

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 080**

51 Int. Cl.:

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2014 PCT/US2014/040695**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14197470**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2014 E 14733922 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3004166**

54 Título: **Métodos para potenciar la inmunoterapia específica de alérgeno mediante la administración de un inhibidor de IL-4R**

30 Prioridad:

04.06.2013 US 201361830919 P

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

16.06.2020

73 Titular/es:

**REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591 , US**

72 Inventor/es:

**STAHL, NEIL;
ORENGO, JAMIE, M.;
MURPHY, ANDREW, J.;
GANDHI, NAMITA y
GRAHAM, NEIL**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 767 080 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para potenciar la inmunoterapia específica de alérgeno mediante la administración de un inhibidor de IL-4R

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de inhibidores del receptor de interleucina-4 para mejorar la eficacia y/o seguridad de los regímenes de inmunoterapia específica de alérgeno.

10 **Antecedentes**

Las alergias y enfermedades alérgicas son afecciones médicas graves con consecuencias que varían desde respuestas sin peligro para la vida que se resuelven con el tiempo hasta efectos con peligro para la vida, tales como anafilaxia. Pueden producirse reacciones alérgicas por contacto o exposición a una diversidad de productos, tales como determinados artículos alimentarios, veneno de insectos, material procedente de plantas (p. ej., polen),
15 productos químicos, fármacos/medicamentos y caspa de animales. Las opciones de tratamiento actuales para alergias incluyen evitación, tratamiento de los síntomas farmacológicos y profilaxis usando inmunoterapias específicas de alérgenos (SIT). Desafortunadamente, estas estrategias de tratamiento actuales son con frecuencia inadecuadas, costosas, poco prácticas o implican un riesgo significativo. Por ejemplo, la evitación del alérgeno no siempre es posible
20 y puede influir negativamente en la calidad de vida del paciente y del cuidador. Los enfoques inmunoterapéuticos, por otro lado, implican la administración deliberada de alérgeno a individuos susceptibles y, por lo tanto, son inherentemente arriesgados con el potencial de reacciones alérgicas graves no deseadas o anafilaxia. En consecuencia, existe una necesidad insatisfecha en la técnica de nuevos enfoques terapéuticos que prevengan o traten respuestas alérgicas y mejoren la seguridad y/o eficacia de las estrategias de tratamiento inmunoterapéutico.

También se hace referencia a Grunewald *et al.* (1998) *Journal of Immunology*, 160 (8): 4004-4009, que se refiere a un mutante antagonista de IL-4 que previene la alergia de tipo I en el ratón: La inhibición del receptor de IL-4/IL-13 anula completamente la respuesta inmunitaria humoral al alérgeno y el desarrollo de síntomas alérgicos *in vivo*. Sampson *et al.* (2011) *Journal of allergy and clinical immunology*, 127, 5, 1309-1310e1, describe un estudio de SIT de fase II aleatorizado, con doble enmascaramiento, de grupos paralelos, controlado por placebo diseñado para probar la
30 eficacia de un anticuerpo anti-IgE (omalizumab) para reducir el riesgo de reacciones alérgicas inducidas por cacahuete.

Breve resumen de la invención

35 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para su uso en un método para potenciar la eficacia y/o seguridad de un régimen de inmunoterapia específica de alérgeno (SIT), comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición a un sujeto justo antes de o simultáneamente con el régimen de SIT, en donde el alérgeno es un alérgeno contenido dentro de un artículo alimentario, en donde el antagonista de IL-4R es un anticuerpo de IL-4R α o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde la HCVR del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y la LCVR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2.

45 Según determinadas realizaciones de este aspecto de la invención, la composición farmacéutica que comprende el antagonista de IL-4R se administra al sujeto justo antes del comienzo del régimen de SIT o durante el transcurso del régimen de SIT. Por ejemplo, la composición farmacéutica que comprende el antagonista de IL-4R puede administrarse durante la fase de dosificación ascendente del régimen de SIT y/o durante la fase de mantenimiento del régimen de SIT.

50 **[Eliminado]**

En diversas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende el antagonista de IL-4R se administra por vía oral, por vía subcutánea, por vía epicutánea o por vía intravenosa a un sujeto que lo necesite.

55 El antagonista de IL-4R empleado es un anticuerpo de IL-4R α o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde la HCVR del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y la LCVR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2. Según determinadas realizaciones, el anticuerpo de IL-4R α o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a la cadena IL-4R α y bloquea la señalización mediante IL-4, IL-13 o tanto IL-4 como IL-13. Uno de dichos anticuerpos IL-4R α que puede usarse en
60 el contexto de la presente invención es dupilumab.

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

65 **Breve descripción de las figuras**

La **figura 1, panel A** representa el ciclo temporal de un modelo de ratón con alergia al cacahuete en el que se administraron dos dosis de un anticuerpo anti-IL-4R α a los ratones. El **panel B** muestra el grado de anafilaxia en tres grupos de ratones experimentales, evaluado en cuanto a disminución de la temperatura central a lo largo del tiempo después de la exposición a extracto de cacahuete IV. Los ratones que no reciben anticuerpos se designan con círculos rellenos grises; los ratones que reciben anticuerpo anti-IL-4R α se designan con cuadrados rellenos grises; los ratones que reciben anticuerpo de control de isotipo se designan con cuadrados abiertos.

La **figura 2** muestra los niveles de IgE de los tres grupos de ratones a los que se hace referencia en la figura 1 después de la exposición a extracto de cacahuete.

La **figura 3 panel A** representa el ciclo temporal de un modelo de ratón con alergia al cacahuete en el que se administró una única dosis de un anticuerpo anti-IL-4R α a los ratones el día 13. El **panel B** muestra el grado de anafilaxia en tres grupos de ratones experimentales, evaluado en cuanto a disminución de la temperatura central a lo largo del tiempo después de la exposición a extracto de cacahuete IV. Los ratones que no reciben anticuerpos se designan con círculos rellenos grises; los ratones que reciben anticuerpo anti-IL-4R α se designan con cuadrados rellenos grises; los ratones que reciben anticuerpo de control de isotipo se designan con cuadrados abiertos.

La **figura 4 panel A** representa el ciclo temporal de un modelo de ratón con alergia al cacahuete en el que se administró una única dosis de un anticuerpo anti-IL-4R α a los ratones el día 27. El **panel B** muestra el grado de anafilaxia en tres grupos de ratones experimentales, evaluado en cuanto a disminución de la temperatura central a lo largo del tiempo después de la exposición a extracto de cacahuete IV. Los ratones que no reciben anticuerpos se designan con círculos rellenos grises; los ratones que reciben anticuerpo anti-IL-4R α se designan con cuadrados rellenos grises; los ratones que reciben anticuerpo de control de isotipo se designan con cuadrados abiertos.

La **figura 5** muestra los niveles totales de IgE en los tres grupos de tratamiento de las figuras 3 y 4 (sin tratamiento con mAb, tratamiento anti-IL-4R α y ratones tratados con control de isotipo) los días 12, 26 y 28 de los ciclos temporales experimentales respectivos. El **panel A** muestra los resultados de los experimentos en los que se administró una única dosis de anticuerpo el día 13; el **panel B** muestra los resultados de los experimentos en los que se administró una única dosis de anticuerpo el día 27.

La **figura 6** representa el ciclo temporal de un modelo de ratón de inmunoterapia específica de cacahuete que comprende una fase de sensibilización, una fase de acumulación de SIT y una exposición a extracto de cacahuete. Se administraron cinco inyecciones de anticuerpos a los ratones en los días indicados.

La **figura 7** muestra el alcance de la anafilaxia en tres grupos de ratones experimentales sometidos al régimen de inmunoterapia específica de cacahuete ilustrado en la figura 6, así como un grupo de control sin inmunoterapia. Los resultados se evalúan en cuanto a disminución de la temperatura central a lo largo del tiempo después de la exposición a extracto de cacahuete. Los ratones sometidos a exposición pero que no reciben inmunoterapia se designan con círculos abiertos y líneas discontinuas ("Sin IT"); los ratones que reciben inmunoterapia pero no anticuerpos se designan con cuadrados cerrados y líneas discontinuas ("IT"); los ratones que reciben inmunoterapia y anticuerpo de control de isotipo se designan con cuadrados abiertos y líneas discontinuas ("IT + control de isotipo"); los ratones que reciben inmunoterapia y anticuerpo anti-IL-4R α se designan con cuadrados cerrados y líneas continuas ("IT + anti-IL-4R α ").

Las **figuras 8, 9, 10 y 11** muestran los niveles totales de IgE (figura 8), los niveles de IgG1 específica de cacahuete (figura 9), los niveles de IgG2a específica de cacahuete (figura 10) y los niveles de hIgG (figura 11), en tres grupos de ratones experimentales sometidos al régimen de inmunoterapia específica de cacahuete ilustrado en la figura 6, así como un grupo de control sin inmunoterapia. Se muestran los diversos niveles de inmunoglobulina el día 77 y el día 96. Los ratones sometidos a exposición pero que no reciben inmunoterapia se designan con círculos cerrados ("Sin IT"); los ratones que reciben inmunoterapia pero no anticuerpo se designan con círculos abiertos ("IT"); los ratones que reciben inmunoterapia y anticuerpo de control de isotipo se designan con cuadrados cerrados ("IT + control de isotipo"); los ratones que reciben inmunoterapia y anticuerpo anti-IL-4R α se designan con cuadrados abiertos ("IT + anti-IL-4R α "). Cada símbolo representa el nivel medido en un ratón individual.

