

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 634**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2014** **E 19162585 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.10.2021** **EP 3536339**

54 Título: **Métodos para mejorar los síntomas de asma mediante el uso de benralizumab**

30 Prioridad:

12.08.2013 US 201361864950 P

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

23.03.2022

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**WARD, CHRISTINE;
ROSKOS, LORIN;
WANG, BING y
RAIBLE, DONALD**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 901 634 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 mejorar los síntomas de asma mediante el uso de benralizumab

Descripción

Referencia a un listado de secuencias

- 5 La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se ha presentado por vía electrónica en formato ASCII. Dicha copia en ASCII, creada el 16 de julio de 2014, se llama IL5R-605WO1_SL.txt y es de 15.940 bytes de tamaño.

ANTECEDENTES

- 10 Más de 300 millones de personas de todo el mundo sufren asma. A pesar del uso de broncodilatadores de acción prolongada y corticosteroides inhalados, el asma sigue siendo una fuente importante de morbilidad en todo el mundo. (Masoli M, *et al. Allergy* 59: 469-78(2004)).

- 15 La recaída después de la exacerbación del asma aguda oscila entre el 41 y el 52% a las 12 semanas a pesar del uso de esteroides sistémicos en el tiempo del alta (Lederle F, *et al. Arch Int Med* 147:2201-03 (1987)). El tratamiento de estos pacientes ha demostrado ser problemático, ya sea por enfermedad refractaria grave o la incapacidad y/o falta de voluntad para cumplir con el tratamiento médico. Según un estudio de pacientes hospitalizados, algunos con asma casi fatal, el 50% no cumple con el tratamiento con corticosteroides sistémicos durante 7 días después del alta (Krishnan J, *et al. AJRCCM* 170: 1281-85 (2004)). Existen muchos factores que pueden contribuir a la falta de cumplimiento, incluso la falta de acceso a una atención médica de rutina de la calidad (sobre todo en las áreas marginales de la ciudad), la falta de educación o de comprensión de la enfermedad, la falta de voluntad para aceptar la naturaleza crónica de la enfermedad o la imposibilidad de obtener medicamentos.

- 20 Muchas líneas de evidencia señalan a los eosinófilos como una de las principales células causantes de la inflamación de las vías respiratorias en el asma (James A. *Curr Opin Pulm Med* 11(1):1-6 (2005)). La eosinofilia en sangre periférica (PB) es un factor de riesgo de recaída en el caso de asma aguda (Janson C and Heral M. *Resp Med* 86(2):101-104 (1992)). En individuos con eosinofilia en sangre periférica, el riesgo de morir por un ataque de asma fue de 7.4 (intervalo de confianza, 2.8-19.7) veces mayor que en aquellos sin eosinofilia (Ulrik C and Fredericksen J. *Chest* 108:10-15 (1995)). Los resultados de necropsia han identificado 2 mecanismos inflamatorios patógenos de asma fatal (Restrepo R and Peters J. *Curr Opin Pulm Med* 14: 13-23 (2008)). En los individuos que mueren repentinamente (aproximadamente dentro de las 2 horas de la aparición de los síntomas) es más prominente el infiltrado de neutrófilos, mientras que en los individuos que mueren a causa de una crisis de asma más prolongada es más común el infiltrado eosinófilo. Las flemas y los eosinófilos en sangre también pueden aumentar en pacientes que acuden al servicio de urgencias médicas ante una aparición precipitada de los síntomas del asma (Bellido-Casado J, *et al. Arch Bronconeumol* 46(11): 587-93 (2010)). Las terapias destinadas a los eosinófilos conducen a una reducción en la cantidad y gravedad de las exacerbaciones de asma en comparación con el uso de las directrices clínicas (Green R, *et al. Lancet* 360:1715-21 (2002); Haldar P, *et al. NEJM* 360:973-84 (2009)).

- 35 El benralizumab (MEDI-563) es un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) que se une a la cadena alfa del receptor alfa de interleucina-5 (IL-5R α), que se expresa en los eosinófilos y los basófilos. Induce la apoptosis de estas células a través de la citotoxicidad de células dependiente de anticuerpos. Una sola dosis intravenosa (IV) de benralizumab administrada a adultos con asma leve provocó una eosinopenia en sangre periférica prolongada probablemente debido a los efectos sobre los progenitores de eosinófilos/basófilos de la médula ósea que expresan el objetivo (Busse W, *et al. JACI* 125: 1237-1244 e2 (2010)). Además, una sola dosis de benralizumab redujo significativamente el recuento de eosinófilos en sangre en pacientes que acudieron al servicio de urgencias médicas con una exacerbación de asma grave, pero no tuvo ningún impacto sobre la puntuación del Cuestionario de Control del Asma (ACQ), que proporcionan una evaluación de los síntomas del asma (WO 2013/066780).

- 45 El ACQ es un cuestionario de evaluación de los síntomas del asma en función de la información proporcionada por los pacientes (vigilia durante las noches, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancia) y el uso diario de broncodilatadores de rescate y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁). Juniper *et al.*, *Eur. Respir. J.* 14:902-7 (1999) and Juniper *et al.*, *Chest* 115:1265-70 (1999). Las preguntas se ponderan por igual y la puntuación va de 0 (totalmente controlada) a 6 (no controlada). La puntuación media del ACQ es la media de las respuestas. Las puntuaciones medias de ≤ 0.75 indican un asma bien controlada; las puntuaciones entre 0.75 y ≤ 1.5 indican un asma parcialmente controlada y las puntuaciones de > 1.5 indican un asma no controlada. Juniper *et al.*, *Respir. Med.* 100:616-21 (2006). Los cambios individuales de al menos 0.5 se consideran clínicamente significativos. Juniper *et al.*, *Respir. Med.* 99:553-8 (2005). El ACQ-6 es una versión simplificada del cuestionario ACQ, que evalúa los síntomas del asma (vigilia durante las noches, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancia y uso de agonistas β_2 de acción no prolongada), sin considerar la medición del FEV₁ del cuestionario ACQ original. También se puede utilizar otros cuestionarios para evaluar los síntomas del asma, como el Cuestionario de Evaluación de la Terapia del Asma (ATAQ), la Prueba de Control del Asma (ACT), el Cuestionario de Calidad de Vida de Pacientes con Asma (AQLQ) y los registros diarios de asma.

El documento WO 2008/143878 A1 describe el método de tratamiento o de gestión de un trastorno mediado por eosinófilos que comprende administrar una o más moléculas de unión a IL05R.

Por lo tanto, dada la gran necesidad insatisfecha de mejorar los síntomas del asma, por ejemplo, en función de las mediciones que se obtienen a partir del ACQ, y debido a que algunos pacientes con asma tienen un componente eosinofílico, se examinó el efecto de benralizumab en los cuestionarios de asma en adultos.

BREVE SUMARIO

La presente invención se refiere a una cantidad eficaz de benralizumab para su uso en un método de tratamiento del asma, en el que el tratamiento está determinado por una mejora en la puntuación del cuestionario de asma; donde el cuestionario de asma es el cuestionario de control del asma (ACQ), el cuestionario de control del asma-6 (ACQ6) o el cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ); donde benralizumab es administrado al paciente a una dosis de 30 mg una vez cada cuatro semanas.

El cuestionario puede evaluar al menos un síntoma seleccionado del grupo que consiste en despertar durante la noche, síntomas al despertar, limitación de la actividad, falta de respiración, sibilancias, uso de medicación de rescate, frecuencia y gravedad de los síntomas durante el día, frecuencia y gravedad de los síntomas nocturnos, evitación y limitación de la actividad, ansiedad relacionada con el asma y fatiga. El cuestionario puede evaluar el despertar nocturno, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancias y rescate el uso de medicamentos o en el que el cuestionario evalúe la frecuencia de los síntomas durante el día, gravedad de los síntomas durante el día y gravedad durante la noche.

La presente invención también se refiere a benralizumab para el uso de la invención, en la que la administración mejora un síntoma de asma en el paciente, opcionalmente donde el síntoma de asma se selecciona del grupo que consiste en vigilia nocturna, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancias, uso de medicación de rescate, frecuencia y gravedad de los síntomas durante el día, frecuencia y gravedad de los síntomas nocturnos, evitación y limitación de la actividad, ansiedad relacionada con el asma y fatiga.

La invención también se refiere al uso de benralizumab según la invención, donde la puntuación ACQ del paciente o la puntuación ACQ-6 disminuye, opcionalmente donde la ACQ-6 del paciente disminuye dentro de las 7 semanas posteriores a la primera administración.

La invención también se refiere a benralizumab para el uso de la invención, donde el asma es asma eosinofílica o donde el paciente tiene recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ μ l. La invención también se refiere a benralizumab para su uso de acuerdo con la invención, en el que el paciente tiene un volumen de espiración forzada en un segundo (FEV1) de al menos el 75% del valor previsto antes de la administración. La invención también se refiere a benralizumab para su uso de acuerdo con la invención, en la que el paciente tiene una puntuación en el cuestionario de control del asma de al menos 1,5 antes de la administración.

La invención también se refiere a benralizumab para su uso según la invención, en el que al menos dos dosis del benralizumab o fragmento de unión a antígeno del mismo se administran al paciente. El paciente puede usar corticoesteroides inhalados en dosis altas (ICS). El paciente puede utilizar agonistas β 2 de acción prolongada (LABA). El paciente puede tener antecedentes de exacerbaciones, opcionalmente donde los antecedentes de exacerbaciones comprenden al menos dos exacerbaciones en el año anterior a la administración del benralizumab o fragmento de unión a antígeno del mismo, opcionalmente donde los antecedentes de las exacerbaciones comprenden no más de seis exacerbaciones en el año anterior a la administración del benralizumab o del fragmento de unión al antígeno del mismo.

La invención también se refiere a benralizumab para su uso según la invención, en el que la puntuación ACQ-6 del paciente disminuye después de la administración del benralizumab o un fragmento de unión a antígeno del mismo. La puntuación ACQ-6 puede ser disminuida en al menos 0,5, opcionalmente en al menos 1, opcionalmente en al menos 2. La invención también se refiere a benralizumab para su uso de acuerdo con la invención, en el que el benralizumab o un fragmento de unión a antígeno del mismo se administra por vía parenteral, opcionalmente en el que el benralizumab o su fragmento de unión a antígeno es administrado por vía subcutánea. La invención también se refiere a benralizumab para su uso según la invención en el que el benralizumab o el fragmento de unión al antígeno del mismo se administra además de la terapia con corticosteroides.

La presente proporciona métodos para mejorar la puntuación del cuestionario de asma en un paciente asmático. En ciertos aspectos, un método para mejorar la puntuación del cuestionario de asma en un paciente asmático comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno. En ciertos aspectos, el cuestionario evalúa al menos un síntoma seleccionado del grupo que consiste en vigilia durante la noche, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancia, uso de medicación de rescate, frecuencia y gravedad de los síntomas durante el día, frecuencia y gravedad de los síntomas durante la noche, evasión y limitación de la actividad, ansiedad relacionada con el asma y fatiga. En ciertos aspectos, el cuestionario evalúa la vigilia durante la noche, los síntomas al despertar, la limitación de la actividad, la dificultad para respirar, la sibilancia y el uso de medicación de rescate. En ciertos aspectos, el cuestionario evalúa la frecuencia de los síntomas durante el día, la

gravedad de los síntomas durante el día y la gravedad de los síntomas durante la noche. En ciertos aspectos, el cuestionario es el cuestionario de control del asma (ACQ). En ciertos aspectos, el cuestionario es el cuestionario de control del asma 6 (ACQ-6). En ciertos aspectos, el cuestionario del asma es el cuestionario de calidad de vida de pacientes con asma (AQLQ).

