

ÖZET**BENRALİZUMAB KULLANARAK ASTIM ALEVLENME ORANLARINI AZALTMA
YÖNTEMLERİ**

- 5 Burada bir astım hastasında astım alevlenmelerini azaltma yöntemleri sağlanmakta olup, hastaya etkili bir miktarda anti-interlökin-5 reseptörü (IL-5R) antikor benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının verilmesini içerir.

İSTEMLER

1. Astım tedavisinde kullanım için etkili bir miktarda benralizumab olup, özelliği benralizumabın astım hastalarına uygulanmasıdır, burada uygulama hastanın alevlenme oranını azaltır ve burada benralizumab on iki hafta boyunca dört haftada bir ve sonrasında her sekiz haftada bir 30 mg dozda uygulanır.
2. İstem 1'e göre kullanım için benralizumab olup, özelliği astımın eozinofilik astım olmasıdır.
3. İstemler 1 veya 2'den herhangi birine göre kullanım için benralizumab olup, özelliği hastanın en az 300 hücre/ μ l kan eozinofil sayımına sahip olmasıdır.
4. İstemler 1 - 3'ten herhangi birine göre kullanım için benralizumab olup, özelliği hastanın uygulamadan önce en az %75 tahmin edilen bir basınçlı ekspirasyon hacmine (FEV₁) sahip olmasıdır.
5. İstemler 1 - 4'ten herhangi birine göre kullanım için benralizumab olup, özelliği hastanın uygulamadan önce en az 1.5 olan bir astım kontrol anket skoruna sahip olmasıdır.
6. İstemler 1 - 5'ten herhangi birine göre kullanım için benralizumab olup, özelliği antikoron uygulanmasını takiben yıllık alevlenme oranını azaltmasıdır.
7. İstemler 1 - 6'dan herhangi birine göre kullanım için benralizumab olup, özelliği yıllık alevlenme oranının, isteğe bağlı olarak en az %35, isteğe bağlı olarak en az %40, isteğe bağlı olarak en az %50, isteğe bağlı olarak en az %60 oranında düşürülmesidir.
8. İstemler 1 - 7'den herhangi birine göre kullanım için benralizumab olup, özelliği hastanın yüksek dozda inhale kortikosteroidler (ICS) kullanmasıdır.
9. İstemler 1 - 8'den herhangi birine göre kullanım için benralizumab olup, özelliği hastanın, uzun etkili β 2 agonistleri (LABA) kullanmasıdır.

10. İstemler 1 - 9'dan herhangi birine göre kullanım için benralizumab olup, özelliği hastanın, bir alevlenme öyküsüne sahip olmasıdır, isteğe bağlı olarak burada alevlenme öyküsü, benralizumab uygulamasından önceki yıl içinde en az iki alevlenmeyi içerir, isteğe bağlı olarak burada alevlenme öyküsü, benralizumab uygulamasından önceki yıl içinde en fazla altı alevlenmeyi içerir.

5

11. İstemler 1 - 10'dan herhangi birine göre kullanım için benralizumab olup, özelliği benralizumabın parenteral olarak uygulanmasıdır, isteğe bağlı olarak burada benralizumab sübkütan olarak uygulanır.

10

12. İstemler 1 - 11'den herhangi birine göre kullanım için benralizumab olup, özelliği benralizumabın kortikosteroid tedavisine ek olarak uygulanmasıdır.

TARİFNAME

BENRALİZUMAB KULLANARAK ASTİM ALEVLENME ORANLARINI AZALTMA YÖNTEMLERİ

5 ALT YAPI

Dünyada 300 milyondan fazla insanın astımı vardır. Uzun etkili bronkodilatörler ve inhale kortikosteroidlerin kullanımına rağmen, hekim muayenehanelerine yapılan programsız ziyaretler, acil servislere yapılan ziyaretler (ED) ve astım alevlenmelerinden 10 dolayı hastaneye yatışlar sık sık meydana gelmektedir ve astıma bağlı sağlık giderlerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. (Masoli M *et al.*, *Allergy* 59: 469-78 (2004)).

Akut astım alevlenmelerinin ardından relapsın, taburcu edildikten sonra sistemik 15 steroidlerin kullanılmasına rağmen 12 haftada %41 ila 52 arasında değiştiği bildirilmiştir (Lederle F, *et al. Arch Int Med* 147: 2201-03 (1987)). Bu hastaların yönetimi, ciddi refrakter hastalıklar veya tıbbi tedaviye uymadaki yetersizlik ve/veya isteksizlik nedeniyle sorunlu olduğunu kanıtlanmıştır. Hastaneye başvuran hastalarla ilgili bir çalışmada, bazıları ölümcül astıma sahip olan hastaların %50'si taburcu olduktan 20 sonraki 7 gün içerisinde sistemik kortikosteroid ile uyumlu değildi (Krishnan J, *et al., AJRCCM* 170: 1281-85 (2004)). Rutin kaliteli sağlık hizmetlerine (özellikle şehir içi) yetersiz erişim, eğitim eksikliği veya hastalıklarının anlaşılabilmesi, hastalıklarının kronik yapısını kabul etmede isteksizlik veya ilaç alamama gibi birçok faktör uyumsuzluğa katkıda bulunabilir.