La **figura 12** representa el ciclo temporal de una variación del modelo de ratón de inmunoterapia específica de cacahuete de la figura 6, en el que se administraron menos dosis (8 frente a 12) de extracto de cacahuete durante la fase de acumulación como se indica. Se administraron cinco inyecciones de anticuerpos a los ratones en los días indicados.

La **figura 13** muestra el alcance de la anafilaxia en tres grupos de ratones experimentales sometidos al régimen de inmunoterapia específica de cacahuete ilustrado en la figura 12, así como un grupo de control sin inmunoterapia. Los resultados se evalúan en cuanto a disminución de la temperatura central a lo largo del tiempo después de la exposición a extracto de cacahuete. Los grupos de tratamiento son iguales que en la figura 6.

Descripción detallada

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

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se usa en

referencia a un valor numérico indicado particular, significa que el valor puede variar del valor indicado en no más de 1 %. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "aproximadamente 100" incluye 99 y 101 y todos los valores intermedios (p. ej., 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.).

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

Métodos de tratamiento, prevención o reducción de la gravedad de reacciones alérgicas

- 10 Se divulgan métodos para tratar, prevenir o reducir la gravedad de una reacción alérgica en un sujeto. Los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) a un sujeto que lo necesite. Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratando", o similares, significan aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas de manera temporal o permanente o prevenir o retardar la aparición de síntomas de una reacción alérgica. Como se usa en el presente documento, la expresión "un sujeto que lo necesite" significa cualquier animal humano o no humano que: (a) es propenso a reacciones o respuestas alérgicas cuando se expone a uno o más alérgenos; (b) ha presentado previamente una respuesta o reacción alérgica a uno o más alérgenos; (c) tiene antecedentes conocidos de alergias; y/o (d) presenta un signo o síntoma de una respuesta alérgica o anafilaxia.

- 20 También se desvelan métodos para reducir los niveles totales de IgE en suero en un sujeto que se ha expuesto a un alérgeno. Los métodos comprenden administrar una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) al sujeto en una cantidad suficiente para reducir o anular la producción de IgE o para reducir o eliminar los niveles de IgE en suero. Como se usa en el presente documento, una reducción del nivel de IgE en suero significa que la cantidad de IgE medida en el suero de un sujeto que se ha expuesto a un alérgeno y que se ha tratado con un antagonista de IL-4R, es al menos 5 %, 10 %, 20 %, 50 %, 80 % o 90 % menor que el nivel de IgE en suero medido en el mismo sujeto o un sujeto equivalente que no se ha tratado con el antagonista de IL-4. En determinados casos, una reducción del nivel de IgE en suero significa que no se detectan cantidades insignificantes de IgE específica de alérgeno en el suero de un sujeto.

- 30 Como se usa en el presente documento, las expresiones "respuesta alérgica", "reacción alérgica", "síntoma alérgico", y similares, incluyen uno o más signos o síntomas seleccionados del grupo que consiste en urticaria (p. ej., ronchas), angioedema, rinitis, asma, vómitos, estornudos, rinorrea, inflamación sinusal, ojos llorosos, respiración sibilante, broncoespasmo, flujo espiratorio máximo reducido (PEF), malestar gastrointestinal, enrojecimiento, labios hinchados, lengua hinchada, tensión arterial reducida, anafilaxia y disfunción/insuficiencia orgánica. Una "respuesta alérgica", "reacción alérgica", "síntoma alérgico", etc., también incluyen respuestas inmunológicas y reacciones tales como, p. ej., aumento de la producción de IgE y/o aumento de la producción de inmunoglobulinas específicas de alérgenos.

- 40 El término "alérgeno", como se usa en el presente documento, incluye cualquier sustancia, producto químico, partícula o composición que es capaz de estimular una respuesta alérgica en un individuo susceptible. En la presente invención, el alérgeno es un alérgeno contenido en un artículo alimentario tal como, p. ej., productos lácteos (p. ej., leche de vaca), huevo, apio, sésamo, trigo, soja, pescado, marisco, azúcares (p. ej., azúcares presentes en la carne tales como alfa-galactosa), cacahuetes, otras legumbres (p. ej., judías, guisantes, soja, etc.) y frutos secos arbóreos.

- 45 Los métodos comprenden administrar una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R a un sujeto antes, después y/o durante la exposición a alérgenos. Por ejemplo, los métodos desvelados comprenden administrar una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R a un sujeto de menos de 12 horas, menos de 10 horas, menos de 8 horas, menos de 6 horas, menos de 4 horas, menos de 2 horas, menos de 1 hora o menos de 30 minutos antes de la exposición a alérgenos. En determinados casos, la composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R se administra a un sujeto de varios días a semanas antes de la exposición al alérgeno (p. ej., de aproximadamente 1 día a aproximadamente 2 semanas antes de la exposición al alérgeno). También se desvelan métodos que comprenden administrar una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R a un sujeto de menos de 12 horas, menos de 10 horas, menos de 8 horas, menos de 6 horas, menos de 4 horas, menos de 2 horas, menos de 1 hora o menos de 30 minutos después de la exposición a alérgenos. Como se usa en el presente documento, la expresión "exposición a alérgenos" significa cualquier incidente, episodio o acontecimiento durante el que un sujeto ingiere, inhala, toca o está de otro modo en contacto directo o indirecto con un alérgeno.

- 60 También se desvelan métodos que comprenden administrar una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R a un sujeto después de la manifestación de uno o más síntomas alérgicos en el sujeto. Por ejemplo, también se desvelan métodos que comprenden administrar una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R a un sujeto inmediatamente después, 30 minutos después, 1 hora después, 2 horas después, 4 horas después, 6 horas después, 8 horas después, 10 horas después o 12 horas después de la manifestación inicial de uno o más síntomas alérgicos en el sujeto.

- 65 También se desvelan métodos para tratar, prevenir o reducir la gravedad de una reacción alérgica, en donde la reacción alérgica se desencadena por cualquiera de los alérgenos o clases de alérgenos anteriormente mencionados.

Por ejemplo, también se desvelan métodos para tratar, prevenir o reducir la gravedad de una reacción alérgica desencadenada por el consumo o la exposición a un artículo alimentario (p. ej., leche, huevo, trigo, soja, pescado, marisco, cacahuete o fruto seco arbóreo). También se desvelan métodos para tratar, prevenir o reducir la gravedad de una reacción alérgica desencadenada por un alérgeno no alimentario (p. ej., veneno de insectos, polvo, mohos, caspa animal, polen, látex, medicación, ambrosía, hierba o abedul).

También se desvelan métodos para tratar, prevenir o reducir la gravedad de una reacción alérgica que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R a un sujeto que lo necesite, en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto en múltiples dosis, p. ej., como parte de un régimen de dosificación terapéutica específico. Por ejemplo, el régimen de dosificación terapéutica puede comprender administrar múltiples dosis de la composición farmacéutica al sujeto con una frecuencia de aproximadamente una vez al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses o con menos frecuencia.

Los métodos, según determinados casos, comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R en combinación con un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico puede ser un agente seleccionado del grupo que consiste en, p. ej., esteroides, antihistamínicos, descongestionantes y agentes anti-IgE. Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación con" significa que la composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R se administra al sujeto al mismo tiempo que, justo antes o justo después de la administración del segundo agente terapéutico. En determinados casos, el segundo agente terapéutico se administra como una formulación conjunta con el antagonista de IL-4R. También se desvela un método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R a un sujeto que está en un régimen terapéutico antialérgico de fondo. El régimen terapéutico antialérgico de fondo puede comprender un ciclo de administración de, p. ej., esteroides, antihistamínicos, descongestionantes, agentes anti-IgE, etc. El antagonista de IL-4R puede añadirse sobre el régimen terapéutico antialérgico de fondo. En algunos casos, el antagonista de IL-4R se añade como parte de un esquema de "reducción gradual de fondo", en donde la terapia antialérgica de fondo se retira gradualmente del sujeto a lo largo del tiempo (p. ej., de manera gradual) mientras el antagonista de IL-4R se administra al sujeto a una dosis constante, a una dosis creciente o a una dosis decreciente, a lo largo del tiempo.

Métodos para potenciar la eficacia y/o seguridad de la inmunoterapia específica de alérgeno (SIT)

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para su uso en un método para potenciar la eficacia y/o seguridad de un régimen de inmunoterapia específica de alérgeno (SIT), comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición a un sujeto justo antes de o simultáneamente con el régimen de SIT, en donde el alérgeno es un alérgeno contenido dentro de un artículo alimentario, en donde el antagonista de IL-4R es un anticuerpo de IL-4R α o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el HCVR del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y la LCVR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2. Por lo tanto, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el antagonista de IL-4R a un sujeto justo antes o simultáneamente con un régimen de SIT.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "inmunoterapia específica de alérgeno", "inmunoterapia específica", "SIT", "régimen de SIT", y similares, se refieren a la administración repetida de un alérgeno a un sujeto a lo largo del tiempo como un medio para tratar o prevenir alergias y reacciones alérgicas o para reducir o eliminar respuestas alérgicas. En un régimen de SIT normal, inicialmente se administran cantidades pequeñas de alérgenos a un sujeto alérgico, seguido de la administración de mayores cantidades de alérgenos. En determinados casos, el régimen de SIT comprende al menos dos fases consecutivas: (1) una fase de dosificación ascendente y (2) una fase de mantenimiento. En la fase de dosificación ascendente, se administran dosis crecientes de alérgeno hasta que se alcanza una dosis eficaz y segura. La dosis que se establece al final de la fase de dosificación ascendente se administra después al sujeto durante el transcurso de la fase de mantenimiento. La duración de la fase de dosificación ascendente puede ser de varias semanas o varios meses. En determinadas realizaciones, sin embargo, la fase de dosificación ascendente es de duración sustancialmente más corta (p. ej., menos de una semana, menos de 6 días, menos de 5 días, menos de 4 días, menos de 3 días o menos de 2 días). Los regímenes de SIT que comprenden una fase de dosificación ascendente de menos de 5 días se denominan en ocasiones inmunoterapia "rápida" o "SIT rápida". La fase de mantenimiento de un régimen de SIT puede durar varias semanas, varios meses, varios años o de manera indefinida.