5 En la presente también se proporcionan métodos para tratar el asma. En ciertos aspectos, un método para tratar el asma comprende administrar a un paciente con asma una cantidad efectiva de benralizumab que actúa sobre el receptor de interleucina-5 (IL-5R) o un fragmento de unión al antígeno de este, donde el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ μ l antes de la administración.

10 En ciertos aspectos, un método para tratar el asma comprende administrar a un paciente con asma una cantidad efectiva de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, donde el paciente tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) de al menos 75% del valor pronosticado antes de la administración.

En ciertos aspectos, un método para tratar el asma comprende administrar al menos dos dosis de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este a un paciente con asma.

15 En ciertos aspectos de los métodos proporcionados en el presente documento, la administración mejora un síntoma de asma en el paciente. En ciertos aspectos, el síntoma de asma se selecciona del grupo que consiste en vigilia durante la noche, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancia, uso de medicación de rescate, frecuencia y gravedad de los síntomas durante el día, frecuencia y gravedad de los síntomas durante la noche, evasión y limitación de la actividad, ansiedad relacionada con el asma y fatiga.

20 En ciertos aspectos de los métodos proporcionados en el presente documento, la puntuación del ACQ del paciente disminuye. En ciertos aspectos, la puntuación del ACQ-6 del paciente disminuye. En ciertos aspectos, la puntuación del ACQ-6 del paciente disminuye dentro de las 7 semanas de la primera administración. En ciertos aspectos, la puntuación del ACQ-6 del paciente disminuye en al menos 0.5. En ciertos aspectos, la puntuación del ACQ-6 del paciente disminuye en al menos 1. En ciertos aspectos, la puntuación del ACQ-6 del paciente disminuye en al menos 2.

25 En ciertos aspectos de los métodos proporcionados en el presente documento, el asma es asma eosinofílica. En ciertos aspectos, el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ μ l.

30 En ciertos aspectos de los métodos proporcionados en el presente documento, el paciente tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) de al menos el 75% del valor pronosticado antes de la administración. En ciertos aspectos, el paciente usa corticoides inhalados (ICS) de dosis altas. En ciertos aspectos, el paciente tiene una puntuación de al menos 1.5 en el cuestionario de control del asma con anterioridad a la administración. En ciertos aspectos, el paciente usa agonistas β 2 de duración prolongada (LABA). En ciertos aspectos, el paciente tiene antecedentes de exacerbaciones. En ciertos aspectos, los antecedentes de exacerbaciones comprende al menos dos exacerbaciones en el año previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, los antecedentes exacerbaciones comprenden no más de seis exacerbaciones en el año previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

35 En ciertos aspectos de los métodos proporcionados en el presente documento, se administran al paciente al menos dos dosis de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

40 En ciertos aspectos de los métodos proporcionados en el presente documento, se administra al paciente una cantidad de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este que varía entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 100 mg por dosis. En ciertos aspectos, se administra al paciente una cantidad de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este de aproximadamente 20 mg por dosis. En ciertos aspectos, se administra al paciente una cantidad de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este de aproximadamente 30 mg por dosis. En ciertos aspectos, se administra al paciente una cantidad de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este de aproximadamente 100 mg por dosis.

45 En ciertos aspectos de los métodos proporcionados en el presente documento, se administra al paciente benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este una vez cada cuatro semanas a una vez cada doce semanas. En ciertos aspectos, se administra al paciente benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este una vez cada cuatro semanas. En ciertos aspectos, se administra al paciente benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este una vez cada ocho semanas. En ciertos aspectos, el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se administra una vez cada cuatro semanas durante doce semanas y luego, una vez cada ocho semanas.

50 En ciertos aspectos de los métodos proporcionados en el presente documento, el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se administra por vía parenteral. También se divulga en la presente el caso donde el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se administra por vía subcutánea.

En ciertos aspectos, el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se administra junto con la terapia con corticoides.

En ciertos aspectos, un método para mejorar la puntuación del cuestionario de asma de un paciente con asma comprende administrar a un paciente con asma 20-100 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, donde el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ μ l antes de la administración. En ciertos aspectos, el método comprende administrar 20 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, el caso donde los 20 mg de benralizumab se administran una vez cada cuatro semanas durante doce semanas y luego, una vez cada ocho semanas. En ciertos aspectos, el método comprende administrar 30 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, los 30 mg de benralizumab se administran una vez cada cuatro semanas durante ocho semanas y luego, una vez cada ocho semanas. En ciertos aspectos, los 30 mg de benralizumab se administran una vez cada cuatro semanas. En ciertos aspectos, el método comprende administrar 100 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, los 100 mg de benralizumab se administran una vez cada cuatro semanas durante doce semanas y luego, una vez cada ocho semanas.

En ciertos aspectos, un método para tratar el asma en un paciente con asma comprende administrar al paciente una dosis de al menos 2 y menos de 100 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, el método comprende administrar 20 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, el método comprende administrar 30 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, el método comprende administrar al paciente una dosis de al menos 20 y menos de 100 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, el método comprende administrar al paciente una dosis de al menos 30 y menos de 100 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, el método reduce las tasas de exacerbación del asma. En ciertos aspectos, el método reduce las tasas anuales de exacerbación del asma. En ciertos aspectos, la administración es subcutánea.

En ciertos aspectos de los métodos proporcionados, la administración del benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este resulta en la mejora de los síntomas del asma, conforme se muestra en las Figuras 2-10.

En ciertos aspectos de los métodos proporcionados, la administración del benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este resulta en la mejora de los síntomas del asma, conforme se muestra en los Ejemplos 1-2.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS GRÁFICOS/LAS FIGURAS

La **Figura 1** muestra el diagrama de flujo de estudio.

La **Figura 2** muestra el cambio a partir de la línea de base del ACQ-6 a las 24 semanas posteriores al tratamiento con placebo, 2 mg de benralizumab, 20 mg de benralizumab o 100 mg de benralizumab en pacientes con menos de 300 eosinófilos/ μ l y pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ l.

La **Figura 3** muestra el cambio interino (24 semanas) y de la Etapa I (52 semanas) a partir de la línea de base del ACQ-6 luego del tratamiento con placebo, 2 mg de benralizumab, 20 mg de benralizumab o 100 mg de benralizumab en pacientes con menos de 300 eosinófilos/ μ l y pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ l.

La **Figura 4** muestra el cambio interino (24 semanas) y de la Etapa I (52 semanas) a partir de la línea de base del ACQ-6 luego del tratamiento con placebo, 2 mg de benralizumab, 20 mg de benralizumab o 100 mg de benralizumab en pacientes con un uso medio o elevado de corticoides inhalados (ICS).

La **Figura 5** muestra el cambio interino (24 semanas) y de la Etapa I (52 semanas) a partir de la línea de base del ACQ-6 luego del tratamiento con placebo, 2 mg de benralizumab, 20 mg de benralizumab o 100 mg de benralizumab en pacientes con menos de 300 eosinófilos/ μ l y pacientes (i) con un uso medio de ICS o (ii) con un uso elevado de ICS.

La **Figura 6** muestra el cambio interino (24 semanas) y de la Etapa I (52 semanas) a partir de la línea de base del ACQ-6 luego del tratamiento con placebo, 2 mg de benralizumab, 20 mg de benralizumab o 100 mg de benralizumab en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ l y pacientes (i) con un uso medio de ICS o (ii) con un uso elevado de ICS.

Las **Figuras 7A y 7B** muestran los cambios a partir de la línea de base del ACQ-6 en pacientes con varios conteos eosinófilos.

La **Figura 8** muestra la evolución en el tiempo del cambio medio del ACQ-6 en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ l.

La **Figura 9** muestra la evolución en el tiempo del cambio de la puntuación global media de los síntomas diarios en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ l.

La **Figura 10** muestra el cambio del AQLQ medio en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ l.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Resulta importante señalar que el término "un" o "una" en relación con una entidad se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, se entiende que el término "un anticuerpo anti-IL-5 α " representa uno o más anticuerpos anti-IL-5 α . Los términos "un" (o "una"), "uno o más", y "al menos uno" pueden utilizarse indistintamente en la presente.

- En la presente se proporcionan métodos para mejorar los síntomas del asma, por ejemplo, conforme se evalúan mediante el uso de un cuestionario de asma, como el Cuestionario de Control del Asma (ACQ), el ACQ-6, el Cuestionario de Evaluación de la Terapia del Asma (ATAQ), la Prueba de Control del Asma (ACT), el Cuestionario de Calidad de Vida de Pacientes con Asma (AQLQ) o un registro diario de los síntomas del asma. Los síntomas pueden incluir, por ejemplo, vigilia durante la noche, los síntomas al despertar, la limitación de la actividad, la dificultad para respirar, la sibilancia y/o el uso de medicación de rescate (por ejemplo, un broncodilatador). Los síntomas también pueden incluir, por ejemplo, frecuencia y gravedad de los síntomas durante el día, frecuencia y gravedad de los síntomas durante la noche, evasión y limitación de la actividad, ansiedad relacionada con el asma y fatiga y/o uso de medicación de rescate. Los síntomas también pueden incluir, por ejemplo frecuencia de los síntomas durante el día, gravedad de los síntomas durante el día y/o gravedad de los síntomas durante la noche. Los métodos proporcionados incluyen administrar una cantidad efectiva de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.
- La información relativa al benralizumab (o fragmentos de este) para su uso en los métodos proporcionados en la presente se puede encontrar en la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. US 2010/0291073 A1. El benralizumab y los fragmentos de unión al antígeno de este para su uso en los métodos proporcionados en la presente comprenden una cadena pesada y una cadena ligera o una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera. En un aspecto adicional, el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este para su uso en los métodos proporcionados en la presente incluye cualquiera de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1-4. En un aspecto específico, el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este para su uso en los métodos proporcionados en la presente comprende una región variable de cadena ligera, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3. En un aspecto específico, el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este para uso en los métodos proporcionados en la presente incluye una cadena ligera, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y una cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4. También se divulga en la presente el caso donde el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este para uso en los métodos proporcionados en la presente comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de acuerdo con el sistema de numeración de Kabat de SEQ ID NO: 7-9, y donde la región variable de cadena ligera comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de acuerdo con el sistema de numeración de Kabat de SEQ ID NO: 10-12. Los entendidos en la técnica podrían identificar con facilidad los CDR de acuerdo con los sistemas de numeración Chothia, Abm u otros. En un aspecto específico, el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este para uso en los métodos proporcionados en la presente comprende las secuencias CDR de cadena pesada variable y cadena ligera variable del anticuerpo KM1259, como se divulga en el documento US 6,018,032.

- En ciertos aspectos, se administra benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este a un paciente, que concurre al consultorio médico o al servicio de urgencias médicas con asma. Dada la capacidad del benralizumab para reducir o agotar los conteos eosinófilos por hasta 12 semanas o más (véase US 2010/0291073), el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se puede administrar una sola vez o con poca frecuencia y aun así proporciona beneficios al paciente en relación con la mejora de la puntuación del ACQ y/o ACQ-6. En aspectos adicionales, se administran al paciente dosis adicionales de seguimiento. Las dosis de seguimiento se puede administrar en varios intervalos de tiempo, en función de la edad, el peso, la capacidad para cumplir con las instrucciones del médico, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos (eosinófilos de sangre o flemas), la medición de la proteína catiónica eosinófila (ECP), la medición neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y la medición de proteína básica mayor (MBP) del paciente, junto con otros factores, como la opinión del médico tratante. Los intervalos entre dosis pueden ser cada cuatro semanas, cada cinco semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 10 semanas, cada 12 semanas o intervalos más largos. También se divulga en la presente el caso donde los intervalos entre dosis pueden ser cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 12 semanas. En ciertos aspectos, la dosis única o primera dosis se administra al paciente con asma poco después de que el paciente se presenta con una exacerbación aguda, por ejemplo, una exacerbación leve, moderada o grave. Por ejemplo, la dosis única o primera dosis de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se puede administrar durante la visita a la clínica u hospital o, en el caso de las exacerbaciones muy graves, dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más días, por ejemplo, a los 7 días de la exacerbación aguda, lo que permite que los síntomas del paciente se estabilicen antes de la administración del benralizumab.