25

Birçok kanıt dizisi eozinofilleri astımlı hava yolu inflamasyonunun ana nedensel hücrelerinden biri olarak gösterir (James A. *Curr Opin Pulm Med* 11 (1): 1-6 (2005)). Periferik kan (PB) eozinofili, akut astımın relapsında risk faktörüdür (Janson C and Herala M. *Resp Med* 86 (2):101-104 (1992)). Periferik kan eozinofili hastalarında 30 astımdan ölme riski eozinofili olmayanlara göre 7.4 (güven aralığı, 2.8-19.7) kat daha fazla idi (Ulrik C and Fredericksen J. *Chest* 108: 10-15 (1995)). Nekropsi sonuçları, fatal astımın 2 ayrı patojenik enflamatuvar mekanizmasını tanımlamıştır (Restrepo R and Peters J. *Curr Opin Pulm Med* 14: 13-23 (2008)). Bir nötrofilik infiltrat aniden ölenlerde daha belirgindir (semptomların başlamasından yaklaşık 2 saat sonra), bir 35 eozinofilik infiltrat daha uzun süren astım krizlerinden ölenlerde daha yaygındır. Acil

astım semptomları ile birlikte ED'ye başvuran hastalarda balgam ve kan eozinofilleri de artabilir (Bellido-Casado J, *et al.*, *Arch Bronconeumol* 46 (11):587-93 (2010)). Eozinofilleri hedef alan tedaviler, klinik kılavuzların kullanımına kıyasla astım alevlenmelerinin sayısında ve şiddetinde bir azalmaya yol açmaktadır (Green R, *et al.*, *Lancet* 360: 1715-21 (2002); Haldar P, *et al.*, *NEJM* 360: 973-84 (2009)).

Benralizumab (MEDI-563), eozinofiller ve bazofiller üzerinde eksprese edilen interlökin-5 reseptörü alfa (IL-5R α) alfa zincirine bağlanan hümanize bir monoklonal antikordur (mAb). Antikor bağımlı hücre sitotoksitesisi ile bu hücrelerin apoptozisini indükler. Hafif astımlı erişkinlere uygulanan tek bir intravenöz (IV) doz benralizumab, hedefi eksprese eden eozinofil/bazofil kemik iliği progenitörleri üzerindeki etkilerinden dolayı uzun süreli PB eozinozeni tetiklemiştir (Busse W, *et al.* *JACI* 125: 1237-1244 e2 (2010)). Ek olarak, tek bir benralizumab dozu, acil servise şiddetli astım alevlenmeleri olan hastalarda kan eozinofil sayımını önemli ölçüde azaltmıştır (WO 2013/066780). Benralizumab, kemik iliği veya çevre bölgedeki diğer hücre soylarını etkilemez. (Kolbeck R, *et al.*, *JACI* 125: 1344-53 (2010)).

US 2012/0328606, bir deneğin, uyarılmış balgamdaki beyaz hücrelerin ölçülmesine basit bir alternatif olarak beyaz kan hücresi oranlarının belirlenmesine dayanan bir akciğer hastalığı veya bozukluğunun teşhisi yöntemleri ve bahsedilen deneklerin tedavi yöntemleriyle ilgilidir.

US 2012/0156194, astım dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere TH2 inhibisyonu ile ilgili bozuklukları teşhis etme ve tedavi etme yöntemleri ile ilgilidir.

25

WO 2013/066780, bir astım hastasında astımın şiddetli alevlenmelerinin sayısını ve şiddetini azaltma yöntemlerine ilişkin olarak, bir astım akut alevlenme öyküsü olan bir hastaya etkili bir miktarda anti-interlökin-5 reseptörü (IL-5R) antikoru veya bunun antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasını içerir.

30

Klinik Araştırma NCT00768079 ("A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenously Administered MEDI-563"), MEDI-563'ün iki doz IV doz rejiminin (0.3 ve 1.0 mg/kg) akut astım alevlenmesinin tedavisi için acil bir sağlık tesisi ziyareti gerektiren astım alevlenmelerine sahip yetişkin bireyler (relaps ve de novo) oranı üzerindeki etkisini değerlendirmiştir.

35

Klinik Araştırmanın (NCT01914757) ("Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroids Plus Long-Acting β_2 Agonist") amacı, Benralizumab'ın inhale kortikosteroidler ve oral kortikosteroidler ve ilave astım kontrolörleri ile birlikte veya bunlar olmaksızın uzun etkili bir β_2 agonisti alan astım alevlenmesi oranını azaltıp azaltmadığını belirlemektir.

Önceki çalışmalar, balgamdaki eozinofillerin azaltılmasına odaklanan bir ayakta tedavi stratejisinin, sonraki astım alevlenmelerinin sayısını azalttığını göstermiştir (Green R, *et al.*, Lancet 360: 1715-21 (2002); Haldar P, *et al.*, NEJM 360:973-84 (2009)).

Böylece, astım alevlenmelerinin azaltılmasının yüksek karşılanma ihtiyacı göz önüne alındığında ve bazı astım deneklerinin eozinofilik bir bileşene sahip olmaları durumunda, yetişkin bireylerde benralizumabın astım alevlenme oranlarına etkisi incelenmiştir.

15

KISA AÇIKLAMA

Bu açıklamada yıllık astım alevlenme hızını azaltma yöntemleri sağlanmaktadır. Ayrıca burada, astımın yıllık alevlenme hızını azaltmak için bir astım hastasına etkili bir miktarda benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasını içeren bir yöntem açıklanmaktadır.

Burada ayrıca astım tedavisi için yöntemler de sağlanmaktadır. Ayrıca burada açıklanan astım tedavisine yönelik bir yöntem, astım hastasına etkili bir miktarda benralizumab veya bunun antijen bağlayıcı bir fragmanının uygulanmasını içerir, burada hasta uygulamadan önce en az 300 hücre/ μ l kan eozinofil sayımına sahiptir.