En la presente invención, el alérgeno es un alérgeno contenido en un artículo alimentario, por ejemplo, el régimen de SIT puede comprender la administración de un alérgeno alimentario seleccionado del grupo que consiste en producto lácteo, huevo, trigo, soja, pescado, marisco, cacahuete y fruto seco arbóreo.

El antagonista de IL-4R puede administrarse al sujeto durante el transcurso completo del régimen de SIT o solo durante

una parte del régimen de SIT. Por ejemplo, los métodos incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el antagonista de IL-4R a un sujeto con una frecuencia de aproximadamente una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada seis meses o con menos frecuencia, antes o durante la fase de dosificación ascendente. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R se administra al sujeto con una frecuencia de aproximadamente una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada seis meses o con menos frecuencia, durante o después de la fase de mantenimiento.

Según la presente invención, la eficacia y/o seguridad de un régimen de SIT se "potencia" si se observan o logran uno o más de los siguientes resultados o fenómenos en un sujeto: (1) la duración de la fase de dosificación ascendente se disminuye sin poner en riesgo la eficacia o la seguridad; (2) la duración de la fase de mantenimiento se disminuye sin poner en riesgo la eficacia o la seguridad; (3) el número de dosis de alérgeno administradas durante la fase de dosificación ascendente o de mantenimiento se reduce sin poner en riesgo la eficacia o la seguridad; (4) la frecuencia de administración de alérgenos durante la fase de dosificación ascendente o mantenimiento se reduce sin poner en riesgo la eficacia o la seguridad; (5) la dosis de alérgeno administrada durante la fase de dosificación ascendente o de mantenimiento se aumenta sin poner en riesgo la eficacia o la seguridad; (6) la frecuencia de respuestas alérgicas o efectos secundarios adversos desencadenados por el régimen de SIT se reduce o elimina; (7) el uso o la necesidad de medicamentos convencionales para la alergia (p. ej., esteroides, antihistamínicos, descongestivos, agentes anti-IgE, etc.) se reduce o elimina durante las fases de dosificación ascendente y/o mantenimiento; (8) se reduce el nivel de expresión de IgE inducida por alérgenos; y/o (9) se reduce o elimina la frecuencia de reacciones anafilácticas. La eficacia de un régimen de SIT también se considera "potenciada", según la presente invención, si un sujeto experimenta menos reacciones alérgicas y/o reacciones alérgicas menos graves después de terapia de SIT en combinación con el bloqueo de IL-4R que con terapia de SIT sola.

También se desvelan métodos para retirar gradualmente a un sujeto de un régimen de SIT. Los métodos comprenden administrar al sujeto una o más dosis de una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-4R y reducir gradualmente la frecuencia y/o cantidad de alérgeno administrado al sujeto durante el transcurso del régimen de SIT. En determinados casos, la cantidad de antagonista de IL-4R aumenta mientras que la cantidad de alérgeno administrado como parte del régimen de SIT disminuye. Preferentemente, la administración del antagonista de IL-4R permitirá que se detenga el régimen de SIT proporcionando al mismo tiempo aún una protección adecuada contra reacciones alérgicas no deseadas.

Antagonistas del receptor de interleucina-4

El antagonista de IL-4R empleado en la invención es un anticuerpo de IL-4R α o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde la HCVR del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y la LCVR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2. El "antagonista de IL-4R" (también denominado en el presente documento "antagonista de IL-4R α ", "bloqueador de IL-4R", "bloqueador de IL-4R α ", etc.) inhibe o atenúa la función de señalización biológica normal de un receptor de IL-4 de tipo 1 y/o tipo 2. La IL-4R α humana tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11. Un receptor de IL-4 de tipo 1 es un receptor dimérico que comprende una cadena IL-4R α y una cadena γ c. Un receptor de IL-4 de tipo 2 es un receptor dimérico que comprende una cadena IL-4R α y una cadena IL-13R α 1. Los receptores de IL-4 de tipo 1 interactúan con y son estimulados por IL-4, mientras que los receptores de IL-4 de tipo 2 interactúan con y son estimulados tanto por IL-4 como por IL-13. Por tanto, los antagonistas de IL-4R que pueden usarse en los métodos de la presente invención pueden actuar bloqueando la señalización mediada por IL-4, señalización mediada por IL-13 o señalización mediada tanto por IL-4 como por IL-13. Los antagonistas de IL-4R de la presente invención pueden por tanto evitar la interacción de IL-4 y/o IL-13 con un receptor de tipo 1 o tipo 2.

[Eliminado.]

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

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, incluye moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como multímeros de las mismas (p. ej., IgM). En un anticuerpo normal, cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (abreviada en el presente documento como HCVR o V_H) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios, C_H1, C_H2 y C_H3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada en el presente documento como LCVR o V_L) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio (C_L1). Las regiones V_H y V_L pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco conservadas (FR). Cada V_H y V_L está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En diferentes realizaciones de la invención, las FR del anticuerpo anti-IL-4R (o parte de unión a antígeno del mismo) pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana o pueden modificarse de manera natural o artificial.

Una secuencia consenso de aminoácidos se puede definir basándose en un análisis paralelo de dos o más CDR. El antagonista de IL-4R empleado en la invención es un anticuerpo de IL-4R α o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde la HCVR del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y la LCVR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2.

5 El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, también incluye fragmentos de unión a antígeno de moléculas de anticuerpo completas. Las expresiones "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo y similares, como se usan en el presente documento, incluyen cualquier polipéptido o glucoproteína de origen natural, obtenible enzimáticamente, sintético o modificado por ingeniería genética que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo pueden obtenerse, p. ej., 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 codifica dominios variables, y opcionalmente constantes, de anticuerpo. Dicho ADN se conoce y/o se puede adquirir fácilmente de, p. ej., fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (incluyendo, p. ej., fagotecas de anticuerpos), o puede sintetizarse. El ADN puede secuenciarse y manipularse químicamente o usando técnicas de biología molecular, por ejemplo, para disponer uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear restos de cisteína, modificar, añadir o suprimir aminoácidos, etc.

20 Los ejemplos no limitantes de fragmentos de unión a antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')₂; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv de cadena sencilla (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimo que consisten en los restos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (p. ej., una región determinante de complementariedad (CDR) aislada, tal como un péptido CDR3) o un péptido FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas modificadas por ingeniería genética, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de un solo dominio, anticuerpos de dominio suprimido, anticuerpos quiméricos, anticuerpos con CDR injertadas, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (p. ej., nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), agentes inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIP) y dominios IgNAR variables de tiburón, también están abarcadas dentro de la expresión "fragmento de unión a antígeno", como se usa en el presente documento.

30 En fragmentos de unión a antígeno que tienen un dominio V_H asociado con un dominio V_L, los dominios V_H y V_L pueden situarse uno con respecto al otro en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimerica y contener dímeros V_H-V_H, V_H-V_L o V_L-V_L. Como alternativa, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V_H o V_L monomérico.

35 En determinadas realizaciones, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente con al menos un dominio constante. Las configuraciones ilustrativas, no limitantes, de dominios variables y constantes que se pueden encontrar dentro de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención incluyen: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; y (xiv) V_L-C_L. En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluyendo cualquiera de las configuraciones ilustrativas enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar unidos directamente entre sí o pueden estar unidos mediante una región bisagra o conectora completa o parcial. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (p. ej., 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que dan como resultado una unión flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula polipeptídica.

45 Por otra parte, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención puede comprender un homodímero o heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominio variable y constante enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios V_H o V_L monoméricos (p. ej., mediante enlace o enlaces disulfuro).

50 El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, también incluye anticuerpos multiespecíficos (p. ej., biespecíficos). Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo multiespecífico normalmente comprenderá al menos dos dominios variables diferentes, en donde cada dominio variable puede unirse específicamente con un antígeno distinto o con un epítipo diferente en el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico puede adaptarse para su uso en el contexto de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención usando técnicas habituales disponibles en la técnica. Por ejemplo, la presente invención incluye el uso de anticuerpos biespecíficos en donde una rama de una inmunoglobulina es específica para IL-4R α o un fragmento del mismo y la otra rama de la inmunoglobulina es específica para una segunda diana terapéutica o está conjugada con un resto terapéutico. Los formatos biespecíficos ilustrativos que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, p. ej., formatos biespecíficos basados en scFv o de diacuerpo, fusiones IgG-scFv, dominio variable doble (DVD)-Ig, cuadroma, botón en ojal, cadena ligera habitual (p. ej., cadena ligera habitual con botón en ojal, etc.), CrossMab, CrossFab, (SEED)cuerpo, cremallera de leucina, duocuerpo, IgG1/IgG2, Fab de acción doble (DAF)-IgG y formatos biespecíficos de Mab² (véase, p. ej., Klein *et al.* 2012, mAbs 4:6, 1-11, y referencias citadas en el mismo, para una revisión de los formatos anteriores). También se pueden construir anticuerpos biespecíficos usando conjugación de péptido/ácido nucleico, p. ej., en donde se usan aminoácidos no naturales con reactividad química ortogonal para generar conjugados de anticuerpo-oligonucleótido específicos de sitio que después se autoensamblan en complejos multiméricos con composición, valencia y geometría

definidas. (Véase, p. ej., Kazane *et al.*, J. Am. Chem. Soc. [Epub: 4 de diciembre de 2012]).

