupción del tratamiento de estudio, etc.) usando un modelo de regresión de Cox con el tiempo hasta el acontecimiento como variable dependiente y tratamiento, países/regiones combinados y comorbilidad de asma antes del estudio como covariables. Se usará el método de Kaplan-Meier para derivar la proporción de pacientes con un acontecimiento en la semana 4, 8, 12 y 16 específico de cada grupo de tratamiento. Para análisis durante el período de tratamiento, si un paciente no tiene acontecimiento antes de la interrupción/terminación del tratamiento, entonces se considerará al paciente libre de acontecimientos hasta el final del período de tratamiento (fecha de la última dosis + 7 días).

15 Análisis del cambio desde el nivel inicial para variables continuas. Se analizará el cambio desde el nivel inicial en la semana 16 en: NPS para pacientes con asma comórbida; puntuación de Lund-Mackay; prueba de resultados nasosinusales de 22 puntos (SNOT-22); puntuación de congestión y/u obstrucción evaluada por el sujeto; flujo inspiratorio nasal máximo (NPIF); ACQ-5 en pacientes con asma comórbida; medidas de QoL (SF36, EQ-5D) y VAS usando MMRM al igual que los criterios de valoración primarios. Se proporcionarán estadísticas descriptivas, que incluyen el número de pacientes, media, error estándar y medias de LS. Además, se proporcionarán diferencias en las medias de LS, el IC del 95 % correspondiente y el valor de p para comparaciones de cada dosis frente a placebo.

20 Análisis de la eficacia de biomarcadores de nivel inicial de subconjuntos definidos de características. Para examinar los biomarcadores de nivel inicial para su posible valor para predecir la respuesta al tratamiento, también se realizarán análisis de los cambios de NPS para los siguientes subconjuntos y la población ITT completa por cada grupo de dosis y grupo de dosis combinado seleccionado.

25 Análisis de subgrupo. Para evaluar la consistencia de los efectos del tratamiento por los niveles de subgrupo y para examinar los biomarcadores de nivel inicial para su posible valor potencial para predecir la respuesta al tratamiento, se realizarán análisis de subgrupo exploratorios para el cambio desde el nivel inicial en NPS con respecto a grupo de edad, género, región, raza, nivel de dosis de INCS, NPS de nivel inicial, puntuación de TAC de nivel inicial, comorbilidad de asma y biomarcadores seleccionados antes del estudio.

30 Se presentarán listas de resultados de anticuerpos anti-mAb1 (negativos o valor del título) por paciente, momento de tiempo y grupos de tratamiento. Los niveles de título de ADA se clasificarán en categorías: bajo, moderado y alto. Bajos niveles de ADA se definen como títulos por debajo de 1000; niveles moderados de ADA se definen como títulos entre 1.000 y 10.000; niveles altos de títulos de ADA se definen como títulos >10.000 .

35 Se describirán por categorías los resultados del ensayo de anticuerpos anti-mAb1. Se proporcionará el siguiente resumen para: pacientes con cualquier respuesta de ensayo positiva de ADA durante el período de TEAE; pacientes con respuesta de ensayo positiva de ADA inducida por el tratamiento durante el período de TEAE; pacientes con respuesta de ensayo positiva de ADA inducida por el tratamiento durante el período de TEAE se describirán adicionalmente como pacientes con respuesta positiva transitoria y pacientes con respuesta positiva persistente. Los pacientes con cualquier respuesta de ensayo positiva de ADA durante el período de TEAE se definen como aquellos que tienen al menos una muestra positiva en el ensayo de ADA.

40 La respuesta de ensayo positiva de ADA inducida por el tratamiento se define como: pacientes sin respuesta de ensayo positiva en el nivel inicial pero con una respuesta de ensayo positiva durante el período de TEAE o pacientes con una respuesta de ensayo positiva de ADA en el nivel inicial y que también tienen un incremento de al menos 4 veces en el título durante el período de TEAE.