- En algunos aspectos, se administran al paciente al menos dos dosis de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En algunos aspectos, se administran al paciente al menos tres dosis, al menos cuatro dosis, al menos cinco dosis, al menos seis dosis o al menos siete dosis. En algunos aspectos, el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se administra durante cuatro semanas, durante ocho semanas, durante doce semanas, durante veinticuatro semanas o durante un año.

- La cantidad de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, que se administrará al paciente variará en función de diversos parámetros, como la edad, el peso, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos (eosinófilos de sangre o flemas), la medición de la proteína catiónica eosinófila (ECP), la medición neurotoxina derivada de eosinófilos

(EDN) y la medición de proteína básica mayor (MBP) del paciente, así como de otros factores, como la opinión del médico tratante. En ciertos aspectos, la dosis o el intervalo de dosis no depende del nivel de eosinófilos de las flemas.

En ciertos aspectos, se administra al paciente una o más dosis de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, donde la dosis es de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 30 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertos aspectos específicos, se administra al paciente una o más dosis de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, donde la dosis es de aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg o aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 20 mg. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 30 mg. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 100 mg.

En ciertos aspectos, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este de conformidad con los métodos proporcionados en la presente se realiza por vía parenteral. Por ejemplo, el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se puede administrar por infusión intravenosa o inyección subcutánea.

En ciertos aspectos, el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se administra de conformidad con los métodos proporcionados en la presente en combinación o junto con terapias adicionales para el asma. Estas terapias incluyen, a modo no taxativo, la terapia con corticosteroides inhalados, el tratamiento broncodilatador de largo o corto plazo, la administración de suplementos de oxígeno u otras terapias estándar, como aquellas que se describen, por ejemplo, en las Directrices NAEPP. En ciertos aspectos, el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este a un paciente con asma con antecedentes de exacerbaciones agudas sirve como terapia coadyuvante en situaciones de falta de cumplimiento con la forma estándar de manejo del asma.

Los métodos proporcionados en la presente pueden reducir significativamente las puntuaciones del ACQ o el ACQ-6 en asmáticos. Un cambio en el ACQ o ACQ-6 puede medirse en comparación con el ACQ o ACQ-6 esperado sobre la base de una gran población de pacientes, el ACQ o ACQ-6 medido en una población de control o el ACQ o ACQ-6 individual del paciente con anterioridad a la administración. En ciertos aspectos, la población de pacientes comprende aquellos pacientes que tuvieron ≥ 2 exacerbaciones, que requieren corticosteroides sistémicos orales en el último año. En ciertos aspectos, la población de pacientes comprende aquellos pacientes que tuvieron ≥ 2 exacerbaciones, que requieren la administración intermitente de corticosteroides sistémicos en el último año y ≤ 6 exacerbaciones, que requieren la administración intermitente de corticoides sistémicos en el último año. En ciertos aspectos, la población de pacientes comprende pacientes que tienen un recuento de eosinófilos de al menos 300 células/ μ l.

En ciertos aspectos, el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este mejora las puntuaciones del ACQ o ACQ-6 durante un período de 24 semanas con posterioridad a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, en comparación con la línea de base del ACQ o ACQ-6 del paciente. En ciertos aspectos, el paciente puede recibir las dosis de seguimiento de benralizumab o un fragmento de unión a antígeno del mismo en intervalos, por ejemplo, cada 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 12 semanas, o según lo pautado según la edad, el peso o la capacidad del paciente para cumplir con instrucciones del médico, evaluación clínica, recuento de eosinófilos (eosinófilos en sangre o esputo), medición de proteína catiónica eosinofílica (ECP), medición de neurotoxinas derivadas de eosinófilos (EDN), medición de proteínas básicas principales (MBP) y otros factores, incluido el juicio del médico tratante. El uso de los métodos proporcionados en este documento puede disminuir las puntuaciones de ACQ o ACQ-6 en al menos 0,4, al menos 0,5, al menos 0,6, al menos 0,7, al menos 0,8, al menos 0,9, al menos 1,0, al menos 1,1, al menos 1,2, al menos 1,3, al menos 1,4, al menos 1,5, al menos 1,6, al menos 1,7, al menos 1,8, al menos 1,9, al menos 2,0, al menos 2,1, al menos 2,2, al menos 2,3, al menos 2,4, al menos 2,5, al menos 2,6, al menos 2,7, al menos 2,8, al menos 2,9, o al menos 3,0 durante el período de 24 semanas.

En otros aspectos, el uso de los métodos proporcionados en este documento, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión a antígeno del mismo a un paciente con asma, mejora las puntuaciones ACQ o ACQ-6 durante un período de 52 semanas después de la administración del benralizumab o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En ciertos aspectos, los pacientes pueden recibir dosis de seguimiento de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este durante intervalos periódicos, por ejemplo, cada 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 12 semanas o según lo programado en función de la edad, el peso, la capacidad para cumplir con las instrucciones del médico, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos (eosinófilos de sangre o flemas), la medición de la proteína catiónica eosinofílica (ECP), la medición neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y la medición de proteína básica mayor (MBP) del paciente, así como de otros factores, como la opinión del médico tratante. En ciertos aspectos, el caso donde el intervalo es cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 12 semanas. El uso de los métodos proporcionados en la presente puede disminuir la puntuación del ACQ o ACQ-6 en al menos 0,4, al menos 0,5, al menos 0,6, al menos 0,7, al menos 0,8, al menos 0,9, al menos 1,0, al menos 1,1, al menos 1,2, al menos 1,3, al menos 1,4, al menos 1,5, al menos 1,6, al menos 1,7, al menos 1,8, al menos 1,9, al menos 2,0, al menos 2,1, al menos 2,2, al menos 2,3, al menos 2,4, en menos 2,5, al menos 2,6, al menos 2,7, al menos 2,8, al menos 2,9 o al menos 3,0.

En ciertos aspectos, el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este disminuye las puntuaciones del ACQ o ACQ-6 dentro de 4 semanas, dentro de 7 semanas, dentro de 8 semanas, dentro de 9 semanas, dentro de 10 semanas, dentro de 12 semanas, dentro de 16 semanas, dentro de 20 semanas, dentro de 24 semanas, dentro de 28 semanas, dentro de 32 semanas, dentro de 36 semanas, dentro de 40 semanas, dentro de 44 semanas, dentro de 48 semanas o dentro de 52 semanas.

Los métodos proporcionados en la presente también pueden mejorar significativamente las puntuaciones en las puntuaciones del diario de en los registros diarios de los síntomas de asma, que miden la frecuencia de los síntomas durante el día, la gravedad de los síntomas durante el día y la gravedad de los síntomas durante la noche. Un cambio en dichas puntuaciones de los registros diarios de síntomas puede medirse en comparación con una puntuación del registro diario de síntomas esperada sobre la base de una gran población de pacientes, la puntuación del registro diario de síntomas medida en una población de control o la puntuación del registro diario de síntomas individual del paciente con anterioridad a la administración. En ciertos aspectos, la población de pacientes comprende aquellos pacientes que tuvieron ≥ 2 exacerbaciones, que requieren corticosteroides sistémicos orales en el último año. En ciertos aspectos, la población de pacientes comprende aquellos pacientes que tuvieron ≥ 2 exacerbaciones, que requieren la administración intermitente de corticosteroides sistémicos en el último año y ≤ 6 exacerbaciones, que requieren la administración intermitente de corticoides sistémicos en el último año. En ciertos aspectos, la población de pacientes comprende pacientes que tienen un recuento de eosinófilos de al menos 300 células/ μ l.

En ciertos aspectos, el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este mejora las puntuaciones del registro diario de síntomas durante un período de 24 semanas con posterioridad a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, en comparación con la línea de base del registro diario de síntomas del paciente. En ciertos aspectos, los pacientes pueden recibir dosis de seguimiento de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este durante intervalos periódicos, por ejemplo, cada 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 12 semanas o según lo programado en función de la edad, el peso, la capacidad para cumplir con las instrucciones del médico, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos (eosinófilos de sangre o flemas), la medición de la proteína catiónica eosinófila (ECP), la medición neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y la medición de proteína básica mayor (MBP) del paciente, así como de otros factores, como la opinión del médico tratante. El uso de los métodos proporcionados en la presente puede disminuir las puntuaciones de los registros diarios de síntomas en al menos 0.5 durante el período de 24 semanas.

En otros aspectos, el uso de los métodos proporcionados en este documento, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión a antígeno del mismo a un paciente con asma, mejora las puntuaciones de síntomas diarios durante un período de 52 semanas después de la administración del benralizumab o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En ciertos aspectos, el paciente puede recibir las siguientes dosis de benralizumab o un fragmento de unión a antígeno del mismo en intervalos periódicos, por ejemplo, cada 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 12 semanas, o como pautado según la edad, el peso y la capacidad del paciente para cumplir con las instrucciones del médico, evaluación clínica, recuento de eosinófilos (eosinófilos en sangre o esputo), medición de proteína catiónica eosinófila (ECP), medición de neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN), medición de la proteína básica principal (MBP) y otros factores, incluyendo el juicio del médico tratante. En ciertos aspectos, el intervalo es cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 12 semanas. El uso de los métodos proporcionados en este documento puede disminuir las puntuaciones de los síntomas diarios en al menos 0,5.

En ciertos aspectos, el uso de los métodos proporcionados en el presente documento, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este disminuye las puntuaciones los registros diarios de síntomas dentro de 4 semanas, 5 semanas, dentro de 6 semanas, dentro de 7 semanas, dentro de 8 semanas, dentro de 9 semanas, dentro de 10 semanas, dentro de 12 semanas, dentro de 16 semanas, dentro de 20 semanas, dentro de 24 semanas, dentro de 28 semanas, dentro de 32 semanas, dentro de 36 semanas, dentro de 40 semanas, dentro de 44 semanas, dentro de 48 semanas o dentro de 52 semanas.

Los métodos proporcionados en la presente pueden aumentar significativamente las puntuaciones del AQLQ en asmáticos. Un cambio en el AQLQ puede medirse en comparación con un AQLQ esperado sobre la base de una gran población de pacientes, el AQLQ medido en una población de control o el AQLQ individual del paciente con anterioridad a la administración. En ciertos aspectos, la población de pacientes comprende aquellos pacientes que tuvieron ≥ 2 exacerbaciones, que requieren corticosteroides sistémicos orales en el último año. En ciertos aspectos, la población de pacientes comprende aquellos pacientes que tuvieron ≥ 2 exacerbaciones, que requieren la administración intermitente de corticosteroides sistémicos en el último año y ≤ 6 exacerbaciones, que requieren la administración intermitente de corticoides sistémicos en el último año. En ciertos aspectos, la población de pacientes comprende pacientes que tienen un recuento de eosinófilos de al menos 300 células/ μ l.