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

Los anticuerpos usados en la presente invención pueden ser anticuerpos humanos recombinantes. Se entiende que la expresión "anticuerpo humano recombinante", como se usa en el presente documento, incluye todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante introducido por transfección en una célula hospedadora (descrito en más detalle posteriormente), anticuerpos aislados de una biblioteca combinatoria, recombinante, de anticuerpos humanos (descrita en más detalle posteriormente), anticuerpos aislados de un animal (p. ej., un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase, p. ej., Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique el corte y empalme de secuencias génicas de inmunoglobulina humana en otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes procedentes de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En determinadas realizaciones, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*) y, por tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque proceden de, y están relacionadas con, secuencias de V_H y V_L de línea germinal humana, no pueden existir de forma natural dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

Según determinadas realizaciones, los anticuerpos usados en los métodos de la presente invención se unen específicamente a IL-4R α . La expresión "se une específicamente", o similares, significa que un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. Se conocen bien en la técnica métodos para determinar si un anticuerpo se une específicamente con un antígeno e incluyen, por ejemplo, diálisis en equilibrio, resonancia de plasmón superficial y similares. Por ejemplo, un anticuerpo que "se une específicamente" a IL-4R α , como se usa en el contexto de la presente invención, incluye anticuerpos que se unen a IL-4R α o parte del mismo con una K_D de menos de aproximadamente 1000 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 300 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 90 nM, menos de aproximadamente 80 nM, menos de aproximadamente 70 nM, menos de aproximadamente 60 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 40 nM, menos de aproximadamente 30 nM, menos de aproximadamente 20 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 5 nM, menos de aproximadamente 4 nM, menos de aproximadamente 3 nM, menos de aproximadamente 2 nM, menos de aproximadamente 1 nM o menos de aproximadamente 0,5 nM, medida en un ensayo de resonancia de plasmón superficial. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a IL-4R α humano puede tener, sin embargo, reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de IL-4R α de otras especies (no humanas).

El antagonista de IL-4R empleado en la invención es un anticuerpo de IL-4R α o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde la HCVR del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y la LCVR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2. Según determinadas realizaciones ilustrativas, la presente invención comprende el uso del anticuerpo anti-IL-4R α denominado y conocido en la técnica como dupilumab, o un bioequivalente del mismo.

[Eliminado]

[Eliminado]

[Eliminado]

[Eliminado]

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para su uso en un método para potenciar la eficacia y/o seguridad de un régimen de inmunoterapia específica de alérgeno (SIT), comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición a un sujeto justo antes de o simultáneamente con el régimen de SIT, en donde el alérgeno es un alérgeno contenido dentro de un artículo alimentario, en donde el antagonista de IL-4R es un anticuerpo de IL-

4R α o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde la HCVR del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y la LCVR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados que proporcionan transferencia, administración, tolerancia y similares adecuadas. Puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido para todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y agua en aceite, emulsiones de Carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen Carbowax. Véase también Powell *et al.*, "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

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

Una composición farmacéutica de la presente invención puede suministrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con una aguja y una jeringa convencionales. Además, con respecto a la administración subcutánea, un dispositivo de administración de pluma tiene fácilmente aplicaciones en la administración de una composición farmacéutica de la presente invención. Dicho dispositivo de administración de pluma puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo de administración de pluma reutilizable utiliza en general un cartucho reemplazable que contiene una composición farmacéutica. Una vez que se ha administrado toda la composición farmacéutica dentro del cartucho y que el cartucho está vacío, el cartucho vacío puede desecharse fácilmente y remplazarse con un nuevo cartucho que contiene la composición farmacéutica. El dispositivo de administración de pluma puede entonces reutilizarse. En un dispositivo de administración de pluma desechable, no hay cartucho reemplazable. En su lugar, el dispositivo de administración de pluma desechable viene precargado con la composición farmacéutica mantenida en un depósito dentro del dispositivo. Una vez que el depósito se vacía de la composición farmacéutica, el dispositivo completo se desecha.

En determinadas situaciones, la composición farmacéutica puede suministrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede usar una bomba. En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos; véase, Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Ratón, Florida. En otra realización más, se puede colocar un sistema de liberación controlada próximo a la diana de la composición, siendo necesaria, por tanto, solo una fracción de la dosis sistémica (véase, p. ej., Goodson, 1984, en Medical Applications of Controlled Release, mencionado anteriormente, vol. 2, págs. 115-138). Se analizan otros sistemas de liberación controlada en la revisión de Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas farmacéuticas para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse por métodos conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, p. ej., disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descrita anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio oleoso usado convencionalmente para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones, existen, por ejemplo, solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros coadyuvantes, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (p. ej., etanol), un polialcohol (p. ej., propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [p. ej., polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como el medio oleoso, se emplean, p. ej., aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección preparada de este modo se carga preferentemente en una ampolla apropiada.

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

Se desvelan composiciones farmacéuticas ilustrativas que comprenden un anticuerpo anti-IL-4R que puede usarse en el contexto de la presente invención, p. ej., en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 2012/0097565.

Dosificación

La cantidad de anticuerpo anti-IL-4R α o fragmento de unión a antígeno del mismo administrado a un sujeto a es, en general, una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad

terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de antagonista de IL-4R que da como resultado uno o más de: (a) una reducción de la gravedad o duración de una reacción alérgica; (b) el alivio de uno o más síntomas o indicios de una reacción alérgica; (c) prevención o alivio de la anafilaxia; (d) una reducción del nivel de IgE en suero; (e) una reducción del uso o la necesidad de terapia de alergia convencional (p. ej., uso reducido o eliminado de antihistamínicos, descongestivos, esteroides nasales o inhalados, tratamiento anti-IgE, epinefrina, etc.); y (f) una frecuencia reducida de respuestas alérgicas a la inmunoterapia específica de alérgeno (SIT).

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

La cantidad de antagonista de IL-4R contenida en las dosis individuales se puede expresar en miligramos de anticuerpo por kilogramo de peso corporal del paciente (es decir, mg/kg). Por ejemplo, el antagonista de IL-4R se puede administrar a un paciente a una dosis de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completa de cómo preparar y usar los métodos y composiciones de la invención y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números usados (p. ej., cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio, la temperatura está en grados centígrados y la presión es atmosférica o cercana a la atmosférica.

Ejemplo 1. El bloqueo de IL-4R previene la anafilaxia sistémica en un modelo de ratón de alergia al cacahuete

En este ejemplo, se evaluó el efecto del bloqueo de IL-4R α en la anafilaxia inducida por cacahuete en un modelo de ratón. Se muestra un esquema del protocolo experimental en la figura 1A. En resumen, se sensibilizó cada uno de tres grupos de 5 ratones C57BL/6 con 100 μ g de extracto de cacahuete en bruto y alumbre (2 mg/ml) administrados mediante inyección subcutánea el día 0, seguido de una inyección de refuerzo el día 14. El día 28, se administró una inyección de exposición de 50 μ g de extracto de cacahuete por vía intravenosa. El primer grupo de ratones no recibió tratamiento. Al segundo grupo de ratones se les administró un anticuerpo anti-IL-4R α de ratón ("anti-mIL-4R α ") por vía subcutánea a una dosis de 25 mg/kg el día 13 y el día 27. El tercer grupo de ratones recibió un anticuerpo de control de isotipo el día 13 y el día 27. El anticuerpo anti-mIL-4R α usado en este y en los siguientes ejemplos fue un anticuerpo que comprendía una HCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 10.

La anafilaxia sistémica en este modelo se manifiesta como un descenso de la temperatura central. Por lo tanto, para evaluar el alcance de la anafilaxia en este sistema experimental, la temperatura central del ratón se midió durante el transcurso de 180 minutos después de la inyección de exposición. Los resultados se muestran en la figura 1B. Los ratones sin tratar y los ratones que recibieron anticuerpo de control de isotipo presentaron una disminución rápida de la temperatura corporal central a los 30 minutos después de la exposición, lo que indica una reacción anafiláctica. La temperatura central en los ratones de control aumentó gradualmente hasta el valor inicial a los 180 minutos después de la exposición. Por el contrario, los ratones que recibieron tratamiento anti-mIL-4R α presentaron solo una ligera disminución de la temperatura corporal central a los 30 minutos después de la exposición, que había vuelto a la normalidad en el punto temporal de 60 minutos. La diferencia en el cambio de temperatura corporal central entre los ratones tratados con anti-mIL-4R α y los controles en el punto temporal de 30 minutos fue estadísticamente significativa ($P < 0,0001$).

El nivel terminal de IgE también se midió para cada grupo experimental (figura 2). Como se muestra, el bloqueo de IL-4R α disminuyó significativamente los niveles totales de IgE por debajo del límite de detección en comparación con los animales sin tratar y tratados con control de isotipo.

Los experimentos anteriores implicaron dos dosis separadas de anticuerpo anti-mIL-4R α (administrado en D13 y D27). A continuación se realizó un segundo conjunto de experimentos para evaluar el efecto de una sola administración el día 13 o el día 27 en el mismo modelo de alergia al cacahuete. Se muestra un esquema del protocolo experimental en la figura 3A (administración D13) y la figura 4A (administración D27). Los resultados se muestran en las figuras 3B y 4B, respectivamente. Sin embargo, los ratones que recibieron una única administración de anticuerpo anti-mIL-4R α el día 13 presentaron significativamente menos anafilaxia en comparación con los animales sin tratar y tratados con control (véase figura 3B), sin embargo, el efecto protector no fue tan pronunciado como en el experimento de administración de dos dosis (figura 1B). El efecto protector del tratamiento anti-IL-4R α se atenuó sustancialmente en los ratones que recibieron una única dosis de anticuerpo el día 27 (véase figura 4B).