45 Una respuesta positiva persistente es una respuesta de ensayo positiva de ADA inducida por el tratamiento en la que al menos 2 muestras consecutivas después del nivel inicial de un paciente son positivas en el ensayo de ADA o la última muestra recogida después del nivel inicial es positiva en el ensayo de ADA. Una respuesta positiva transitoria se define como cualquier respuesta de ensayo positiva de ADA inducida por el tratamiento que no se considera persistente.

50

Tabla 16. Productos de combinación de glucocorticoide inhalado/agonista beta2 de acción prolongada admisibles y forma farmacéutica, potencia y programa de dosificación aceptables

Nombre genérico	Nombre de marca	Producto aceptable	Forma farmacéutica, potencia y programa de dosificación aceptables
Propionato de fluticasona y salmeterol	Advair® / Seretide®	DPI (250/50 o 500/50)	DPI: 1 descarga dos veces al día (500/50) DPI: 1 descarga dos veces al día (250/50)
		MDI (115/21 o 230/21)	MDI: 2 descargas dos veces al día (115/21) MDI: 2 descargas dos veces al día (230/21)
Budesonida y formoterol	Symbicort®	DPI (200/6 o 400/12)	DPI: 1 descarga dos veces al día (400/12) DPI: 2 descargas dos veces al día (200/6)
		MDI (160/4,5)	MDI: 2 descargas dos veces al día (160/4,5)
Furoato de mometasona y formoterol	Dulera®	MDI (100/5 o 200/5)	MDI: 2 descargas dos veces al día (200/5) MDI: 2 descargas dos veces al día (100/5)

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> GENZYME CORPORATION

5

<120> MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE POLIPOSIS NASAL ADMINISTRANDO UN ANTAGONISTA DE IL-4R

<130> 558276: SA9-162PC

10

<140>

<141>

<150> EP 14305670.3

15

<151> 07-05-2014

<150> 61/837.912

<151> 21-06-2013

20

<160> 8

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

25

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 747 630 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido HCVR sintético"

5

<400> 1

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> 2

<211> 112

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido LCVR sintético"

15

<400> 2

ES 2 747 630 T3

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> 3

<211> 8

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido HCDR1 sintético"

10

<400> 3

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

<210> 4

<211> 8

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido HCDR2 sintético"

<400> 4

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

ES 2 747 630 T3

<210> 5

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido HCDR3 sintético"

10

<400> 5

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

Asp Val

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido LCDR1 sintético"

20

<400> 6

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

<210> 7

<211> 3

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido LCDR2 sintético"

<400> 7

Leu Gly Ser
1

ES 2 747 630 T3

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido LCDR3 sintético"

10

<400> 8

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a un receptor de interleucina-4 (IL-4R) para su uso en un método de tratamiento de poliposis nasal en un sujeto en necesidad del mismo, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende tres HCDRs (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres LCDRs (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, y LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y en donde la poliposis nasal es opcionalmente poliposis nasal bilateral.
2. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde el sujeto tiene uno o más de sinusitis, rinitis, asma, hipersensibilidad a la aspirina, hipersensibilidad a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), se ha sometido a cirugía para pólipos nasales, o tiene rinosinusitis crónica.
3. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra a una dosis de 0,1 mg a 600 mg, 100 mg a 400 mg, o 300 mg.
4. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2.
5. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde se cumplen una o más de las siguientes condiciones:
- (a) la composición farmacéutica se administra al sujeto por vía sistémica;
 - (b) la composición farmacéutica se administra al sujeto por vía local;
 - (c) la composición farmacéutica se administra al sujeto por vía subcutánea, por vía intravenosa, o por vía intranasal; y
 - (d) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra al sujeto por vía subcutánea a una dosis de 300 mg.
6. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde un segundo agente terapéutico satisface uno o más de los siguientes criterios:
- (a) el segundo agente terapéutico se administra al sujeto antes, después de o simultáneamente con la composición farmacéutica;
 - (b) el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de IgE, un agente antibiótico y un agente antifúngico;
 - (c) el segundo agente terapéutico comprende un corticosteroide intranasal, opcionalmente en donde el corticosteroide intranasal es spray nasal de furoato de mometasona (MFNS);
 - (d) el segundo agente terapéutico comprende un corticosteroide inhalado, opcionalmente en donde el corticosteroide inhalado es fluticasona o budesonida; y
 - (e) el segundo agente terapéutico comprende un agonista beta2 de acción prolongada, opcionalmente en donde el agonista beta2 de acción prolongada es salmeterol o formoterol.
7. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo va seguida por una mejora en uno o más parámetros asociados a la poliposis nasal seleccionados del grupo que consiste en:
- a) puntuación de la prueba de resultados nasosinusales de 22 puntos (SNOT-22);
 - b) puntuación de síntomas nasales;
 - c) número de despertares nocturnos;
 - d) puntuación analógica visual (VAS) para la gravedad de los síntomas de rinosinusitis;
 - e) puntuación del cuestionario de control del asma de cinco puntos (ACQ5);
 - f) flujo inspiratorio nasal máximo (NPIF);