En ciertos aspectos, el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este mejora las puntuaciones del AQLQ durante un período de 24 semanas con posterioridad a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, en comparación con la línea de base del AQLQ del paciente. En ciertos aspectos, el paciente puede recibir dosis de seguimiento de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este durante intervalos periódicos, por ejemplo, cada 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 12 semanas o según lo programado en función de la edad, el

- peso, la capacidad para cumplir con las instrucciones del médico, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos (eosinófilos de sangre o flema), la medición de la proteína catiónica eosinófila (ECP), la medición neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y la medición de proteína básica mayor (MBP) del paciente, así como de otros factores, como la opinión del médico tratante. El uso de los métodos proporcionados en la presente puede aumentar las puntuaciones del AQLQ en al menos 0.5, al menos 0.6, al menos 0.7, al menos 0.8, al menos 0.9, al menos 1.0, al menos 1.1, al menos 1.2 o al menos 1.3 durante el período de 24 semanas.
- En otros aspectos, el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este a un paciente con asma mejora las puntuaciones del AQLQ durante un período de 52 semanas con posterioridad a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, el paciente puede recibir dosis de seguimiento de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este durante intervalos periódicos, por ejemplo, cada 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 12 semanas o según lo programado en función de la edad, el peso, la capacidad para cumplir con las instrucciones del médico, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos (eosinófilos de sangre o flema), la medición de la proteína catiónica eosinófila (ECP), la medición neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y la medición de proteína básica mayor (MBP) del paciente, así como de otros factores, como la opinión del médico tratante. En ciertos aspectos, el intervalo es cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 12 semanas. El uso de los métodos proporcionados en la presente puede aumentar las puntuaciones del AQLQ en al menos 0.4, al menos 0.5, al menos 0.6, al menos 0.7, al menos 0.8, al menos 0.9, al menos 1.0, al menos 1.1, al menos 1.2 o al menos 1.3.
- En ciertos aspectos, el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este aumenta las puntuaciones del AQLQ 6 dentro de 4 semanas, dentro de 8 semanas, dentro de 9 semanas, dentro de 10 semanas, dentro de 12 semanas, dentro de 16 semanas, dentro de 20 semanas, dentro de 24 semanas, dentro de 28 semanas, dentro de 32 semanas, dentro de 36 semanas, dentro de 40 semanas, dentro de 44 semanas, dentro de 48 semanas o dentro de 52 semanas.
- En ciertos aspectos, el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este a un paciente con asma, mejora la puntuación del cuestionario de asma (por ejemplo, el cuestionario de control de asma (ACQ)), reduce la tasa de exacerbación anual y/o aumenta el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁).
- En ciertos aspectos, el paciente es "eosinofílico positivo", lo que significa que el paciente es probable que sea eosinofílico.
- En ciertos aspectos, el paciente con asma tiene un recuento de eosinófilos particular en sangre, por ejemplo, previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. El recuento de eosinófilos en sangre se puede medir, por ejemplo, usando un hemograma (CBC) con diferencial de células.
- En ciertos aspectos, el paciente con asma tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/μl previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, el paciente con asma tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 350 células/μl, al menos 400 células/μl, al menos 450 células/μl o al menos 500 células/μl previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.
- En ciertos aspectos, el paciente con asma tiene un recuento de eosinófilos en sangre menor que 300 células/μl previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, el paciente con asma tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 100 células/μl, al menos 150 células/μl, al menos 180 células/μl, al menos 200 células/μl o al menos 250 células/μl previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.
- En ciertos aspectos, al paciente con asma se le prescribió o ha estado utilizando una dosis media de corticosteroides inhalados (ICS) previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. Una dosis media de ICS puede ser una dosis de al menos 600 μg a 1,200 μg de budesonida diaria o una dosis equivalente de otro ICS.
- En ciertos aspectos, al paciente con asma se le prescribió o ha estado utilizando una dosis alta de ICS previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. Una dosis alta de ICS puede ser una dosis de al menos 1,200 μg de budesonida diaria o una dosis equivalente de otro ICS. Una dosis alta de ICS también puede ser una dosis mayor que 1,200 μg a 2,000 μg de budesonida diaria o una dosis equivalente de otro ICS.
- En ciertos aspectos, al paciente con asma se le prescribió o ha estado utilizando corticosteroides orales previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este disminuye el uso de corticosteroides orales en un paciente con asma. En ciertos aspectos, la administración disminuye el uso de corticosteroides orales en un paciente con asma en al menos 50%.
- En ciertos aspectos, al paciente con asma se le prescribió o ha estado utilizando un agonista beta de acción prolongada (LABA) previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

En ciertos aspectos, al paciente con asma se le prescribió o ha estado utilizando ICS y LABA previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

En ciertos aspectos, el paciente con asma tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ μ L y alto uso de ICS previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

- 5 En ciertos aspectos, el paciente con asma tenía puntuación de ACQ o ACQ-6 de al menos 1.5, al menos 2.0, al menos 2.5, al menos 3.0 o al menos 3.5 previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. En ciertos aspectos, el paciente con asma tenía puntuación de ACQ o ACQ-6 no mayor a 3.2, no mayor a 3.0, no mayor a 2.9 o no mayor a 2.8 previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

Ejemplos

10 EJEMPLO 1: Pacientes y métodos

(a) INDIVIDUOS

- 15 Los individuos en este estudio debían tener de 18 a 75 años de edad, con un peso mayor que 45 kg y menor o igual a 150 kg (mayor que 100 libras pero menor o igual a 330 libras). También deben haber tenido un diagnóstico médico de asma durante un mínimo de 12 meses antes del examen, y el médico debió haber prescrito el uso diario de dosis medias o dosis altas de corticosteroides inhalados (ICS) además de agonistas beta de acción prolongada (LABA) o cualquier combinación de dosificación secuencial de dosis medias o dosis altas de ICS/LABA durante al menos 12 meses antes del examen. Las dosis medias y altas de ICS, como se definen en este estudio, se muestran en la Tabla 1 que sigue a continuación.

Tabla 1: Dosis diarias comparativas estimadas para corticosteroides inhalados

Droga	Dosis diaria media (Adultos)	Dosis diaria alta (Adultos)
Beclometazona HFA/MDI 40 o 80 μ g/puff	> 240-480 μ g	> 480 μ g
Budesonida DPI 90, 180 o 200 μ g/inhalación	> 600-1,200 μ g	> 1,200 μ g
Ciclesonida HFA/MDI 80 o 160 μ g/inhalación	> 160-320 μ g	> 320-1,280 μ g
Flunisolida CFC/MDI 250 μ g/puff	> 1,000-2,000 μ g	> 2,000 μ g
Flunisolida HFA/MDI 80 μ g/puff	> 320-640 μ g	> 640 μ g
Fluticasona HFA/MDI: 44, 110 o 220 μ g/puff DPI: 50, 100 o 250 μ g/puff	> 264-440 μ g > 300-500 μ g	> 440 μ g > 500 μ g
Mometasona DPI 200 μ g/inhalación	400 μ g	> 400 μ g
Acetónido de triamcinolona CFC/MDI 75 μ g/puff	> 750-1,500 μ g	> 1,500 μ g

CFC = clorofluorocarbono; DPI = inhalador de polvo seco; HFA = hidrofluoroalcano; MDI = inhalador de dosis medida.

- 20 La dosis de otros medicamentos de control de asma debe haber sido estable en los individuos durante al menos 30 días antes del examen. Los individuos también deben haber tenido por lo menos 2, pero no más de 6, exacerbaciones de asma documentadas en los 12 meses anteriores al examen, que exigió el uso de una ráfaga de corticosteroides sistémicos. Los individuos también deben haber tenido un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) prebroncodilatador en la mañana de al menos el 40% y menos del 90% pronosticado durante el período del examen
- 25 (descrito más adelante). Los individuos también de haber cumplido uno de los siguientes criterios:

a) Prueba de reversibilidad posbroncodilatador de la obstrucción del flujo de aire $\geq 12\%$ y ≥ 200 mL documentada en los 36 meses antes de la aleatorización o prueba de una respuesta positiva [PC20 ≤ 8 mg/mL] a una provocación con metacolina documentada en los 36 meses anteriores a la aleatorización; O

b) Aumento posbroncodilatador del FEV₁ $\geq 12\%$ y ≥ 200 mL en la tercera semana de la visita de examen; O

- 30 c) Si a) y b) no se cumplen y se cumplan todos los otros criterios de inclusión/exclusión, los individuos con un FEV₁ ≥ 1.5 L y 60% $\geq$ pronosticado para la segunda semana de la visita de examen son elegibles para someterse a una provocación con metacolina en la segunda semana de la visita de examen en los sitios donde la prueba de metacolina estaba disponible. Si el individuo logra una respuesta positiva, (PC20 ≤ 8 mg/mL), entonces se cumplió con este criterio de inclusión.

- 35 Los individuos también deben haber tenido una puntuación en el Cuestionario de Control de Asma (ACQ) de al menos 1.5, al menos dos veces durante el período del examen.

Los individuos no podían participar si tenían una exposición a cigarrillos de 1 paquete por día por 10 años o más o si habían sido fumadores dentro de los 12 meses anteriores al examen o tenían una enfermedad (por ejemplo, cualquier enfermedad respiratoria eosinófila de las vías inferiores distinta de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística) que, en opinión del investigador o médico, pudiera interferir con la evaluación. Tampoco pudieron participar los individuos que habían recibido una ráfaga de corticosteroides orales o corticosteroides sistémicos de acción corta en los 30 días anteriores al examen o durante el período del examen.

(b) DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio comprendió un estudio multicéntrico de fase 2b, aleatorio, doble ciego, con placebo controlado y rangos de dosis (número ClinicalTrials.gov: NCT01238861) en el que se administraron dosis múltiples de benralizumab por vía subcutánea a pacientes con asma. Benralizumab se administró en dosis de 2, 20 o 100 mg y se realizó seguimiento a los pacientes durante 1 año. El diagrama de flujo de estudio se muestra en la Figura 1.

Un período de examen de tres semanas precedió a la administración de benralizumab o el placebo. Durante el período de 3 semanas, los individuos continuaron utilizando la misma dosis media o alta del producto con combinación de ICS/LABA antes de la participación en el estudio (se requiere una dosis de ICS/LABA para estar estable durante 30 días antes del período de examen de 3 semanas). Los individuos permanecieron con la misma dosis de ICS/LABA durante todo el estudio.

La composición administrada benralizumab contenía benralizumab (50 mg/ml), 10 mM de histidina, 10 mM de histidina HCl monohidrato, 9% (p/v) de dihidrato de trehalosa, y 0.004% (p/v) de polisorbato-20, pH 6. La composición administrada placebo contenía 10 mM de histidina, 10 mM de histidina clorohidrato monohidrato, 9% (p/v) de dihidrato de trehalosa, y 0.02% (p/v) de polisorbato-20, pH 6.

Los individuos recibieron dos inyecciones subcutáneas (SC) de 1 ml de benralizumab o placebo cada cuatro semanas para las primeras 3 dosis en la Semana 1 (Día 1), 4, y 8 y luego cada 8 semanas para las últimas 4 dosis en las Semanas 16, 24, 32 y 40. Después de la semana 40, se realizó seguimiento de los individuos durante 12 semanas (hasta la semana 52). El día de la recepción de la primera dosis de benralizumab o placebo se consideró Día 1.

Se completó el ACQ-6 en cada visita de examen y semanalmente en casa hasta la visita de la Semana 52. Los sitios comprobaron la adhesión de los individuos con el ACQ-6 en cada visita hasta la semana 52. Específicamente, el ACQ-6 se realizó en la visita de examen 1 (es decir, la visita 1 en el día -21) y luego se completó semanalmente en casa. Se revisó el ACQ-6 en la visita de examen 2 (es decir, la visita 2 en aproximadamente el día -14), si hubo visita 2, y en la visita de examen 3 (es decir, la visita 3 en aproximadamente el día -7). La adhesión a completar el ACQ-6 en casa se revisó en la semana 1 (día 1), semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 24, semana 40 y semana 52. Se les pidió que recordaran cómo había sido su situación respecto del asma durante la semana anterior para responder a una pregunta sobre el uso de broncodilatadores y preguntas sobre 5 síntomas.

El cambio desde la línea de base (la última evaluación válida antes de la primera administración del producto sujeto a investigación en el día 1) en el ACQ-6 medio se resumió por tratamiento y visita. El cambio desde la línea de base en ACQ-6 medio en varias visitas puede analizarse por ANCOVA con tratamiento y valores de línea de base como posibles covariables.