En los experimentos de una única administración, los niveles de IgE se midieron en muestras tomadas de los animales el día 12, día 26 y día 28. Los resultados se muestran en la figura 5A (administración del día 13) y la figura 5B (administración del día 27). Cabe destacar que el efecto del anticuerpo anti-mIL-4R α sobre la anafilaxia sistémica se correlacionó con el grado de inhibición de IgE. La reducción de los niveles de IgE no fue inmediata después del tratamiento con anti-mIL-4R α , pero pareció necesitar aproximadamente 13 días desde el momento de la administración del anticuerpo hasta el momento en que los niveles de IgE se suprimieron por completo. Por lo tanto, este ejemplo respalda un papel del antagonismo de IL-4R en la prevención de reacciones alérgicas.

Ejemplo 2: Uso del bloqueo de IL-4R en un modelo de inmunoterapia específica de cacahuete

El propósito de este ejemplo fue determinar los efectos del bloqueo de IL-4R α cuando se añade a un régimen de inmunoterapia específica de alérgeno (SIT). Para estos experimentos, se desarrolló un modelo de inmunoterapia específica de cacahuete de ratón basado en parte en el modelo de Kulis *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. 127(1):81-88 (2011). Se realizaron dos conjuntos de experimentos, como se describe a continuación.

En la figura 6 se muestra un esquema del protocolo experimental usado en el primer conjunto de experimentos. Se usaron cuatro grupos de ratones en estos experimentos. Tres de los cuatro grupos de ratones se sometieron a un régimen de inmunoterapia específica de cacahuete que comprendía una fase de sensibilización, una fase de acumulación y una exposición. La fase de sensibilización consistió en la administración de 0,5 mg de extracto de cacahuete + 2 mg de alumbre administrado por vía intraperitoneal los días 0, 7 y 28. La fase de acumulación consistió en doce administraciones separadas de diversas dosis de extracto de cacahuete sin alumbre los días 49, 51, 53, 56, 58, 60, 63, 65, 67, 70, 72 y 74. El desafío consistió en la administración de 1 mg de extracto de cacahuete el día 98.

Los diversos grupos de tratamiento para estos experimentos fueron los siguientes: el grupo A no recibió inmunoterapia ni anticuerpo ("Sin IT"); el grupo B recibió solamente inmunoterapia, sin anticuerpo ("IT"); el grupo C recibió inmunoterapia más anticuerpo de control de isotipo los días 36, 50, 57, 64 y 71 ("IT + control de isotipo"); y el Grupo D recibió inmunoterapia más anticuerpo anti-mIL-4R α (25 mg/kg, subcutáneo) los días 36, 50, 57, 64 y 71 ("IT + anti-IL-4R α "). El anticuerpo anti-mIL-4R α usado en estos experimentos fue el mismo anticuerpo que el usado en el ejemplo 1, en el presente documento.

Para evaluar el alcance de la anafilaxia en este sistema, la temperatura central del ratón se midió durante el transcurso de 180 minutos después de la inyección de exposición. Además, se recogieron muestras de suero durante todo el experimento (los días 35, 46, 77 y 98) para mediciones de inmunoglobulina. Los resultados de anafilaxia se muestran en la figura 7. Los niveles totales de IgE, IgG1, IgG2a e IgG los días 77 y 96 se muestran en las figuras 8, 9, 10 y 11, respectivamente.

Los resultados de estos experimentos muestran que la inmunoterapia específica de alérgeno por sí sola protege contra la anafilaxia sistémica inducida por cacahuete en este modelo (véase figura 7). Cabe destacar que la administración de un anticuerpo anti-IL-4R α no interfirió con los efectos protectores observados de SIT. Además, se observó una tendencia hacia el aumento de IgE inducida por SIT en animales tratados solo con IT y con IT + control de isotipo. Por el contrario, la producción de IgE se bloqueó en animales tratados con anti-IL-4R α (véase figura 8). Se observó una tendencia hacia el aumento de los títulos de IgG1 específica de cacahuete en animales tratados con inmunoterapia (con o sin tratamiento con anticuerpos), sin embargo, solo se observó significación estadística en los animales con IT el día 77 (véase figura 9). También se observó que el bloqueo de IL-4R α provocaba un aumento de IgG2a específica de cacahuete (véase figura 10). Los resultados de este primer conjunto de experimentos proporcionan apoyo experimental para el uso del bloqueo de IL-4R como un medio para mejorar potencialmente la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia específica de alérgeno.

A continuación se realizó un segundo conjunto de experimentos para determinar el efecto del bloqueo de IL-4R en un régimen de SIT con menos dosis de alérgenos durante la fase de acumulación. En la figura 12 se muestra un esquema del protocolo experimental usado en este segundo conjunto de experimentos. Como antes, se usaron cuatro grupos

de ratones en estos experimentos. Tres de los cuatro grupos de ratones fueron sometidos a un régimen de inmunoterapia específica de cacahuete idéntico al régimen usado en el primer conjunto de experimentos, excepto que se administraron menos dosis de alérgenos durante la fase de acumulación. En particular, la fase de acumulación en estos experimentos consistió en solo ocho (en lugar de doce) administraciones separadas de diversas dosis de extracto de cacahuete sin alumbre los días 51 y 53 (0,1 mg), 58 y 60 (0,25 mg), 65 y 67 (0,5 mg) y 72 y 74 (0,5 mg).

De nuevo, se usaron cuatro grupos de tratamiento ("Sin IT", "Solo IT", "IT + control de isotipo"; e "IT + anti-IL-4R α "). El anticuerpo se administró a la misma dosis que antes (25 mg/kg SQ), sin embargo, las inyecciones se administraron los días 36, 49, 56, 63 y 70 (a diferencia de los días 36, 50, 57, 64 y 71 en el primer conjunto de experimentos). El grado de anafilaxia se determinó midiendo la temperatura central del ratón durante el transcurso de 240 minutos después de la inyección de exposición. Los resultados se muestran en la figura 13.

En estos experimentos, la administración menos frecuente de alérgenos durante la fase de acumulación fue menos protectora contra la anafilaxia en comparación con el régimen de dosificación más frecuente usado en el primer conjunto de experimentos (8 dosis frente a 12). En particular, se observó un descenso sustancial de la temperatura corporal central en los ratones de IT e IT + control de isotipo durante los primeros 60 minutos después de la exposición a alérgeno, que fue solo ligeramente menos grave que lo observado en los ratones "Sin IT". Por el contrario, solo se observó una respuesta anafiláctica leve (es decir, una ligera disminución de la temperatura corporal central) en los ratones tratados con anti-IL-4R α . La fase de acumulación en este modelo puede considerarse análoga a la fase de mantenimiento en los regímenes de SIT convencionales en seres humanos. Por lo tanto, los resultados de este ejemplo indican que el bloqueo de IL-4R puede mejorar sustancialmente la seguridad de los regímenes de inmunoterapia específica de alérgeno al permitir una dosis reducida en la fase de mantenimiento. La dosificación menos frecuente de alérgenos también sería más conveniente y daría como resultado mayor cumplimiento por parte de los pacientes en los regímenes de SIT.

[Eliminado].

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> MÉTODOS PARA TRATAR LA ALERGIA Y POTENCIAR LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA DE ALÉRGENO MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE UN INHIBIDOR DE IL-4R

<130> 6037-WO

<150> 61/830.919

<151> 04/06/2013

<160> 11

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCVR

<400> 1

ES 2 767 080 T3

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 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

5 <210> 2
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> LCVR
 <400> 2

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

15 <210> 3
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> HCDR1
 <400> 3

25 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 4
 <211> 8
 <212> PRT

ES 2 767 080 T3

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> HCDR2

5 <400> 4

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

10 <210> 5
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> HCDR3

<400> 5

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

20 <210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> LCDR1

30 <400> 6

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

35 <210> 7
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> LCDR2

40 <400> 7

Leu Gly Ser
1

45 <210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> LCDR3

<400> 8

55 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 9

ES 2 767 080 T3

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

5 <220>
 <223> Sustituto de ratón de HCVR

<400> 9

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

10

<210> 10
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sustituto de ratón de LCVR

20 <400> 10

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

25

<210> 11
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> hIL-4Ralfa

<400> 11

ES 2 767 080 T3

Met	Lys	Val	Leu	Gln	Glu	Pro	Thr	Cys	Val	Ser	Asp	Tyr	Met	Ser	Ile
1				5					10					15	
Ser	Thr	Cys	Glu	Trp	Lys	Met	Asn	Gly	Pro	Thr	Asn	Cys	Ser	Thr	Glu
			20					25					30		
Leu	Arg	Leu	Leu	Tyr	Gln	Leu	Val	Phe	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	His	Thr
		35					40					45			
Cys	Ile	Pro	Glu	Asn	Asn	Gly	Gly	Ala	Gly	Cys	Val	Cys	His	Leu	Leu
	50					55					60				
Met	Asp	Asp	Val	Val	Ser	Ala	Asp	Asn	Tyr	Thr	Leu	Asp	Leu	Trp	Ala
65					70						75				80
Gly	Gln	Gln	Leu	Leu	Trp	Lys	Gly	Ser	Phe	Lys	Pro	Ser	Glu	His	Val
				85					90					95	
Lys	Pro	Arg	Ala	Pro	Gly	Asn	Leu	Thr	Val	His	Thr	Asn	Val	Ser	Asp
			100					105					110		
Thr	Leu	Leu	Leu	Thr	Trp	Ser	Asn	Pro	Tyr	Pro	Pro	Asp	Asn	Tyr	Leu
		115					120					125			
Tyr	Asn	His	Leu	Thr	Tyr	Ala	Val	Asn	Ile	Trp	Ser	Glu	Asn	Asp	Pro
	130					135					140				
Ala	Asp	Phe	Arg	Ile	Tyr	Asn	Val	Thr	Tyr	Leu	Glu	Pro	Ser	Leu	Arg
145					150					155					160
Ile	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Lys	Ser	Gly	Ile	Ser	Tyr	Arg	Ala	Arg	Val
				165					170					175	
Arg	Ala	Trp	Ala	Gln	Cys	Tyr	Asn	Thr	Thr	Trp	Ser	Glu	Trp	Ser	Pro
			180					185					190		
Ser	Thr	Lys	Trp	His	Asn	Ser	Tyr	Arg	Glu	Pro	Phe	Glu	Gln	His	
		195					200					205			