Ayrıca burada açıklanan astım tedavisine yönelik bir yöntem, bir astım hastasına etkili bir miktarda benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasını içerir, burada hasta uygulama öncesi en az %75 öngörülen değerinde bir zorunlu ekspiratuar hacmine (FEV₁) sahiptir.

Ayrıca burada açıklanan astım tedavisine yönelik bir yöntem, astım hastalarına en az iki doz benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasını içerir.

35

Burada ayrıca, uygulamanın hastanın alevlenme oranını düşürdüğü durum da açıklanmaktadır. Burada ayrıca, uygulamanın hastanın yıllık alevlenme oranını azalttığı durum da açıklanmaktadır. Burada ayrıca, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından sonraki yıllık alevlenme oranının en az %35 oranında azaldığı da açıklanmaktadır. Ayrıca burada, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasını takiben yıllık alevlenme oranının en az %40 oranında azaldığı açıklanmaktadır. Ayrıca burada, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasını takiben yıllık alevlenme oranının en az %50 oranında azaldığı açıklanmaktadır. Ayrıca burada, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasını takiben yıllık alevlenme oranının en az %60 oranında azaldığı açıklanmaktadır.

Burada ayrıca astımın eozinofilik astım olduğu da açıklanmaktadır. Burada ayrıca hastanın en az 300 hücre/ μ l kan eozinofil sayımına sahip olduğu açıklanmaktadır.

Burada ayrıca, uygulamadan önce hastanın en az %75 öngörülen bir basınçlı ekspiratuar hacmine (FEV₁) sahip olduğu da açıklanmaktadır. Ayrıca burada, hastanın uygulamadan önce en az 1.5 astım kontrol anket skoruna sahip olduğu açıklanmaktadır. Ayrıca burada, hastanın yüksek dozda inhale kortikosteroidleri (ICS) kullandığı durum açıklanmaktadır. Ayrıca burada, hastanın uzun etkili β 2 agonistleri (LABA) kullandığı durum açıklanmaktadır. Ayrıca burada, hastanın bir alevlenme öyküsü olduğu da açıklanmaktadır. Ayrıca burada alevlenme öyküsünün, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önceki yıl içinde en az iki alevlenmeyi içerdiği açıklanmaktadır. Aynı zamanda, burada alevlenme öyküsünün, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önceki yıl içinde en fazla altı alevlenmeyi içerdiği açıklanmaktadır.

Burada ayrıca, hastaya en az iki doz benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulandığı açıklanmaktadır.

Burada ayrıca benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının doz başına yaklaşık 2 mg ila yaklaşık 100 mg arasında uygulandığı açıklanmaktadır. Burada ayrıca, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının doz başına yaklaşık 20 mg olarak uygulandığı açıklanmaktadır. Burada ayrıca, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının doz başına yaklaşık 30 mg'da uygulandığı

açıklanmaktadır. Burada ayrıca, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının doz başına yaklaşık 100 mg uygulandığı açıklanmaktadır.

5 Burada ayrıca, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının dört haftada bir ila on iki haftada bir uygulandığı açıklanmaktadır. Burada ayrıca, benralizumab veya bunun antijen bağlayıcı fragmanının dört haftada bir uygulandığı açıklanmaktadır. Burada ayrıca, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının sekiz haftada bir uygulandığı açıklanmaktadır. Ayrıca burada, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının on iki hafta boyunca dört haftada bir ve daha sonra her
10 sekiz haftada bir uygulandığı açıklanmaktadır.

Burada ayrıca, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının parenteral olarak uygulandığı açıklanmaktadır. Burada ayrıca, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının sübkütan uygulandığı de açıklanmaktadır.

15

Burada ayrıca, kortikosteroid tedavisine ek olarak benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulandığı durum açıklanmaktadır.

Burada ayrıca, astım hastasına 20-100 mg benralizumab veya bunun bir antijen
20 bağlayıcı fragmanının uygulanmasını içeren yıllık astım alevlenme hızını azaltma yöntemi açıklanmaktadır, burada hasta uygulamadan önce en az 300 hücre/ μ l bir kan eozinofil sayımına sahiptir. Ayrıca burada açıklanan, 20 mg benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasını içeren bir yöntemdir. Ayrıca burada 20 mg benralizumabın on iki hafta boyunca dört haftada bir ve ve daha sonra her sekiz
25 hafta bir uygulandığı açıklanmaktadır. Ayrıca burada açıklanan, 30 mg benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasını içeren bir yöntemdir. Burada ayrıca 30 mg benralizumabın sekiz hafta boyunca dört haftada bir ve daha sonra her sekiz haftada bir kez uygulandığı açıklanmaktadır. Burada ayrıca 30 mg benralizumabın dört haftada bir uygulandığı açıklanmaktadır. Ayrıca burada açıklanan,
30 100 mg benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasını içeren bir yöntemdir. Burada ayrıca, 100 mg benralizumabın on iki hafta boyunca her dört haftada bir ve daha sonra her sekiz haftada bir tatbik edildiği açıklanmaktadır.