Los individuos también completaron Diarios de Síntomas de Asma cada mañana en su casa. Se revisaron estos diarios en cada visita de examen (con excepción de la primera visita de examen) y semanalmente hasta la semana 52. En estos diarios, se pidió a los individuos que recuerden su experiencia respecto de la frecuencia y gravedad de los síntomas durante el día y la noche, limitación y evasión de la actividad, ansiedad relacionada con el asma y la fatiga, así como el uso de medicación de rescate. Los individuos puntuaron la frecuencia durante el día, la gravedad durante el día y la gravedad durante la noche de 0 (sin síntomas) a 4 (síntomas más frecuentes/graves). La puntuación global de los síntomas se calcula como el promedio de estas 3 preguntas sobre síntomas.

Los individuos también completaron el Cuestionario sobre la Calidad de Vida de Pacientes con Asma (AQLQ) (versión estandarizada). El AQLQ [S] es un cuestionario de 32 ítems que mide la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con asma. Juniper *et al.*, *Chest*. 115: 1265-70 (1999). Se completó el AQLQ [S] en la visita de examen de la Semana -3 y el Día 1, y luego cada 4 semanas en casa hasta la visita de la Semana 52. Se verificó la adhesión en visitas selectas hasta la visita de la Semana 52. El cuestionario consta de 4 áreas separadas (síntomas, limitaciones en la actividad, función emocional y estímulos ambientales). Se les pidió a los individuos que recuerden sus experiencias durante las 2 semanas previas y que puntuaran cada una de las 32 preguntas en una escala de 7 puntos que van desde 7 (sin deterioro) a 1 (deficiencia severa). La puntuación total se calculó como la respuesta media a todas las preguntas. Las puntuaciones de las 4 áreas individuales (síntomas, limitaciones en la actividad, función emocional y estímulos ambientales) son las medias de las respuestas a las preguntas de cada uno de las áreas. Las mejoras individuales tanto en la puntuación global como en la puntuación individual del área de 0.5 fueron identificadas como un cambio mínimamente importante mientras que los cambios de puntuación > 1.5 fueron identificados como cambios significativamente grandes. Juniper *et al.*, *J Clin Epidemiol*. 47: 81-7 (1994).

(c) EVALUACIONES DE SEGURIDAD

Se monitorearon los eventos adversos tras la administración del placebo o benralizumab. Otras evaluaciones incluyeron el examen físico, el monitoreo de signos vitales y los exámenes de laboratorio.

EJEMPLO 2: Resultados

(a) PARTICIPACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE BASE

- 5 Las características basales de los individuos asignados al azar que recibieron una dosis del producto sujeto a investigación se mencionan en la Tabla 2 que sigue a continuación. La dosis media de ICS era de 1100 equivalentes de budesonida en general, 700 equivalentes de budesonida en el estrato de dosis media y 1600 equivalentes de budesonida en el estrato de dosis alta.

Tabla 2: Demografía de Eosinófilos de Base (EOS)

POBLACIÓN	PLACEBO EOS <300	BENRALIZUMAB EOS <300	PLACEBO EOS ≥ 300	BENRALIZUMAB EOS ≥ 300
N	139	151	83	232
Edad promedio (años)	50.3	51.2	45.2	46.3
Género femenino (%)	71	70	66	68
Raza blanca (%)	76	80	64	65
BMI (promedio)	29.6	29.2	28.8	28.5
EOS promedio células/μl	149	156	542	548-615
OCS crónica (%)	2.2%	7.9%	4.8%	4.3%
FEV ₁ (L) % pred	70.0	54-69	65	64-67
Reversibilidad (%)	12.5	13-18	15.5	17-19
Exacerbaciones históricas	2.2	2.3-2.5	2.2	2.3-2.5
ACQ en la línea de base	2.5	2.5-2.8	2.6	2.4-2.7
Asma en la infancia SI	32%	33-38%	40%	37-41%
Antecedentes de pólipos nasales SI	10.8%	11.9%	14.5%	19.3%
FE _{NO} promedio ppb	22.1	21-39	34.8	34-42

- 10 OCS = corticosteroides orales; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en un segundo; ACQ = cuestionario de control de asma; FENO = fracción de óxido nítrico exhalado.

Las características basales de los individuos asignados al azar que recibieron una dosis del producto sujeto a investigación y tenían un recuento de eosinófilos basal de al menos 300 células/μl se muestran en la Tabla 3 que sigue a continuación.

- 15 **Tabla 3: Demografía de ICS con línea de base EOS de al menos 300 células/μl**

POBLACIÓN	PLACEBO MEDIO ICS	BENRALIZUMAB MEDIO ICS	PLACEBO ALTO ICS	BENRALIZUMAB ALTO ICS
N	43	121	40	111
Edad promedio (años)	45	46-47	45	45-47
Género femenino (%)	65	63	68	70-79
Raza blanca (%)	56	66	73	63
BMI (promedio)	27.3	27.6-28.3	30.3	27.8-30.0
EOS promedio células/μl	480	462-625	608	605-656
OCS crónica (%)	0	0	10%	9%
FEV ₁ (L) % pred	68.8	64-70	60	63-65
Reversibilidad (%)	16%	17-23%	15%	14-21%
Exacerbaciones históricas	2.2	2.1-2.5	2.3	2.4-2.5
ACQ en la línea de base	2.6	2.3-2.6	2.7	2.6-2.8
Asma en la infancia SI	42%	36%	38%	27-53%
Antecedentes de pólipos nasales SI	14%	11%	15%	23-37%
FE _{NO} promedio ppb	38.3	35-45	31.0	33-39

OCS = corticosteroides orales; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en un segundo; ACQ = cuestionario de control de asma; FENO = fracción de óxido nítrico exhalado.

(b) EFICACIA

- 20 Los efectos de la administración de benralizumab en ACQ-6 se muestran en las Figuras 2 a 8. Por ejemplo, los datos de la Figura 2 demuestran que en la semana 24, los pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/μl que recibieron 2, 20 o 100 mg de benralizumab mostraron disminuciones en las puntuaciones de ACQ-6. Resultados similares se observaron también en la semana 52 (Figura 3). Los datos en la Figura 4 demuestran que las puntuaciones de ACQ-6 mejoraron en los pacientes que recibieron ICS ya sea en dosis media o alta, pero la mejora fue mayor en los pacientes que recibieron altas dosis de ICS. Los datos de la Figura 5 comparan los cambios en la

puntuación de ACQ-6 en pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre inferior a 300 células/ μ l que estaban recibiendo una dosis media de ICS con los que recibieron dosis alta de ICS y los datos en la Figura 6 comparan los cambios en la puntuación de ACQ-6 en pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ μ l que estaban recibiendo una dosis media de ICS con los que recibieron dosis alta de ICS. La Figura 7 proporciona un desglose más detallado por número de eosinófilos. Como se muestra en la Figura 8, una diferencia en la puntuación de ACQ-6 entre los pacientes que recibieron placebo y benralizumab era observable ya desde la semana 7 en pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ μ l.

Los efectos de la administración de benralizumab en la puntuación de síntomas generales en diarios de síntomas de asma se muestran en la Figura 9. Los pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ μ l que recibieron 100 mg de benralizumab mostraron disminuciones en las puntuaciones generales de síntomas diarios mayores a 0.5.

Los efectos de la administración de benralizumab en la puntuación del AQLQ se muestran en la Figura 10. Los pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ μ l que recibieron benralizumab mostraron aumentos en las puntuaciones del AQLQ superiores a 0.5 o 1.0.

(c) SEGURIDAD

Ocurrieron eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) en una frecuencia mayor en aproximadamente 10 puntos porcentuales en los pacientes tratados con benralizumab en comparación con los tratados con placebo. Ocurrieron eventos adversos severos surgidos del tratamiento (TE-SAE) en frecuencias similares en los pacientes tratados con benralizumab y placebo. Los TEAE y TE-SAE no dependían de las dosis en los pacientes tratados con benralizumab.

(d) ANTICUERPOS ANTIFÁRMACOS

El desarrollo de anticuerpos antifármacos (ADA) a benralizumab estaba inversamente relacionado con la dosis; la proporción más alta de individuos ADA-positivos se produjo con la dosis de 2 mg (véase Tabla 4). La incidencia de titulación alta de ADA (≥ 400) fue de 12% y 9% en los grupos de dosis de 20 y 100 mg, respectivamente. Una titulación alta de ADA se asoció con una reducción de la concentración de benralizumab y diversos grados de recuperación de eosinófilos, cuando está presente. El impacto de la farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) de una titulación alta de ADA se redujo a exposiciones más altas de drogas. No se observó ningún patrón entre TEAE y ADA.

Tabla 4: Anticuerpos antifármacos en la Semana 24

Grupo de tratamiento	Cantidad total de individuos	% de individuos con titulación ADA positivo	% de individuos con titulación ADA ≥ 400
Placebo	222	8.1% (n = 18)	3% (n = 6)
Benralizumab 2mg	81	34.6% (n = 28)	23% (n = 19)
Benralizumab 20mg	81	18.5% (n = 15)	12% (n = 10)
Benralizumab 100mg	222	21.2% (n = 47)	9% (n = 20)

Basándose tanto en PK como en consideraciones inmunológicas, los pacientes adicionales recibirán la dosis de 30 mg de benralizumab. En algunos pacientes, la dosis de benralizumab de 30 mg se administrará cada cuatro semanas. En algunos pacientes, la dosis de benralizumab de 30 mg se administrará una vez cada cuatro semanas para tres dosis y luego, una vez cada ocho semanas.

(e) EXAMEN

El presente estudio demuestra que benralizumab mejora los síntomas de asma conforme se evaluó con ACQ-6. Se observaron mejoras en todas las dosis, pero se evidenció un mayor beneficio en las dosis de 20 y 100 mg, con respecto a la dosis de 2 mg. Además, las puntuaciones de ACQ-6 mejoraron más en los pacientes con altas dosis de ICS/LABA que los de dosis media de ICS/LABA. Los diarios de síntomas de asma también informaron mejoras en las puntuaciones generales de síntomas basado en la frecuencia diaria de los síntomas, la gravedad de los síntomas durante el día y la gravedad de los síntomas durante la noche. El aumento de las puntuaciones del AQLQ en pacientes también indica mejoría de los síntomas.

EJEMPLO 3: Evaluación adicional de la dosis

Se realizó un modelo de dosis-eficacia para identificar dosis adicionales de benralizumab que reducen las tasas de exacerbaciones anuales y son seguras y bien toleradas. El modelo indicaba que una dosis de aproximadamente 30 mg es la dosis mínima eficaz para producir un efecto máximo del tratamiento del 90%. Por lo tanto, los pacientes con asma no controlada reciben inyecciones subcutáneas de 30 mg de benralizumab o placebo. Las dosis de 30 mg se administran (i) cada cuatro semanas o (ii) cada cuatro semanas durante ocho semanas (3 dosis) y luego cada ocho semanas (es decir, cada 8 semanas, incluyendo una dosis adicional en la semana 4). La cantidad de exacerbaciones en pacientes que reciben 30 mg de benralizumab se compara con la cantidad de exacerbaciones en pacientes que reciben placebo con el fin de demostrar que la dosis de 30 mg de benralizumab disminuye las tasas de exacerbación anual.