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor de interleucina-4 (IL-4R) para su uso en un método para potenciar la eficacia y/o seguridad de un régimen de inmunoterapia específica de alérgeno (SIT), comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición a un sujeto justo antes de o simultáneamente con el régimen de SIT, en donde el alérgeno es un alérgeno contenido dentro de un artículo alimentario, en donde el antagonista de IL-4R es un anticuerpo de IL-4R α o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde la HCVR del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y la LCVR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2.
- 10 2. La composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde el régimen de SIT comprende una fase de dosificación ascendente seguida de una fase de mantenimiento.
- 15 3. La composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 2 en donde el régimen de SIT es un régimen de SIT rápida, que comprende una fase de dosificación ascendente de menos de 5 días.
- 20 4. La composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto con una frecuencia de una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes, antes o durante la fase de dosificación ascendente.
- 25 5. La composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto con una frecuencia de una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes, durante o después de la fase de mantenimiento.
- 30 6. La composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto con una frecuencia de una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes, a lo largo del transcurso completo del régimen de SIT.
- 35 7. La composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el régimen de SIT comprende la administración de un alérgeno alimentario procedente de un artículo alimentario seleccionado del grupo que consiste en producto lácteo, huevo, trigo, soja, pescado, marisco, cacahuete y fruto seco arbóreo.
- 40 8. La composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición farmacéutica comprende de 0,05 mg a 600 mg del antagonista de IL-4R.
- 45 9. La composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 8, en donde la composición farmacéutica comprende 300 mg del antagonista de IL-4R.
- 50 10. La composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en esteroides, antihistamínicos, descongestionantes y agentes anti-IgE.
11. La composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a IL-4R α y evita la interacción de IL-4 y/o IL-13 con un receptor de IL-4 de tipo 1 o tipo 2.
12. La composición farmacéutica para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo de IL-4R α es dupilumab.

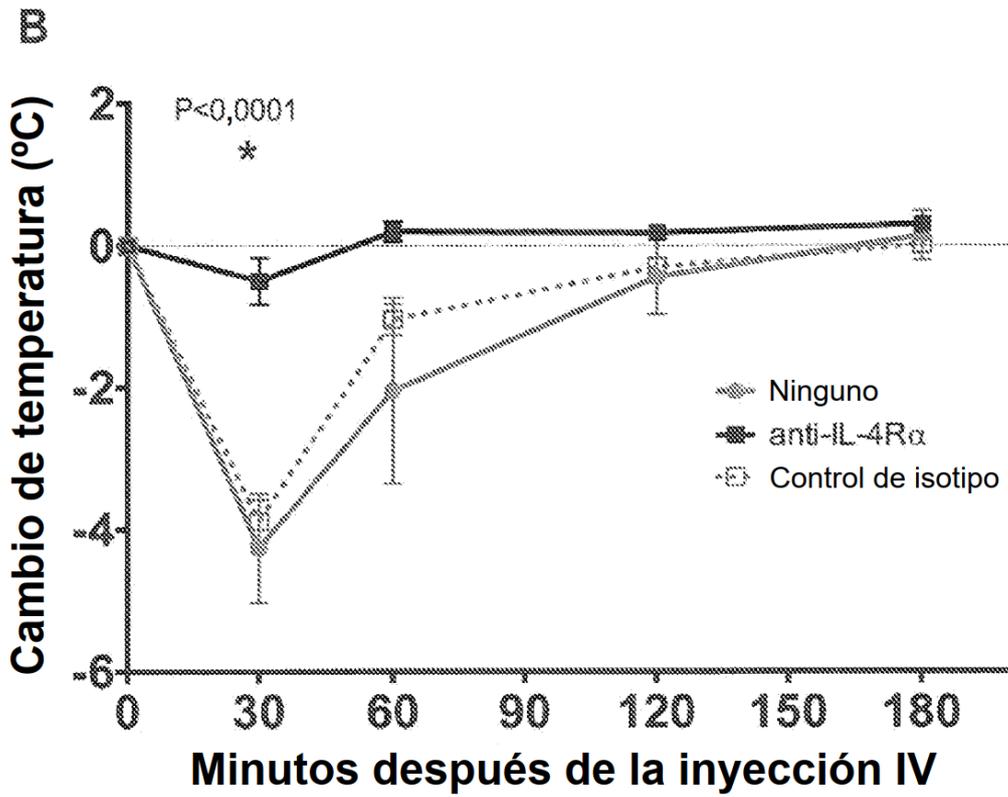
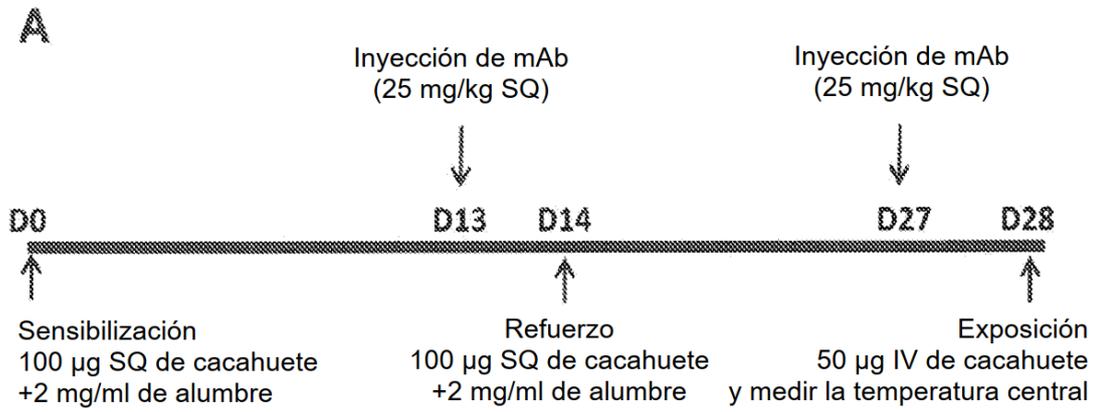
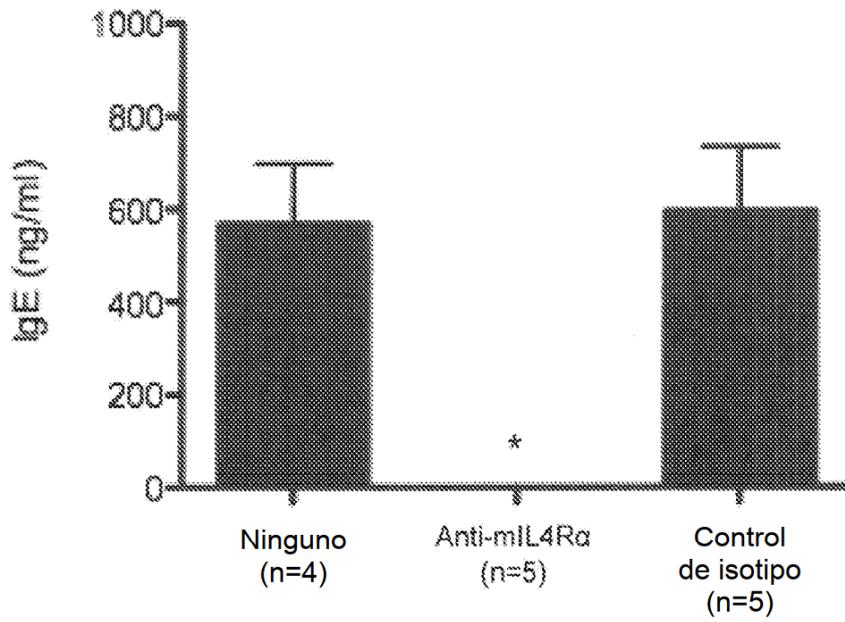