Ayrıca burada, bir astım hastasında astım tedavisi için hastaya en az 2 ve daha az 100
35 mg benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının bir dozunun

uygulanmasını içeren bir yöntem açıklanmaktadır. Ayrıca burada, 20 mg benralizumab veya bir antijen bağlayıcı fragmanın uygulanmasını içeren bir yöntem açıklanmaktadır. Ayrıca burada, 30 mg benralizumab veya bir antijen bağlayıcı fragmanın uygulanmasını içeren bir yöntem açıklanmaktadır. Ayrıca burada, en az 20 ve 100 mg'dan az bir benralizumab dozu veya bir antijen bağlayıcı fragman uygulanmasını içeren bir yöntem açıklanmaktadır. Ayrıca burada, en az 30 ve 100 mg'dan az bir benralizumab dozu veya bir antijen bağlayıcı fragman uygulanmasını içeren bir yöntem açıklanmaktadır. Ayrıca burada yöntemin astımın alevlenme oranlarını azalttığı durum açıklanmaktadır. Ayrıca burada yöntemin, astımın yıllık alevlenme oranlarını azalttığı durum açıklanmaktadır. Burada ayrıca, uygulamanın sübkütan olduğu açıklanmaktadır.

Burada ayrıca, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasının, Şekiller 2-8'de gösterildiği gibi alevlenme oranlarında azalmaya neden olduğu da açıklanmaktadır.

15

Burada ayrıca, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasının Örnekler 1-2'de gösterildiği gibi alevlenme oranlarında azalma ile sonuçlandığı açıklanmaktadır.

20 ÇİZİMLER/ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, çalışma akış şemasını göstermektedir.

Şekil 2, 300 eozinofil/μl ile 300 eozinofil/μl'den az olan hastalarda, plasebo, 2 mg benralizumab, 20 mg benralizumab veya 100 mg benralizumab ile tedaviden sonraki ara (24 hafta) ve yıllık (Aşama I; 52 hafta) alevlenme oranlarını göstermektedir.

Şekil 3, orta veya yüksek inhale kortikosteroid kullanımı (ICS) olan hastalarda, plasebo, 2 mg benralizumab, 20 mg benralizumab veya 100 mg benralizumab ile tedavi sonrası ara (24 hafta) ve yıllık (Aşama I; 52 hafta) alevlenme oranlarını göstermektedir.

Şekil 4, 300 eozinofil/μl'den daha az ve (i) ICS'nin orta kullanım veya (ii) ICS'nin yüksek kullanımı olan hastalarda, plasebo, 2 mg benralizumab, 20 mg benralizumab veya 100 mg benralizumab ile tedaviden sonraki ara (24 hafta) ve yıllık (Aşama I; 52 hafta) alevlenme oranlarını göstermektedir.

Şekil 5, en az 300 eozinofil/µl ve (i) ICS'nin orta kullanımı veya (ii) ICS'nin yüksek kullanımı olan hastalarda plasebo, 2 mg benralizumab, 20 mg benralizumab veya 100 mg benralizumab ile tedaviden sonra ara (24 hafta) ve yıllık (Aşama I; 52 hafta) alevlenme oranlarını göstermektedir.

5 **Şekil 6**, 300 eozinofil/µl'den az hastalarda ve en az 300 eozinofil/µl olan hastalarda yıllık alevlenme oranlarını göstermektedir.

Şekil 7A ve 7B, çeşitli eozinofil sayımı olan hastalarda alevlenmelerin sayısını göstermektedir.

10 **Şekil 8**, en az 300 eozinofil/µl olan hastalarda eozinofilin deplesyon zamanını göstermektedir.

DETAYLI AÇIKLAMA

15 "Bir" veya "bir" ifadesinin, bu varlığın bir veya daha fazlasına referans verdiğini belirtmek gerekir; örneğin "bir anti-IL-5α antikoru"nın, bir veya daha fazla anti-IL-5α antikoru temsil ettiği anlaşılmaktadır. Bu haliyle, "bir" (veya "bir"), "bir veya daha fazla" ve "en az bir" terimleri, burada birbirinin yerine kullanılabilir.

20 Burada astım alevlenmelerini azaltmak için yöntemler sağlanmaktadır. Sağlanan yöntemler etkili bir miktarda benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasını içerir.

Burada sağlanan yöntemlerde kullanım için benralizumab (veya bunların fragmanları) ile ilgili bilgiler, US 2010/0291073 A1 sayılı U.S. Patent Başvurusu Yayınında bulunabilir. Benralizumab ve antijen bağlayıcı fragmanları, burada sağlanan yöntemlerde kullanılmak üzere bir ağır zincir ve bir hafif zincir veya bir ağır zincir değişken bölgesi ve bir hafif zincir değişken bölgesi içerir. Ayrıca burada açıklanan yöntemlerde kullanılmak üzere benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının SEQ ID NO: 1-4'ün amino asit dizilerinin herhangi birini içerdiği de
25 açıklanmaktadır. Ayrıca burada açıklanan yöntemlerde kullanılmak üzere benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının, SEQ ID NO: 1'in amino asit dizisini içeren bir hafif zincir değişken bölgesini ve SEQ ID NO: 3'ün amino asit dizisini içeren bir ağır zincir değişken bölgesini içerdiği de burada açıklanmıştır. Ayrıca burada açıklanan yöntemlerde kullanılmak üzere benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı
30 fragmanının SEQ ID NO: 2'nin amino asit dizisini içeren bir hafif zincir ve SEQ ID NO:

4'ün amino asit dizisini içeren ağır bir zincir içerdiği de açıklanmaktadır. Ayrıca burada açıklanan yöntemlerde kullanılmak üzere benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının bir ağır zincir değişken bölgesi ve bir hafif zincir değişken bölgesi içerdiği açıklanmaktadır, burada ağır zincir değişken bölgesi SEQ ID NO: 7-9'un Kabat-
 5 tanımlı CDR1, CDR2 ve CDR3 dizilerini içerir ve burada hafif zincir değişken bölgesi SEQ ID NO: 10-12'nin Kabat tanımlı CDR1, CDR2 ve CDR3 dizilerini içerir. Teknikte sıradan uzmanlığa sahip kişiler, kolayca Chothia-tanımlı, Abm-tanımlı veya diğer CDR'leri tanımlayabilecektir. Ayrıca burada açıklanan yöntemlerde kullanılmak üzere benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının, U.S. 6,018,032'de
 10 açıklanan KM1259 antikorunun değişken ağır zincir ve değişken hafif zincir CDR dizilerini içerdiği de açıklanmaktadır.