- g) prueba de identificación de olor de la Universidad de Pensilvania (UPSIT);
- h) puntuación de Lund-McKay; y
- i) medición volumétrica tridimensional del seno maxilar.
- 5 8. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo va seguida por una disminución en la puntuación de pólipos nasales en el paciente.
9. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde el sujeto se administra secuencialmente con una única dosis inicial de dicha composición farmacéutica seguida por una o más dosis secundarias del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.
- 10 10. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2.
11. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde la estrategia de dosificación satisface uno de los siguientes criterios:
- 15 (a) cada dosis secundaria se administra 1 a 15 semanas después de la dosis inmediatamente precedente; o
- (b) al menos 3 dosis secundarias del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto, en donde cada dosis secundaria se administra 1 semana, 2 semanas o 4 semanas después de la dosis inmediatamente precedente.
- 20 12. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde la estrategia de dosificación satisface uno de los siguientes criterios:
- (a) la dosis inicial y la una o más dosis secundarias comprenden cada una 50 mg a 600 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo;
- (b) la dosis inicial y la una o más dosis secundarias comprenden cada una 100 mg a 400 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo;
- 25 (c) la dosis inicial y la una o más dosis secundarias comprenden cada una 300 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo; o
- (d) la dosis inicial y la una o más dosis secundarias comprenden cada una una cantidad igual del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.
- 30 13. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde la estrategia de dosificación satisface uno de los siguientes criterios:
- (a) 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; o
- 35 (b) 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 donde la primera cantidad del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es 1,5x, 2x, 2,5x, 3x, 3,5x o 5x la segunda cantidad del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.
- 40 14. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde el sujeto tiene uno o más de poliposis nasal bilateral, sinusitis, rinosinusitis crónica, rinitis, asma, hipersensibilidad a la aspirina, hipersensibilidad a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o se ha sometido a cirugía para pólipos nasales.
15. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde la dosis inicial y las dosis secundarias satisfacen uno o más de los siguientes criterios:
- 45 (a) la dosis inicial y las dosis secundarias se administran por las mismas vías de administración o vías de administración diferentes;
- (b) la dosis inicial y las dosis secundarias se administran por vía subcutánea, por vía intravenosa, o por vía intranasal.

16. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde la administración de la dosis inicial y la una o más dosis secundarias va seguida por una mejora en uno o más parámetros asociados a la poliposis nasal seleccionados del grupo que consiste en:

- a) puntuación de la prueba de resultados nasosinusales de 22 puntos (SNOT-22);
- 5 b) puntuación de síntomas nasales;
- c) número de despertares nocturnos;
- d) puntuación analógica visual (VAS) para la gravedad de los síntomas de rinosinusitis;
- e) puntuación del cuestionario de control del asma de cinco puntos (ACQ5);
- f) flujo inspiratorio nasal máximo (NPIF);
- 10 g) prueba de identificación de olor de la Universidad de Pensilvania (UPSIT);
- h) puntuación de Lund-McKay; y
- i) medición volumétrica tridimensional del seno maxilar.
- j) congestión/obstrucción nasal evaluada por el sujeto.

17. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde la estrategia de dosificación satisface uno o más de los siguientes criterios:

- (a) la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo va seguida por una disminución en la puntuación de pólipos nasales en el paciente;
- (b) se administra un segundo agente terapéutico al sujeto antes, después o simultáneamente con la dosis inicial o la una o más dosis secundarias;
- 20 (c) se administra un segundo agente terapéutico al sujeto antes, después o simultáneamente con la dosis inicial o la una o más dosis secundarias, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de IgE, un agente antibiótico y un agente antifúngico;
- (d) se administra un segundo agente terapéutico al sujeto antes, después o simultáneamente con la dosis inicial o la una o más dosis secundarias, en donde el segundo agente terapéutico comprende un corticosteroide intranasal, opcionalmente en donde el corticosteroide intranasal es spray nasal de furoato de mometasona (MFNS);
- 25 (e) se administra un segundo agente terapéutico al sujeto antes, después o simultáneamente con la dosis inicial o la una o más dosis secundarias, en donde el segundo agente terapéutico comprende un corticosteroide inhalado, opcionalmente en donde el corticosteroide inhalado es fluticasona o budesonida; y
- 30 (f) se administra un segundo agente terapéutico al sujeto antes, después o simultáneamente con la dosis inicial o la una o más dosis secundarias, en donde el segundo agente terapéutico comprende además un agonista beta2 de acción prolongada, opcionalmente en donde el agonista beta2 de acción prolongada es salmeterol o formoterol.

18. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho uso comprende seleccionar un paciente basado en uno o más de los siguientes patrones:

- i) una puntuación mínima de pólipo nasal bilateral de 5;
- ii) al menos dos o más de los síntomas crónicos de la sinusitis se seleccionan del grupo que consiste en: bloqueo/obstrucción/congestión nasal, goteo nasal anterior o posterior, dolor o presión facial, y reducción o pérdida del olfato;
- 40 iii) un nivel elevado de uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en quimiocina tímica regulada por activación (TARC), eotaxina-3, periostina, antígeno carcinoembrionario (CEA) e YKL-40; y
- iv) un nivel elevado de eosinófilos en sangre o eosinófilos en esputo; y

en donde el paciente seleccionado se administra con una o más dosis de dicha composición farmacéutica tal que se cumplan uno o más de los siguientes criterios:

- 45 i) se reduce la puntuación del paciente de pólipo nasal;

ii) mejoran los dos o más síntomas de sinusitis crónica;

iii) el nivel de uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en quimiocina tímica regulada por activación (TARC), eotaxina-3, periostina, antígeno carcinoembrionario (CEA) e YKL-40; y

5 iv) se reduce el nivel de eosinófilos en sangre o eosinófilos en esputo cuando se compara con el nivel previo a la administración.

19. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, 9 o 18, en donde el anticuerpo comprende dupilumab o un fragmento de unión al antígeno del mismo.

10 20. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, 9 o 18, que comprende además un segundo agente terapéutico, para su uso para tratar sinusitis crónica (CS) con poliposis nasal (NP) bilateral en el sujeto o el paciente.

21. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, 9 o 18, en donde el sujeto o el paciente no tiene menos de 18 años y no más de 65 años.

15 22. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde la poliposis nasal se controla inadecuadamente con corticosteroides intranasales (INCS), en donde dicho sujeto se administra secuencialmente con una única dosis inicial de dicha composición farmacéutica seguida por una o más dosis secundarias del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, y en donde se administran uno o más agentes terapéuticos adicionales al sujeto antes, después o simultáneamente con la composición farmacéutica.