Figura 1



*p<0,05 en comparación con el control de isotipo

Figura 2

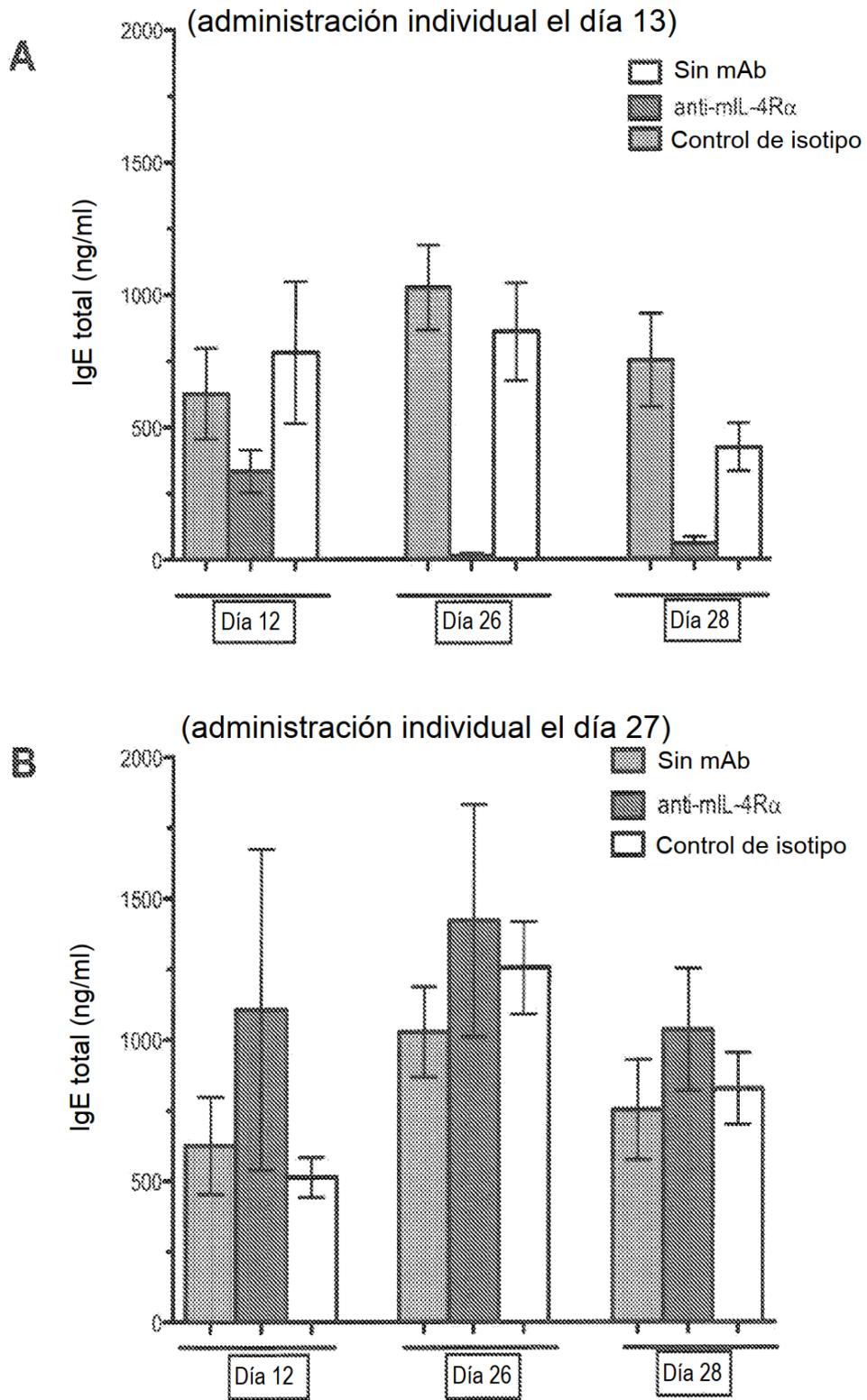


Figura 5

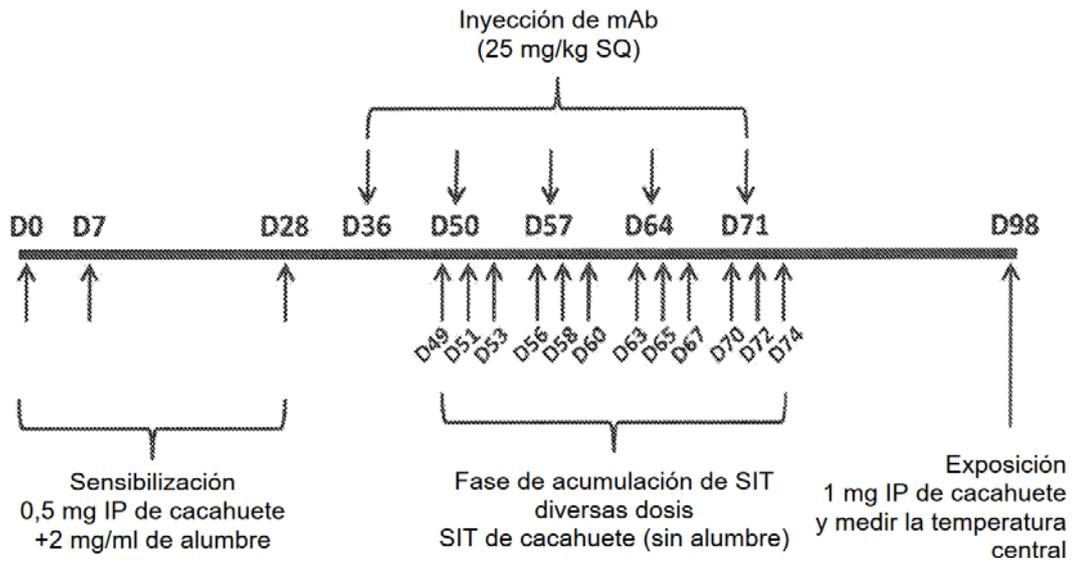


Figura 6

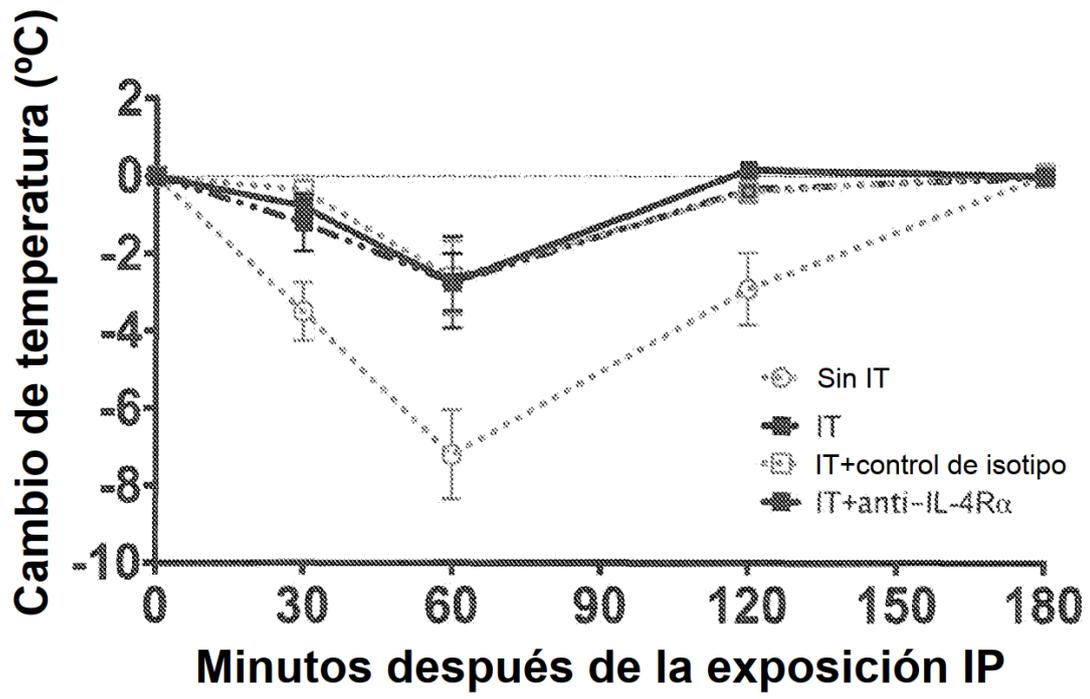


Figura 7