Ayrıca burada bir hekim muayenehanesinde veya ED'de astımı olan bir hastaya benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulandığı
 15 açıklanmaktadır. Benralizumabın eozinofili 12 hafta veya daha fazla süreyle azalttığı veya tükettiği göz önüne alındığında (*bakınız* US 2010/0291073), benralizumab veya bunun antijen bağlayıcı bir fragmanı, hastaya alevlenmelerin azaltılmasında fayda sağlarken sadece bir kez veya seyrek olarak uygulanabilir. Ayrıca burada hastaya ilave takip dozları uygulandığı açıklanmıştır. Takip dozları hastanın yaşına, kilosuna, hekim
 20 talimatlarına uyma kabiliyetine, klinik değerlendirmeye, eozinofilik katyonik (kan veya balgam eozinofilleri), Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) ölçümü, Eozinofil türevli nörotoksin değerleri ölçümüne (EDN), Majör Temel Protein (MBP) ölçümü ve uzman hekim kararını da içeren diğer faktörlere bağlı olarak çeşitli zaman aralıklarında uygulanabilir. Dozlar arasındaki aralıklar 4 haftada bir, 5 haftada bir, 6 haftada bir, 8
 25 haftada bir, 10 haftada bir, 12 haftada bir veya daha uzun aralıklarla olabilir. Burada ayrıca, dozlar arasındaki aralıkların 4 haftada bir, 8 haftada bir veya her 12 haftada bir olabileceği de açıklanmaktadır. Burada ayrıca, tek dozun veya birinci dozun, hastanın bir alevlenme, *örneğin* hafif, orta veya şiddetli bir alevlenme göstermesinden kısa bir süre sonra astım hastasına uygulandığı açıklanmaktadır. *Örneğin*, benralizumab veya
 30 bunun bir antijen bağlayıcı fragmanı, bir klinik veya hastane ziyareti sırasında veya çok şiddetli alevlenmeler durumunda, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 veya daha fazla günde, *örneğin* akut alevlenmenin 7 günü içinde uygulanabilir, bu hastanın semptomlarının benralizumab uygulanmadan önce stabilize olmasını sağlar.

Burada ayrıca, hastaya en az iki doz benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulandığı da açıklanmaktadır. Burada ayrıca, hastaya en az üç doz, en az dört doz, en az beş doz, en az altı doz veya en az yedi dozun uygulandığı açıklanmaktadır. Ayrıca burada, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının dört hafta boyunca, sekiz hafta boyunca, on iki hafta boyunca, yirmi dört hafta boyunca veya bir yıl boyunca uygulandığı açıklanmaktadır.

Hastaya uygulanacak benralizumab veya bunun antijen bağlayıcı fragmanının miktarı, hastanın yaşı, ağırlığı, klinik değerlendirmesi, eozinofil sayımı (kan veya balgam eozinofilleri), Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) ölçümü, Eozinofil türevli nörotoksin ölçümü (EDN), Major Temel Protein (MBP) ölçümü ve uzman hekimin kararını da içeren diğer faktörler gibi çeşitli parametrelere bağlı olacaktır. Burada ayrıca, dozaj veya dozaj aralığının eozinofil seviyesine bağlı olmadığı da açıklanmaktadır.

Burada ayrıca hastaya bir veya daha fazla dozda benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulandığı açıklanmaktadır, burada doz yaklaşık 2 mg ile yaklaşık 100 mg, örneğin yaklaşık 20 mg ile yaklaşık 100 mg veya yaklaşık 30 mg ile yaklaşık 100 mg arasındır. Ayrıca burada hastaya bir veya daha fazla dozda benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulandığı açıklanmaktadır, burada doz yaklaşık 20 mg, yaklaşık 30 mg, yaklaşık 40 mg, yaklaşık 50 mg, yaklaşık 60 mg, yaklaşık 70 mg, yaklaşık 80 mg, yaklaşık 90 mg veya yaklaşık 100 mg'dir. Ayrıca burada açıklanan doz yaklaşık 20 mg'dir. Ayrıca burada açıklanan doz yaklaşık 30 mg'dir. Ayrıca burada açıklanan doz yaklaşık 100 mg'dir.

Burada ayrıca verilen yöntemlere göre benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasının parenteral uygulama yoluyla olduğu da açıklanmaktadır. Örneğin, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanı, intravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanabilir.

Ayrıca burada, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının, burada sağlanan yöntemlere göre veya ilave astım tedavileriyle birlikte uygulandığı açıklanmaktadır. Bu tedaviler, bunlarla sınırlı olmamak üzere inhale kortikosteroid tedavisi, uzun veya kısa süreli bronkodilatör tedavisi, oksijen takviyesi veya *örneğin* Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı (NAEPP) Kılavuzlarında tarif edildiği gibi diğer standart tedavileri içerir. Ayrıca burada açıklanan yöntemlerin, *diğer bir deyişle*

alevlenme öyküsü olan bir astım hastasına benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının kullanılmasının, standart astım yönetimi formlarına zayıf uyum halinde olduğu durumlarda yardımcı tedavi olarak kullanıldığı da açıklanmaktadır.