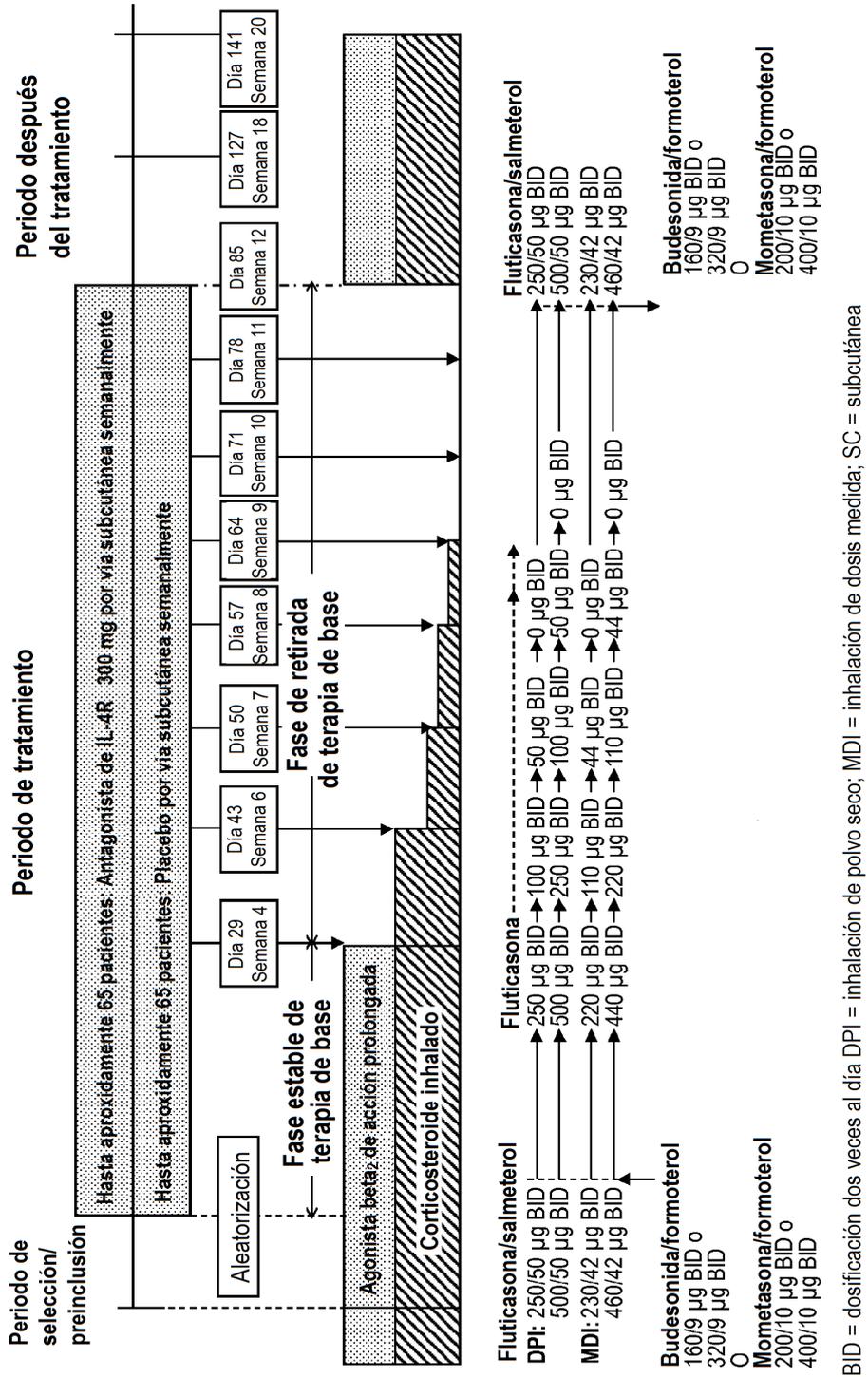


FIG. 1