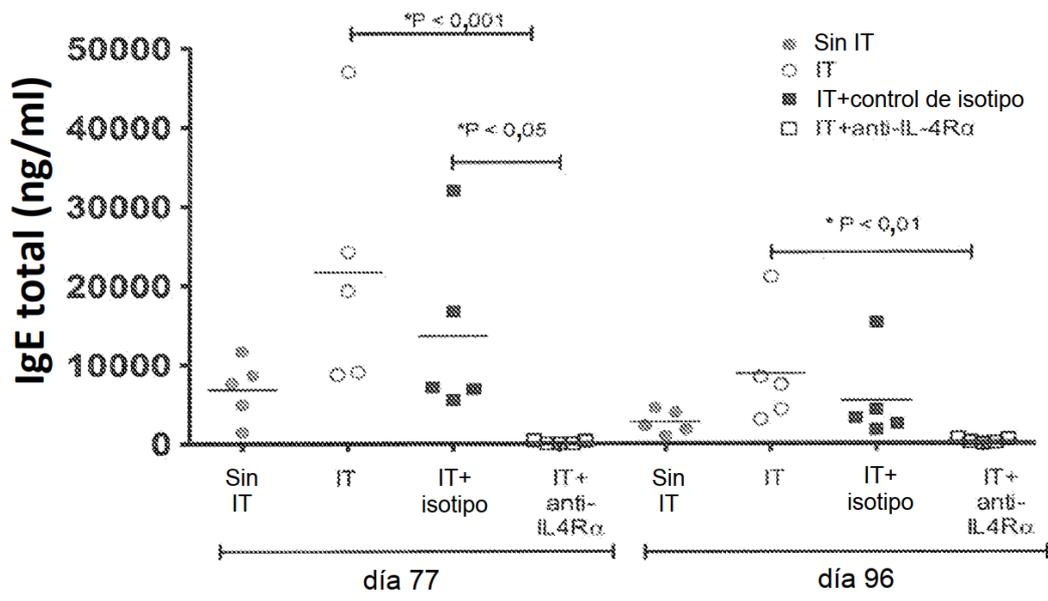


Figura 8

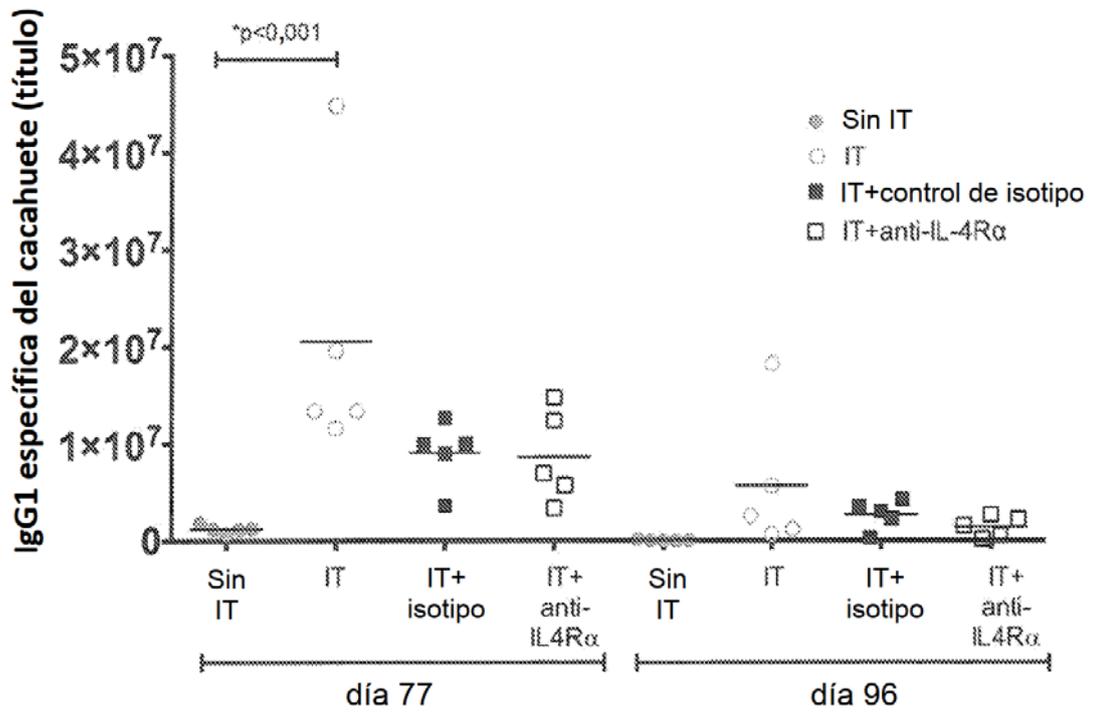


Figura 9

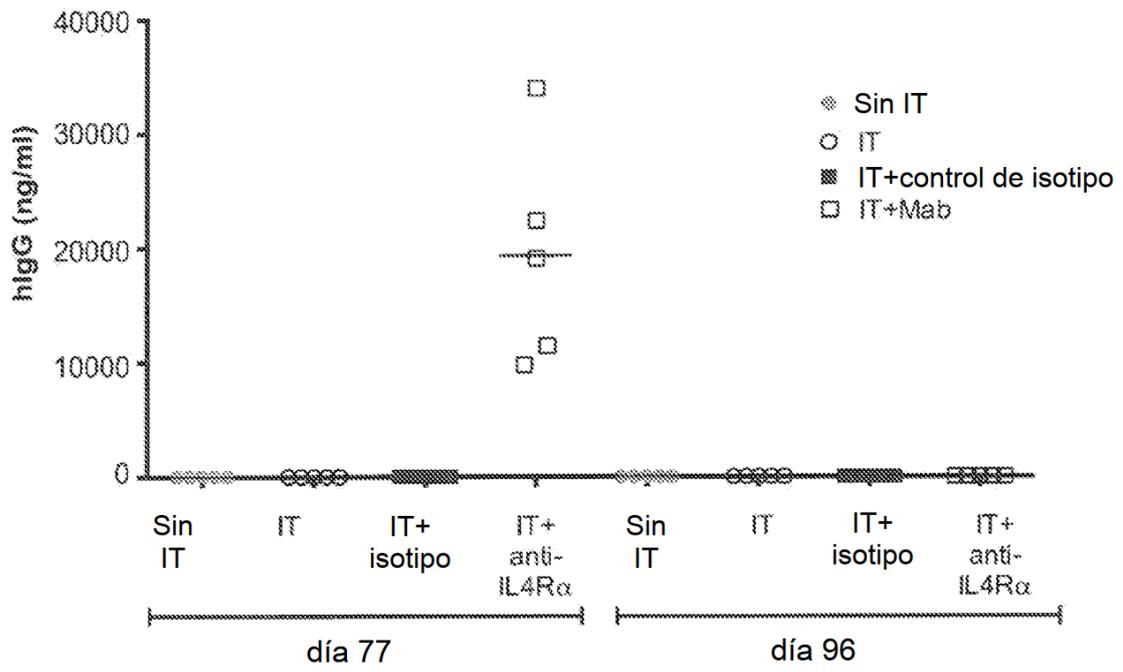


Figura 11

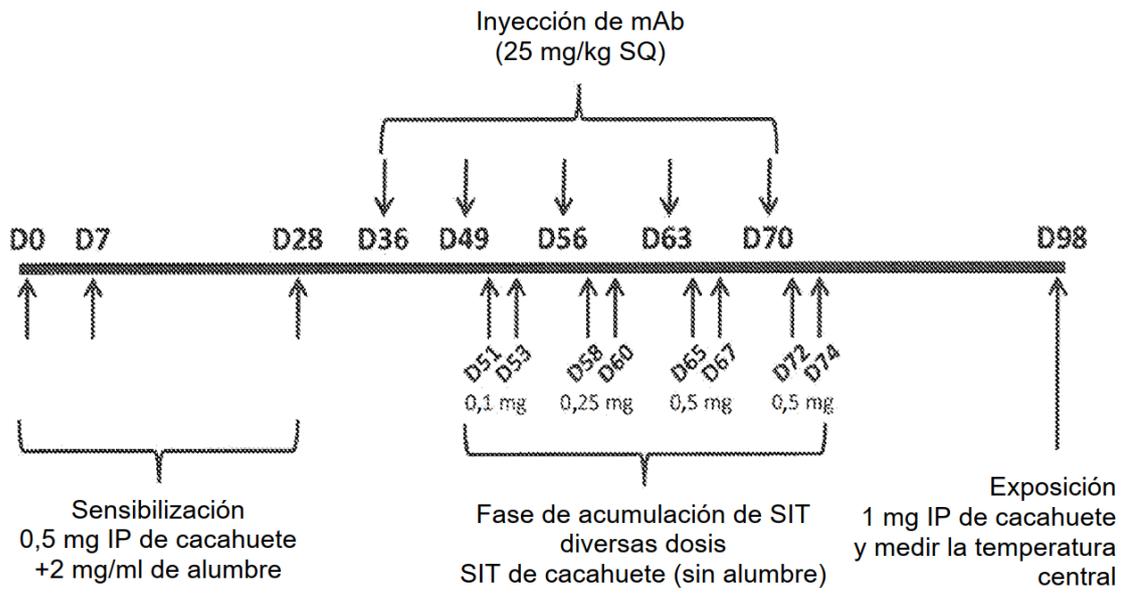


Figura 12

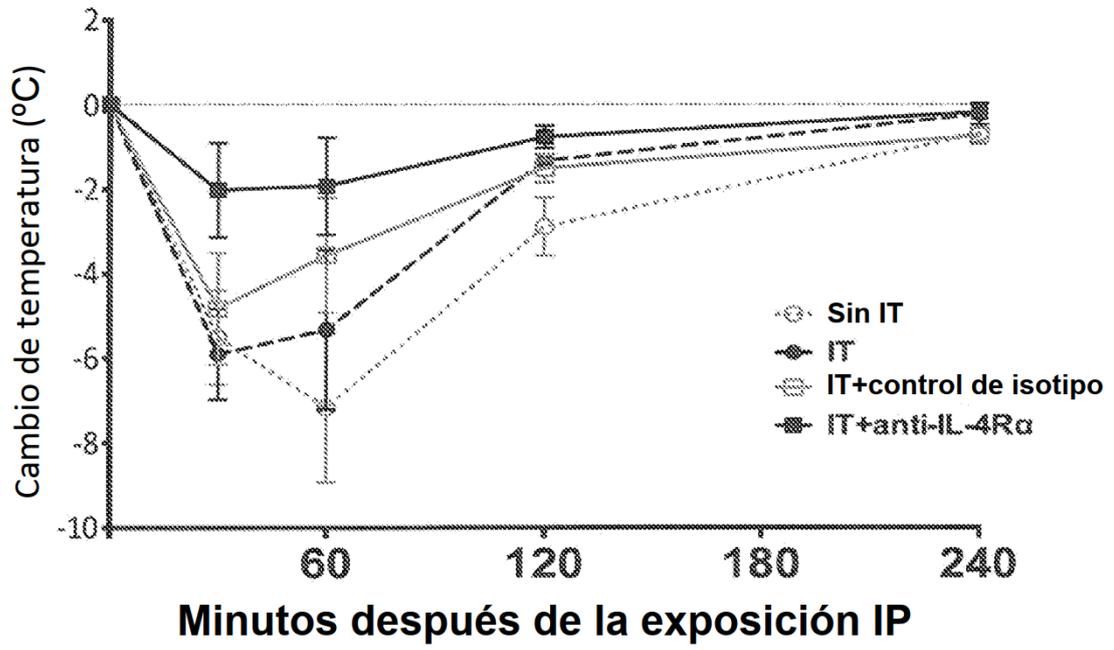


Figura 13