- 5 Burada sağlanan yöntemler, astım alevlenmelerini büyük ölçüde azaltabilir. Azaltma, büyük bir hasta popülasyonuna dayanarak öngörülen beklenen alevlenmelere veya bireysel hastanın alevlenme geçmişine dayanarak ölçülebilir. Burada ayrıca, hasta popülasyonunun, önceki yıl sistemik kortikosteroid patlaması gerektiren ≥ 2 alevlenmesi olan hastalar olduğu açıklanmıştır. Burada ayrıca, hasta popülasyonunun, geçmiş yılda
- 10 sistemik kortikosteroid patlamaları gerektiren ≥ 2 alevlenme ve geçmiş yılda sistemik kortikosteroid patlamaları gerektiren ≤ 6 alevlenme geçiren hastalar olduğu açıklanmıştır. Ayrıca burada açıklanan, hasta popülasyonunun eozinofil sayımına sahip olan ve en az 300 hücre/ μ l olan hastalar olduğu açıklanmıştır.
- 15 Burada açıklanan yöntemlerin, *diğer bir deyişle*, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasının, hastanın geçmişine göre beklenen alevlenme sayısına kıyasla, karşılaştırılabilir bir hasta popülasyonunda beklenen ortalama alevlenme sayısına kıyasla veya aynı süre zarfında plasebo ile tedavi edilen karşılaştırılabilir bir popülasyona kıyasla benralizumab veya bir antijenin uygulanmasını
- 20 izleyen 24 haftalık bir süre boyunca hastanın yaşadığı alevlenme sayısını azalttığı da açıklanmaktadır. Burada ayrıca hastanın periyodik aralıklarla, *örneğin* 4 haftada bir, 5 haftada bir, 6 haftada bir, 8 haftada bir, 12 haftada bir veya hastanın yaşı, kilosu, hekim talimatlarına uyma yeteneği, klinik değerlendirme, eozinofil sayımı (kan veya balgam eozinofilleri), Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) ölçümü, Eozinofil türevi nörotoksin
- 25 ölçümü (EDN), Major Temel Protein (MBP) ölçümü esas alınarak ve ilgili hekimin kararını içeren diğer faktörlere dayanarak planlandığı gibi, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının dozlarını alabileceği de açıklanmıştır. Burada verilen yöntemlerin kullanılması 24 haftalık dönemde alevlenme sıklığını %10, %20, %30, %35, %40, %45, %50, %55, %60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %95 veya %100
- 30 oranında azaltabilir.

Ayrıca burada açıklanan yöntemlerin kullanımının, *diğer bir deyişle* benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının bir astım hastasına uygulanmasının, hasta geçmişine göre beklenen alevlenme sayısına kıyasla, karşılaştırılabilir bir hasta

35 popülasyonunda beklenen ortalama alevlenme sayısına kıyasla veya karşılaştırılabilir

aynı zaman zarfında plasebo ile tedavi edilen karşılaştırılabilir popülasyona kıyasla, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasının ardından hasta tarafından 52 haftalık bir dönem boyunca (diğer bir deyişle, yıllık alevlenme oranı) hasta tarafından deneyimlenen alevleme sayısını azalttığı açıklanmaktadır.

5 Burada ayrıca hastanın periyodik aralıklarla, *örneğin* 4 haftada bir, 5 haftada bir, 6 haftada bir, 8 haftada bir, 12 haftada veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının dozlarını takip edebileceği de açıklanmıştır. hastanın yaşı, kilosu, hekim talimatlarına uyma yeteneği, klinik değerlendirme, eozinofil sayımı (kan veya balgam eozinofilleri), Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) ölçümü, Eozinofil türevi nörotoksin ölçümü (EDN),

10 Major Temel Protein (MBP) ölçümü esas alınarak ve ilgili hekimin kararını içeren diğer faktörlere dayanarak planlandığı gibi benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının dozlarını alabileceği de açıklanmıştır. Burada ayrıca, aralığın 4 haftada bir, 8 haftada bir veya 12 haftada bir olduğu açıklanmaktadır. Burada sağlanan yöntemlerin kullanımı, yıllık alevlenmeleri %10, %20, %30, %35, %40, %45, %50, %55, %60, %65,

15 %70, %75, %80, %85, %90, %95 veya %100 azaltabilir.

Ayrıca burada açıklanan yöntemlerin kullanımının, *diğer bir deyişle* benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının bir astım hastasına uygulanması, yıllık alevlenme oranını düşürmesi, zorunlu ekspirasyon hacmini artırması (FEV₁) ve/veya

20 bir astım anketi skorunu (*örneğin*, astım kontrol anketi (ACQ)) geliştirmesi de açıklanmaktadır.

Burada ayrıca, hastanın "eozinofilik pozitif" olduğu, diğer bir deyişle hastanın astımının eozinofilik olması muhtemel olduğu da açıklanmaktadır.

25

Burada ayrıca astım hastasının, *örneğin* benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önce, belirli bir kan eozinofil sayımına sahip olduğu da açıklanmaktadır. Kan eozinofil sayımı, *örneğin* hücre diferansiyelli tam bir kan sayımı (CBC) kullanılarak ölçülebilir.