Además, se analiza el número de exacerbaciones en pacientes con recuento basal de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/μl con el fin de demostrar que la dosis de 30 mg de benralizumab puede ser eficaz para reducir las tasas de exacerbaciones anuales de este tipo de pacientes.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad de comprensión, será obvio que ciertos cambios y modificaciones pueden practicarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

LISTADO DE SECUENCIAS

SEQ ID NO:1

>US20100291073_1 Secuencia 1 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGTSEDIINYNWYQKPKGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
EDFATYYCQQGYTLPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 2

>US20100291073_2 Secuencia 2 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGTSEDIINYNWYQKPKGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
EDFATYYCQQGYTLPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
Q
ESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 3

>US20100291073_3 Secuencia 3 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYVIHWVRQRPGQGLAWMGYINPYNDGTYNERFKGKVTITSDRSTSTV
Y
MELSSLRSEDYAVYLCGREGIRYYGLLDYWGQGTLLVTVSS

SEQ ID NO: 4

>US20100291073_4 Secuencia 4 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYVIHWVRQRPGQGLAWMGYINPYNDGTYNERFKGKVTITSDRSTSTV
Y
MELSSLRSEDYAVYLCGREGIRYYGLLDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
V
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
N
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 5

>US20100291073_5 Secuencia 5 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens
DLLPDEKISLLPPVNFITIKVTGLAQVLLQWKPNPDQEQRNVNLEYQVKINAPKEDDYETRITESKCVTLHKGFSA
SVRT
ILQNDHSLASSWASAEHAPPGSPGTSIVNLTCTNTTETDNYSLRSYQVSLHCTWLVGTDAPEDTQYFLYYRGS
WTE
ECQEYSKDTLGRNIACWFPRTFILSKGRDWLAVLVNGSSKHSAIRPFDQLFALHAIDQINPPLNVTAEIEGTRLS
IQWEK
PVSAFPIHCFDYEVKIHNTNRNGYLQIEKLMTNAFISIIDLSKYDVQVRAAVSSMCREAGLWSEWSQPIYVGN
DEHKPLR
EWFVIVIMATICFILLILSLICKICHLWKLFPPIPAPKSNIKDLFVTTNIEKAGSSETEIEVICYIEKPGVETLED
SVF

SEQ ID NO: 6

>US20100291073_6 Secuencia 6 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Mus musculus
DLLNHKKFLLLPVNFITIKATGLAQVLLHWDPNPDQEQRHVDLEYHVKINAPQEDEYDTRKTESKCVTPLHEGFA
ASVRT
ILKSSHTTLASSWVSAELKAPPGSPGTSVNTLTCTHTTVSSHTHLRPYQVSLRCTLVVGKDAPEDTQYFLYYR
FGVLTE
KCQEYSRDALNRNTACWFPRTFINSKGFEQLAVHINGSSKRAAIKPFQDLFSLAIDQVNPVRNVTVIEISN
SLYIQWEK
PLSAFPDHCNFYELKIYNTKNGHIQKEKLIANKFISKIDDVSTYSIQVRAAVSSPCRMPPGRWGEWSQPIYV
GKERKSLVE
WHLIVLPTAACFVLLIFSLICRVCHLWTRLFPPVPAPKSNIKDLPVVTEYEKPSNETKIEVVHCVEEVGFEV
MGNSTF

SEQ ID NO: 7 - VH CDR1

SYVIH

SEQ ID NO: 8 - VH CDR2

YINPYNDGTYNERFKG

SEQ ID NO: 9 - VH CDR3

EGIRYYGLLDY

SEQ ID NO: 10 - VL CDR1

GTSEDIINYNL

SEQ ID NO: 11 – VL CDR2
HTSRLQS

SEQ ID NO: 12 – VL CDR3
QQGYTLPTY

5 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ASTRAZENECA AB

<120> MÉTODOS PARA MEJORAR LOS SÍNTOMAS DE ASMA MEDIANTE EL USO DE BENRALIZUMAB

10 <130> IL5R-605-EP-PCD

<140>

<141>

15 <150> 61/864.950

<151> 12-08-2013

<160> 12

20 <170> Patentin versión 3.5

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 1

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Thr Ser Glu Asp Ile Ile Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 2

<211> 214

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

30

ES 2 901 634 T3

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	1	5	10	15
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Ser	Glu	Asp	Ile	Ile	Asn	Tyr	20	25	30	
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	35	40	45	
Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	50	55	60	
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	65	70	75	80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Tyr	Thr	Leu	Pro	Tyr	85	90	95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	100	105	110	
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	115	120	125	
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	130	135	140	
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	145	150	155	160
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	165	170	175	
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	180	185	190	
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	195	200	205	
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys	210													

<210> 3
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

ES 2 901 634 T3

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

<210> 4
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 4

ES 2 901 634 T3

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

ES 2 901 634 T3

Val 130	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser 135	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser 140	Gly	Gly	Thr	Ala
Ala 145	Leu	Gly	Cys	Leu	Val 150	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro 155	Glu	Pro	Val	Thr	Val 160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly 165	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly 170	Val	His	Thr	Phe	Pro 175	Ala
Val	Leu	Gln	Ser 180	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser 185	Leu	Ser	Ser	Val	Val 190	Thr	Val
Pro	Ser	Ser 195	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln 200	Thr	Tyr	Ile	Cys 205	Asn	Val	Asn	His
Lys	Pro 210	Ser	Asn	Thr	Lys	Val 215	Asp	Lys	Lys	Val	Glu 220	Pro	Lys	Ser	Cys
Asp 225	Lys	Thr	His	Thr	Cys 230	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala 235	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly 240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe 245	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys 250	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu 255	Met
Ile	Ser	Arg	Thr 260	Pro	Glu	Val	Thr	Cys 265	Val	Val	Val	Asp	Val 270	Ser	His
Glu	Asp 275	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn 280	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly 285	Val	Glu	Val
His	Asn 290	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro 295	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr 300	Asn	Ser	Thr	Tyr
Arg 305	Val	Val	Ser	Val	Leu 310	Thr	Val	Leu	His	Gln 315	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly 320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys 325	Lys	Val	Ser	Asn	Lys 330	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro 335	Ile
Glu	Lys	Thr	Ile 340	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly 345	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro 350	Gln	Val
Tyr	Thr	Leu 355	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp 360	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn 365	Gln	Val	Ser
Leu	Thr 370	Cys	Leu	Val	Lys	Gly 375	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp 380	Ile	Ala	Val	Glu

ES 2 901 634 T3

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 5

<211> 400

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 5

Asp Leu Leu Pro Asp Glu Lys Ile Ser Leu Leu Pro Pro Val Asn Phe
1 5 10 15

Thr Ile Lys Val Thr Gly Leu Ala Gln Val Leu Leu Gln Trp Lys Pro
20 25 30

Asn Pro Asp Gln Glu Gln Arg Asn Val Asn Leu Glu Tyr Gln Val Lys
35 40 45

Ile Asn Ala Pro Lys Glu Asp Asp Tyr Glu Thr Arg Ile Thr Glu Ser
50 55 60

Lys Cys Val Thr Ile Leu His Lys Gly Phe Ser Ala Ser Val Arg Thr
65 70 75 80

Ile Leu Gln Asn Asp His Ser Leu Leu Ala Ser Ser Trp Ala Ser Ala
85 90 95

Glu Leu His Ala Pro Pro Gly Ser Pro Gly Thr Ser Ile Val Asn Leu
100 105 110

Thr Cys Thr Thr Asn Thr Thr Glu Asp Asn Tyr Ser Arg Leu Arg Ser
115 120 125

Tyr Gln Val Ser Leu His Cys Thr Trp Leu Val Gly Thr Asp Ala Pro
130 135 140

ES 2 901 634 T3

Glu	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Trp	Thr	Glu	145	150	155	160
Glu	Cys	Gln	Glu	Tyr	Ser	Lys	Asp	Thr	Leu	Gly	Arg	Asn	Ile	Ala	Cys	165	170	175	
Trp	Phe	Pro	Arg	Thr	Phe	Ile	Leu	Ser	Lys	Gly	Arg	Asp	Trp	Leu	Ala	180	185	190	
Val	Leu	Val	Asn	Gly	Ser	Ser	Lys	His	Ser	Ala	Ile	Arg	Pro	Phe	Asp	195	200	205	
Gln	Leu	Phe	Ala	Leu	His	Ala	Ile	Asp	Gln	Ile	Asn	Pro	Pro	Leu	Asn	210	215	220	
Val	Thr	Ala	Glu	Ile	Glu	Gly	Thr	Arg	Leu	Ser	Ile	Gln	Trp	Glu	Lys	225	230	235	240
Pro	Val	Ser	Ala	Phe	Pro	Ile	His	Cys	Phe	Asp	Tyr	Glu	Val	Lys	Ile	245	250	255	
His	Asn	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Leu	Met	Thr	Asn	260	265	270	
Ala	Phe	Ile	Ser	Ile	Ile	Asp	Asp	Leu	Ser	Lys	Tyr	Asp	Val	Gln	Val	275	280	285	
Arg	Ala	Ala	Val	Ser	Ser	Met	Cys	Arg	Glu	Ala	Gly	Leu	Trp	Ser	Glu	290	295	300	
Trp	Ser	Gln	Pro	Ile	Tyr	Val	Gly	Asn	Asp	Glu	His	Lys	Pro	Leu	Arg	305	310	315	320
Glu	Trp	Phe	Val	Ile	Val	Ile	Met	Ala	Thr	Ile	Cys	Phe	Ile	Leu	Leu	325	330	335	
Ile	Leu	Ser	Leu	Ile	Cys	Lys	Ile	Cys	His	Leu	Trp	Ile	Lys	Leu	Phe	340	345	350	
Pro	Pro	Ile	Pro	Ala	Pro	Lys	Ser	Asn	Ile	Lys	Asp	Leu	Phe	Val	Thr	355	360	365	
Thr	Asn	Tyr	Glu	Lys	Ala	Gly	Ser	Ser	Glu	Thr	Glu	Ile	Glu	Val	Ile	370	375	380	
Cys	Tyr	Ile	Glu	Lys	Pro	Gly	Val	Glu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Val	Phe	385	390	395	400

<210> 6
<211> 398

ES 2 901 634 T3

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 6

```

Asp Leu Leu Asn His Lys Lys Phe Leu Leu Leu Pro Pro Val Asn Phe
1          5          10          15

Thr Ile Lys Ala Thr Gly Leu Ala Gln Val Leu Leu His Trp Asp Pro
20          25          30

Asn Pro Asp Gln Glu Gln Arg His Val Asp Leu Glu Tyr His Val Lys
35          40          45

Ile Asn Ala Pro Gln Glu Asp Glu Tyr Asp Thr Arg Lys Thr Glu Ser
50          55          60

Lys Cys Val Thr Pro Leu His Glu Gly Phe Ala Ala Ser Val Arg Thr
65          70          75

Ile Leu Lys Ser Ser His Thr Thr Leu Ala Ser Ser Trp Val Ser Ala
85          90          95

Glu Leu Lys Ala Pro Pro Gly Ser Pro Gly Thr Ser Val Thr Asn Leu
100         105         110

Thr Cys Thr Thr His Thr Val Val Ser Ser His Thr His Leu Arg Pro
115         120         125

Tyr Gln Val Ser Leu Arg Cys Thr Trp Leu Val Gly Lys Asp Ala Pro
130         135         140

Glu Asp Thr Gln Tyr Phe Leu Tyr Tyr Arg Phe Gly Val Leu Thr Glu
145         150         155         160

Lys Cys Gln Glu Tyr Ser Arg Asp Ala Leu Asn Arg Asn Thr Ala Cys
165         170         175

Trp Phe Pro Arg Thr Phe Ile Asn Ser Lys Gly Phe Glu Gln Leu Ala
180         185         190

Val His Ile Asn Gly Ser Ser Lys Arg Ala Ala Ile Lys Pro Phe Asp
195         200         205

Gln Leu Phe Ser Pro Leu Ala Ile Asp Gln Val Asn Pro Pro Arg Asn
210         215         220

```

ES 2 901 634 T3

Val Thr Val Glu Ile Glu Ser Asn Ser Leu Tyr Ile Gln Trp Glu Lys
225 230 235 240

Pro Leu Ser Ala Phe Pro Asp His Cys Phe Asn Tyr Glu Leu Lys Ile
245 250 255

Tyr Asn Thr Lys Asn Gly His Ile Gln Lys Glu Lys Leu Ile Ala Asn
260 265 270

Lys Phe Ile Ser Lys Ile Asp Asp Val Ser Thr Tyr Ser Ile Gln Val
275 280 285

Arg Ala Ala Val Ser Ser Pro Cys Arg Met Pro Gly Arg Trp Gly Glu
290 295 300

Trp Ser Gln Pro Ile Tyr Val Gly Lys Glu Arg Lys Ser Leu Val Glu
305 310 315 320

Trp His Leu Ile Val Leu Pro Thr Ala Ala Cys Phe Val Leu Leu Ile
325 330 335

Phe Ser Leu Ile Cys Arg Val Cys His Leu Trp Thr Arg Leu Phe Pro
340 345 350

Pro Val Pro Ala Pro Lys Ser Asn Ile Lys Asp Leu Pro Val Val Thr
355 360 365

Glu Tyr Glu Lys Pro Ser Asn Glu Thr Lys Ile Glu Val Val His Cys
370 375 380

Val Glu Glu Val Gly Phe Glu Val Met Gly Asn Ser Thr Phe
385 390 395

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 7

Ser Tyr Val Ile His
1 5

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 8

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Arg Phe Lys
1 5 10 15

Gly

ES 2 901 634 T3

<210> 9
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5
 <400> 9
 Glu Gly Ile Arg Tyr Tyr Gly Leu Leu Gly Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 10
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 10
 <400> 10
 Gly Thr Ser Glu Asp Ile Ile Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10
 15
 <210> 11
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 20
 <400> 11
 His Thr Ser Arg Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 12
 Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad efectiva de benralizumab para el uso en un método para tratar el asma, donde se determina el tratamiento por una mejora en una puntuación del cuestionario de asma; donde el cuestionario de asma es el cuestionario de control de asma (ACQ), el cuestionario de control de asma-6 (ACQ-6), o el cuestionario de calidad de vida de pacientes con asma (AQLQ); donde se administra al paciente una dosis de 30 mg de benralizumab una vez cada cuatro semanas.
2. El benralizumab para el uso de la reivindicación 1, donde el cuestionario evalúa al menos un síntoma seleccionado del grupo que consiste en vigilia durante la noche, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancia, uso de medicación de rescate, frecuencia y gravedad de los síntomas durante el día, frecuencia y gravedad de los síntomas durante la noche, evasión y limitación de la actividad, ansiedad relacionada con el asma y la fatiga, opcionalmente donde el cuestionario evalúa la vigilia durante la noche, los síntomas al despertar, la limitación de la actividad, la dificultad para respirar, la sibilancia y el uso de medicación de rescate o donde el cuestionario evalúa la frecuencia de los síntomas durante el día, la gravedad de los síntomas durante el día y la gravedad de los síntomas durante la noche.
3. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la administración mejora un síntoma de asma del paciente, opcionalmente donde el síntoma de asma se selecciona del grupo que consiste en vigilia durante la noche, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancia, uso de medicación de rescate, frecuencia y gravedad de los síntomas durante el día, frecuencia y gravedad de los síntomas durante la noche, evasión y limitación de la actividad, ansiedad relacionada con el asma y la fatiga.
4. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la puntuación de ACQ la puntuación del ACQ-6 del paciente disminuye, opcionalmente donde la puntuación del ACQ-6 del paciente disminuye dentro de las 7 semanas de la primera administración.
5. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el asma es asma eosinofílico o donde el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ μ l.
6. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el paciente tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) de al menos el 75% del valor pronosticado antes de la administración.
7. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el paciente tiene una puntuación del cuestionario de control de asma de al menos 1.5 antes de la administración.
8. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde al paciente se le administran al menos dos dosis de benralizumab.
9. El benralizumab para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 6-8, en donde la puntuación de ACQ-6 del paciente disminuye después de la administración del benralizumab.
10. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 o 6-9, donde la puntuación de ACQ-6 se reduce en al menos 0.5 opcionalmente en al menos 1, opcionalmente en al menos 2.
11. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el paciente usa corticoesteroides de alta dosis inhalados (ICS).
12. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el paciente usa agonistas β 2 de acción prolongada (LABA).
13. El benralizumab para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el paciente tiene antecedentes de exacerbaciones, opcionalmente donde los antecedentes de exacerbaciones comprenden al menos dos exacerbaciones en el año previo a la administración de benralizumab opcionalmente donde los antecedentes de exacerbaciones comprenden no más de seis exacerbaciones en el año previo a la administración de benralizumab.
14. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el benralizumab se administra parentalmente opcionalmente donde el benralizumab se administra de manera subcutánea.
15. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el benralizumab se administra junto con terapia de corticosteroides.

MÉTODOS PARA MEJORAR LOS SÍNTOMAS DE ASMA MEDIANTE EL USO DE BENRALIZUMAB

Resumen

5 En el presente documento se proporcionan métodos para mejorar los síntomas del asma, por ejemplo, medidos por un cuestionario de control del asma, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de benralizumab o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

Diagrama de flujo del estudio

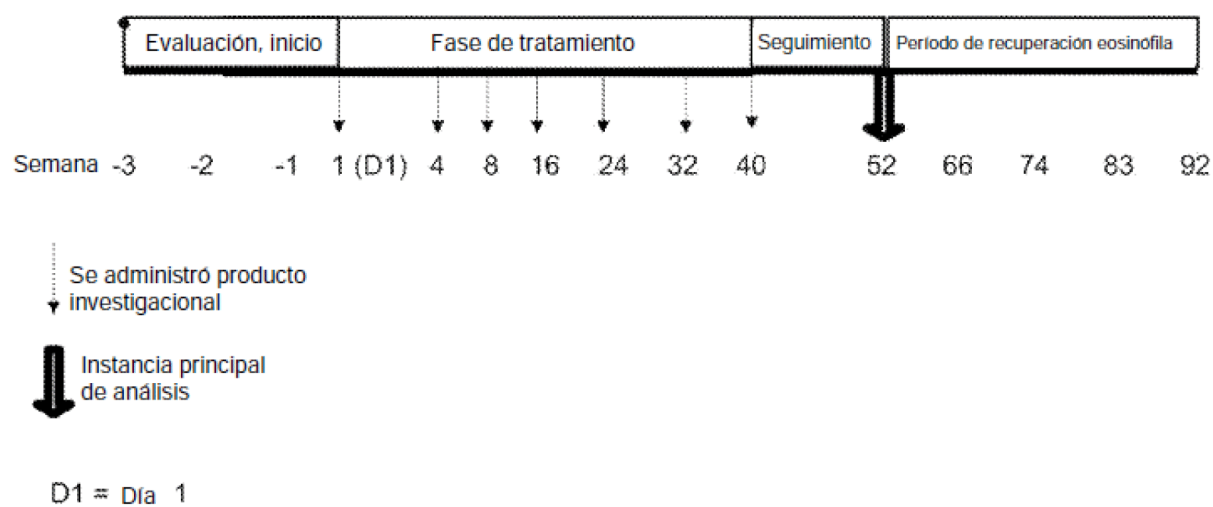


Figura 1

Cambio a partir de la línea de base del ACQ-6 según el conteo eosinófilo en sangre

EOS		Semana 24*				Semana 24			
		(a partir de interino)				(a partir de etapa I)			
	Grupo de tratamiento	N	Cambio a partir de la línea de base	Diferencia	valor- <i>p</i>	N	Cambio a partir de la línea de base	Diferencia	valor- <i>p</i>
<300	Placebo	103	-0.70			103	-0.70		
	2mg	12	-1.50	-0.864	---	12	-1.50	-0.864	---
	20mg	5	-1.00	-0.214	---	5	-1.00	-0.214	---
	100mg	81	-0.79	-0.174	0.230	81	-0.79	-0.174	0.230
≥ 300	Placebo	57	-0.71			57	-0.71		
	2mg	43	-0.86	-0.169	0.367	43	-0.86	-0.169	0.367
	20mg	51	-1.04	-0.486	0.011	51	-1.04	-0.486	0.011
	100mg	74	-1.06	-0.367	0.028	74	-1.06	-0.367	0.028

*Nota: Los análisis de los resultados interinos de la semana 24 y los resultados de etapa I de la semana 24 son coherentes

Figura 2

Cambio a partir de la línea de base del ACQ-6 según el conteo eosinófilo en sangre

EOS		Semana 24*				Semana 52			
		(a partir de interino)				(a partir de etapa I)			
	Grupo de tratamiento	N	Cambio a partir de la línea de base	Diferencia	valor- <i>p</i>	N	Cambio a partir de la línea de base	Diferencia	valor- <i>p</i>
<300	Placebo	103	-0.70			60	-0.89		
	2mg	12	-1.50	-0.843	---	7	-1.62	-0.723	---
	20mg	5	-1.00	-0.214	---	5	-2.00	-0.816	---
	100mg	81	-0.79	-0.174	0.230	60	-1.02	-0.221	0.233
≥ 300	Placebo	57	-0.71			38	-0.76		
	2mg	43	-0.86	-0.169	0.367	35	-1.00	-0.339	0.156
	20mg	51	-1.04	-0.486	0.011	35	-1.14	-0.433	0.083
	100mg	74	-1.06	-0.367	0.028	52	-1.26	-0.532	0.015

*Nota: Los análisis de los resultados interinos de la semana 24 y los resultados de etapa I de la semana 24 son coherentes

Figura 3

Cambio a partir de la línea de base del ACQ-6 según el estado de la línea de base ICS

ICS		Semana 24*				Semana 52			
		(a partir de interino)				(a partir de etapa I)			
	Grupo de tratamiento	N	Cambio a partir de la línea de base	Diferencia	valor- <i>p</i>	N	Cambio a partir de la línea de base	Diferencia	valor- <i>p</i>
Medio	Placebo	91	-0.82			58	-1.03		
	2mg	23	-1.00	-0.148	0.479	17	-1.26	-0.173	0.54
	20mg	29	-0.62	0.039	0.839	19	-0.85	0.092	0.725
	100mg	82	-0.89	-0.164	0.227	61	-1.19	-0.310	0.094
Alto	Placebo	69	-0.54			40	-0.57		
	2mg	32	-0.99	-0.368	0.102	25	-0.99	-0.465	0.062
	20mg	27	-1.49	-0.971	<0.001	21	-1.61	-0.888	0.003
	100mg	74	-0.95	-0.354	0.044	50	-1.06	-0.468	0.039

*Nota: Los análisis de los resultados interinos de la semana 24 y los resultados de etapa I de la semana 24 son coherentes

Figura 4

Cambio a partir de la línea de base del ACQ-6 según el conteo eosinófilo y el estado de la línea de base ICS

Estado de EOS e ICS		Semana 24*				Semana 52			
		(a partir de interino)				(a partir de etapa I)			
	Grupo de tratamiento	N	Cambio a partir de la línea de base	Diferencia	valor- <i>p</i>	N	Cambio a partir de la línea de base	Diferencia	valor- <i>p</i>
ICS= Medio EOS < 300	Placebo	58	-0.85			35	-1.12		
	2mg	6	-1.06	-0.18	---	3	-1.94	-0.634	---
	20mg	3	-1.28	-0.01	---	3	-1.83	-0.553	---
	100mg	41	-0.81	-0.12	0.507	30	-1.23	-0.222	0.383
ICS= Alto EOS < 300	Placebo	45	-0.50			25	-0.58		
	2mg	6	-1.94	-1.54	---	4	-1.38	-0.872	---
	20mg	2	-0.58	-0.65	---	2	-2.25	-1.201	---
	100mg	40	-0.78	-0.24	0.312	30	-0.81	-0.213	0.453

*Nota: Los análisis de los resultados interinos de la semana 24 y los resultados de etapa I de la semana 24 son coherentes

Figura 5

Cambio a partir de la línea de base del ACQ-6 según el conteo eosinófilo y el estado de la línea de base ICS