30

Burada ayrıca astım hastasının, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önce en az 300 hücre/µl kan eozinofil sayımına sahip olduğu da açıklanmaktadır. Burada ayrıca astım hastasının, benralizumab veya bunun antijen bağlayıcı bir fragmanının uygulamasından önce en az 350 hücre/µl, en az 400

hücre/µl, en az 450 hücre/µl veya en az 500 hücre/µl kan eozinofil sayımına sahip olduğu da açıklanmıştır.

5 Burada ayrıca astım hastasının, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önce 300 hücre/µl'den daha az kan eozinofil sayımına sahip olduğu da açıklanmaktadır. Ayrıca burada astım hastasının benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önce en az 100 hücre/µl, en az 150 hücre/µl, en az 180 hücre/µl, en az 200 hücre/µl veya en az 250 hücre/µl kan eozinofil sayımına sahip olduğu açıklanmaktadır.

10

Burada ayrıca astım hastasının reçete edildiği veya benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önce orta dozda bir inhale kortikosteroid (ICS) kullanıldığı da açıklanmaktadır. Bir orta ICS dozu, günde en az 600 µg ila 1.200 µg budesonid veya eşdeğer bir başka ICS dozu olabilir.

15

Burada ayrıca astım hastasının reçete edildiği veya benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önce yüksek dozda ICS kullandığı da açıklanmıştır. Yüksek dozda bir ICS, günlük en az 1.200 µg budesonid veya eşdeğer bir başka ICS dozu olabilir. Yüksek bir ICS dozu, günde 1.200 µg ila 2000 µg budesonid'den daha büyük bir doz veya başka bir ICS'nin eşdeğer bir dozu olabilir.

20

Burada ayrıca astım hastasının reçete edildiği veya benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önce oral kortikosteroidler kullandığı açıklanmaktadır. Burada ayrıca, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasının bir astım hastasında oral kortikosteroidlerin kullanımını azalttığı da açıklanmaktadır. Ayrıca burada uygulamanın bir astım hastasında oral kortikosteroidlerin kullanımını en az %50 azalttığı durum açıklanmaktadır.

25

Burada ayrıca astım hastasının reçete edildiği veya benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önce uzun etkili bir beta agonisti (LABA) kullandığı da açıklanmıştır.

30

Burada ayrıca astım hastasının reçete edildiği veya benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının verilmesinden önce ICS ve LABA kullandığı durum açıklanmaktadır.

35

Burada ayrıca astım hastasının en az 300 hücre/ μ l kan eozinofil sayımına sahip olduğu ve benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önce yüksek ICS kullanımının olduğu da açıklanmaktadır.

5

Burada ayrıca astım hastasının, benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önce, 1 saniyede (FEV_1) en az %40 ve %90'dan daha az tahmin edilen bir değerde bir zorunlu ekspirasyon hacmine sahip olduğu da açıklanmıştır. Ayrıca burada FEV_1 'in benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragman uygulanmasından önce tahmin edilen değer %70'inden daha büyük olduğu da açıklanmıştır. Burada ayrıca, FEV_1 'in benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önce tahmin edilen değerden %70 büyük ve %90 daha az olduğu açıklanmıştır. Burada ayrıca, FEV_1 'in benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragman uygulanmasından önce tahmin edilen değer en az %75'i olduğu açıklanmıştır. Burada ayrıca, FEV_1 'in benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasında tahmin edilen değer en az %75 ve %90 daha az olduğu açıklanmıştır. Burada ayrıca FEV_1 'in benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanının uygulanmasından önce tahmin edilen değer en az %80'i olduğu açıklanmıştır. Ayrıca burada FEV_1 'in benralizumab veya bunun bir antijen bağlayıcı fragman uygulanmasından önce tahmin edilen değer en az %80'i ve %90 daha az olduğu açıklanmıştır.

Örnekler

25 ÖRNEK 1: Hastalar ve Yöntemler

DENEKLER

Bu çalışmada deneklerin ağırlıkları 45 kg'dan daha büyük ve 150 kg'a eşit veya daha az (100 pound'dan daha büyük, ancak 330 pound'a eşit veya daha az) 18 ila 75 yaş arasında olması gerekiyordu. Ayrıca taramaya başlamadan en az 12 ay önce astım hekim tanısı almış olmasının yanı sıra taramadan en az 12 ay önce günlük olarak orta dozda veya yüksek dozda solunmuş kortikosteroidlerin (ICS) ve uzun etkili beta agonistinin (LABA) veya orta dozda veya yüksek dozda ICS/LABA'nın sıralı dozajının

30

kombinasyonunun hekim tarafından reçete edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada tanımlandığı gibi orta ve yüksek doz ICS aşağıda Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: İnhaler Kortikosteroidler için Tahmini Günlük Dozajlar

İlaç	Orta Günlük Doz (Yetişkin)	Yüksek Günlük (Yetişkin)
Beklometazon HFA/MDI		
40 veya 80 µg/puf	> 240-480 µg	> 480 µg
Budesonid DPI		
90, 180 veya 200 µg/soluma	> 600-1,200 µg	> 1,200 µg
Siklesonid HFA/MDI	> 160-320 µg	> 320-1280 µg
80 veya 160 µg/soluma		
Flunisolid CFC/MDI		
250 µg/puf	> 1,000-2,000 µg	> 2,000 µg
Flunisolid HFA/MDI		
80 µg/puf	> 320-640 µg	> 640 µg
Flutikazon		
HFA/MDI: 44, 110 veya 220 µg/puf	> 264-440 µg	> 440 µg
DPI: 50, 100 veya 250 µg/puf	> 300-500 µg	> 500 µg
Mometason DPI		
200 µg/inhalasyon	400 µg	> 400 µg
Triamsinolon asetonid CFC/MDI		
75 µg/puf	> 750-1,500 µg	> 1,500 µg

CFC = kloroflorokarbon; DPI = kuru toz inhalatörü; HFA = hidrofloroalkan; MDI = ölçülü doz inhaleri.