Estado de EOS e ICS		Semana 24*				Semana 52			
		(a partir de interino)				(a partir de etapa I)			
	Grupo de tratamiento	N	Cambio a partir de la línea de base	Diferencia	valor- <i>p</i>	N	Cambio a partir de la línea de base	Diferencia	valor- <i>p</i>
ICS= Medio EOS ≥ 300	Placebo	33	-0.78			23	-0.89		
	2mg	17	-0.99	-0.21	0.431	14	-1.12	-0.189	0.583
	20mg	26	-0.54	0.02	0.926	16	-0.67	0.090	0.751
	100mg	41	-0.98	-0.24	0.264	31	-1.14	-0.334	0.211
ICS= Alto EOS ≥ 300	Placebo	24	-0.63			15	-0.56		
	2mg	26	-0.77	-0.13	0.624	21	-0.92	-0.530	0.118
	20mg	25	-1.56	-1.03	0.001	19	-1.54	-0.976	0.021
	100mg	33	-1.17	-0.54	0.045	21	-1.43	-0.855	0.024

*Nota: Los análisis de los resultados interinos de la semana 24 y los resultados de etapa I de la semana 24 son coherentes

Figura 6

ACQ-6 según el conteo eosinófilo - semana 24

Instancia de conteos EOS	Grupo de tratamiento	N	Cambio a partir de la línea base ACQ6 a W24	Diferencia	valor-p
≥150	Placebo**	114	-0.68		
	2 mg	53	-0.092	-0.227	0.150
	20mg	55	-1.02	-0.441	0.006
	100mg**	129	-1.01	-0.311	0.011
<150	Placebo	46	-0.76		
	2 mg	2	-3.00		
	20mg	1	-2		
	100mg	26	-0.51	-0.018	0.943
≥200	Placebo	98	-0.75		
	2 mg	52	-0.094	-0.207	0.191
	20mg	55	-1.02	-0.393	0.015
	100mg	116	-1.05	-0.291	0.025
<200	Placebo	62	-0.62		
	2 mg	3	-2.06		
	20mg	1	-2		
	100mg	39	-0.54	-0.156	0.448

Figura 7A

ACQ-6 según el conteo eosinófilo - semana 24

Instancia de conteos EOS	Grupo de tratamiento	N	Cambio a partir de la línea base ACQ6 a W24	Diferencia	valor-p
≥300	Placebo**	57	-0.71		
	2 mg	43	-0.86	-0.169	0.367
	20mg	51	-1.04	-0.486	0.011
	100mg**	74	-1.06	-0.367	0.028
<300	Placebo	103	-0.70		
	2 mg	12	-1.50		
	20mg	5	-1		
	100mg	81	-0.79	-0.174	0.230
≥400	Placebo	36	-0.88		
	2 mg	30	-0.81	-0.120	0.617
	20mg	42	-1.19	-0.516	0.030
	100mg	45	-1.10	-0.392	0.067
<400	Placebo	124	-0.65		
	2 mg	25	-1.22	0.440	0.044
	20mg	14	-0.60	-0.045	0.866
	100mg	110	-0.85	-0.200	0.114

Figura 7B

Evolución en el tiempo de ACQ6 media: cambio a partir de la línea de base a la semana 24 en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ l

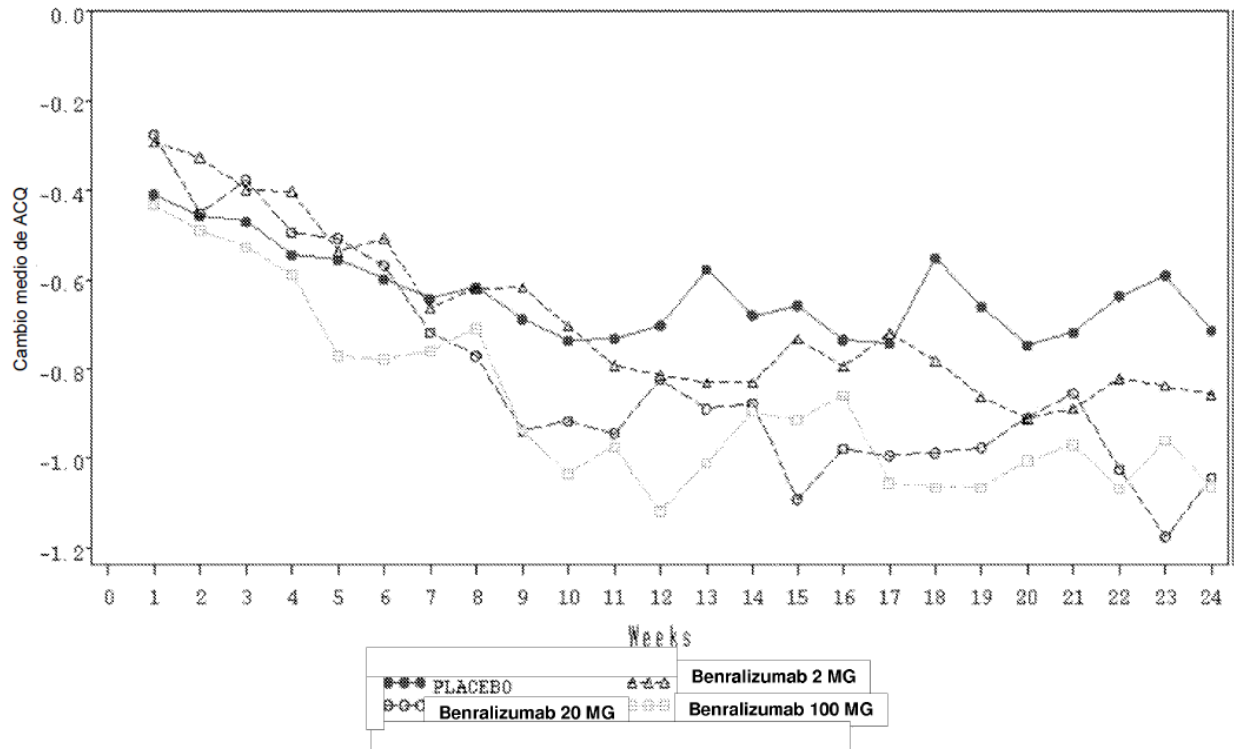


Figura 8

Evolución en el tiempo de la puntuación global media de los síntomas: cambio a partir de la línea de base a la semana 24 en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ l

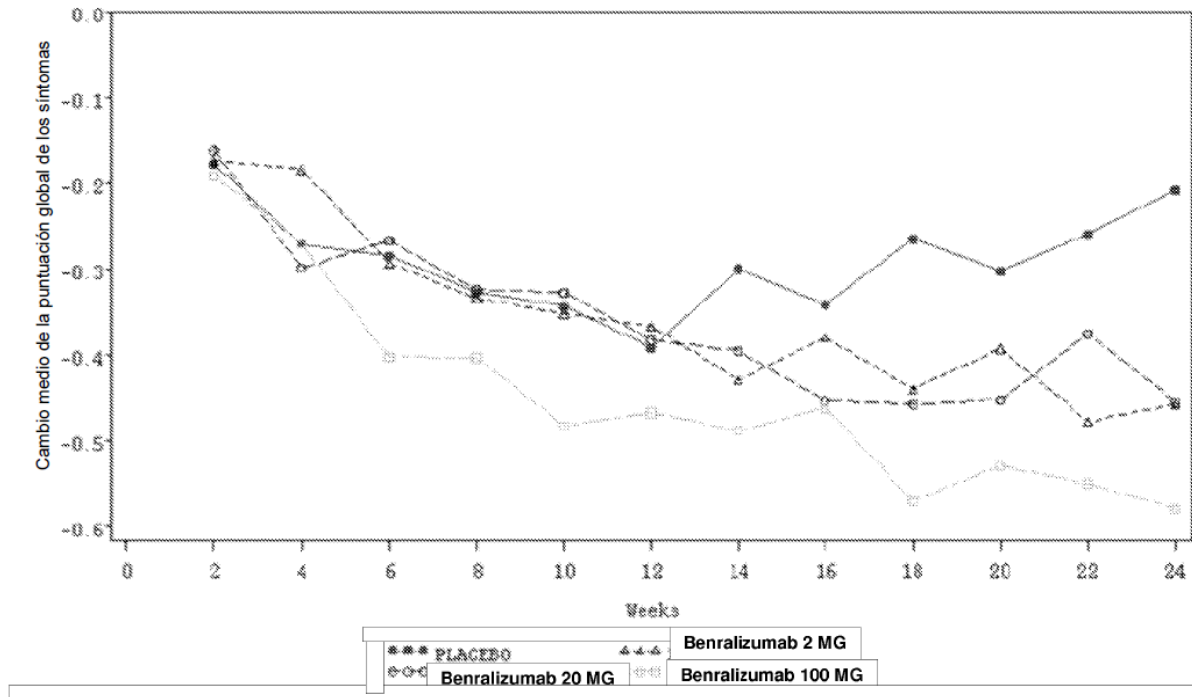


Figura 9

Evolución de AQLQ media: cambio a partir de la línea de base a la semana 24 en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ l

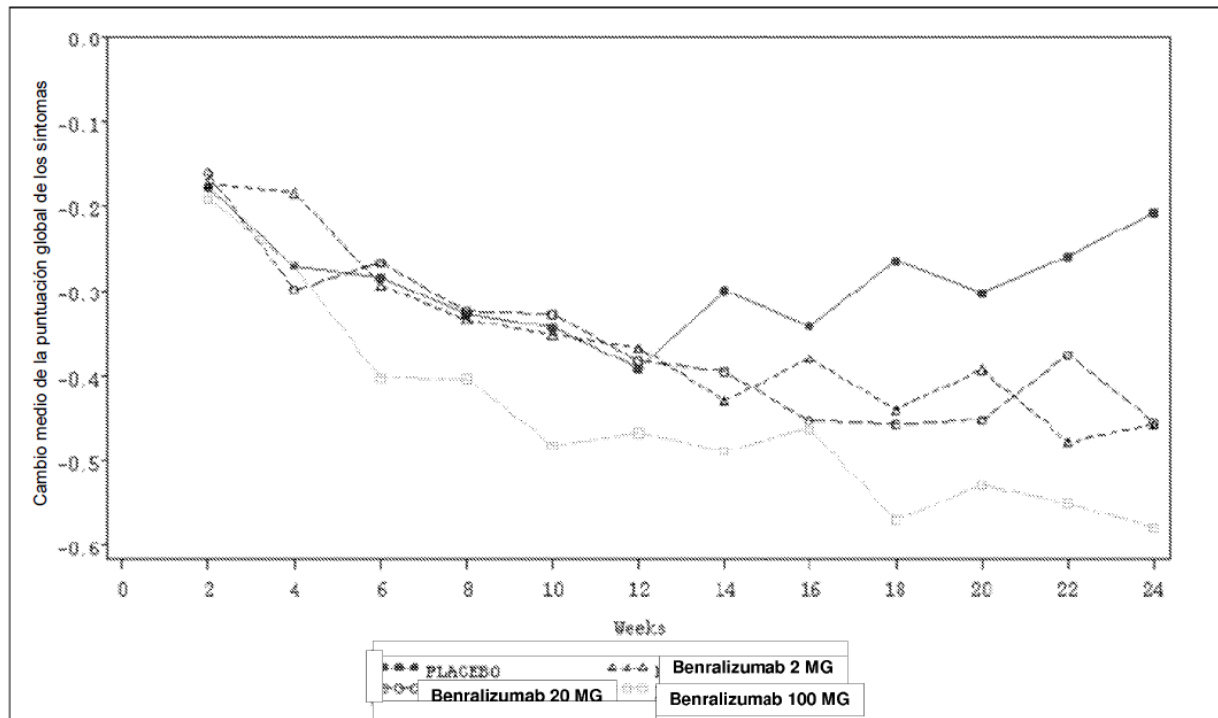


Figura 10