Diğer astım denetleyici ilaçların dozu, deneklerde taramadan en az 30 gün önce stabil olmalıdır. Denekler ayrıca, sistemik bir kortikosteroid patlaması kullanılmasını gerektiren taramadan önceki 12 ay boyunca en az 2, ancak en fazla 6, astım alevlenmesini belgelemiş olmalıdır. Denekler ayrıca, bir tarama öncesi bronkodilatörün basınçlı ekspiratuar hacmine 1 saniyede (FEV₁) en az %40 ve tarama/tedavisiz dönem sırasında tahmin edilenden %90 daha azına sahip olmalıdır (aşağıda tarif edilmiştir). Denekler ayrıca aşağıdaki kriterlerden birini yerine getirmiş olmalıdır:

- (a) $\geq$ %12 ve $\geq$ 200 mL'lik hava akımı tıkanıklığının tersine çevrilebilirliğinin, randominasyon öncesi 36 ay içinde belgelenen kanıtı veya bir metakolin yüklemesine randominasyon öncesi 36 ay içinde belgelenen pozitif yanıtın [PC20 $\leq$ 8 mg/mL] kanıtı; VEYA
- (b) Hafta -3 tarama ziyaretinde FEV₁ $\geq$ %12 ve $\geq$ 200 mL'de bir bronkodilatör sonrası artış; VEYA
- (c) a) ve b) karşılanmadıysa ve diğer bütün dahil etme/hariç tutma kriterleri karşılandıysa, Hafta-2 tarama ziyaretinde tahmin edilen $\geq$ 1,5 L ve $\geq$ %60 FEV₁ değerine sahip deneklerin, metakolin testinin uygun olduğu yerlerde Hafta-2 tarama ziyaretinde metakolin yüklemesine geçmesine izin verilmiştir. Eğer denek olumlu bir yanıt verdiyse (PC20 $\leq$ 8 mg/mL), bu durumda bu dahil etme kriteri karşılandı.

20

Deneklerde ayrıca, tarama/tedavisiz dönem sırasında, Astım Kontrol Anketi (ACQ) skorunun en az 1.5 en az iki katı olması gerekir.

- Denekler, araştırmacı veya tıbbi gözlemcinin görüşüne göre değerlendirmeyi engelleyebilecek olan 10 kesintisiz-yıl veya daha uzun süre sigaraya maruz kalmaları veya taramaya başlamadan 12 ay önce sigara içmeleri veya herhangi bir rahatsızlıkları olmaları halinde (örneğin, astım dışındaki herhangi bir eozinofilik alt solunum yolu hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (COPD) veya kistik fibroz) çalışmaya katılamamışlardır. Denekler ayrıca, taramadan 30 gün önce veya tarama/uygulama sırasında, oral bir kortikosteroid patlaması veya kısa etkili sistemik kortikosteroid almışlarsa çalışmaya katılamamışlardır.

30

ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışma, birden fazla benralizumab dozunun sübkütan uygulandığı astım hastalarına yapan bir faz 2b randomize, çift kör, plasebo kontrollü, doz aralıklı, çok merkezli bir çalışma (ClinicalTrials.gov numarası: NCT01238861) idi. Benralizumab 2, 20 veya 100 mg dozlarda uygulandı ve hastalar 1 yıl boyunca takip edildi. Çalışma akış şeması, Şekil 1'de gösterilmiştir.

Benralizumab veya plasebo uygulamasından önce 3 haftalık bir tarama/tedavisiz dönem uygulandı. 3 haftalık süre zarfında denekler, çalışmaya katılmadan önce olduğu gibi aynı orta doz veya yüksek doz ICS/LABA kombinasyon ürününü kullanmaya devam ettiler (ICS/LABA dozlarının, 3 haftalık tarama/tedavisiz dönem öncesi 30 gün öncesinden stabil olması gerekiyordu.). Denekler, çalışma boyunca aynı dozda ICS/LABA'da kaldılar.

Uygulanan benralizumab bileşimi, benralizumab (50 mg/mL), 10 mM histidin, 10 mM histidin HCl monohidrat, %9 (w/v) trehaloz dihidrat ve %0.004 (w/v) polisorbit-20, pH 6 içermektedir. Uygulanan plasebo bileşimi, 10 mM histidin, 10 mM histidin hidroklorid monohidrat, %9 (w/v) trehaloz dihidrat ve %0.02 (w/v) polisorbit-20, pH 6 içermektedir.

Deneklere, Hafta 1'de (1. Gün), 4 ve 8'de ilk 3 doz için her dört haftada bir ve daha sonra 8 haftada bir 16, 24, 32 ve 40. haftalardaki son 4 doz için bir 1 ml benralizumab veya plasebodan iki sübkütan (SC) enjeksiyonu uygulandı. 40. haftadan sonra, akut alevlenmelerin değerlendirilmesi için 12 hafta boyunca (52. haftaya kadar) denekler takip edildi. Birinci doz benralizumab veya plasebo alındığı gün Gün 1 olarak kabul edildi.

Bu çalışmanın amacı için, bir astım alevlenmesi, kurtarma ilaçlarının başlamasından sonra çözülmeyen ve denekle ilgili sorunlu kalan astım semptomlarının (öksürük, hırıltı, göğüs gerginliği ve/veya nefes darlığı) artan bir artışı olarak tanımlandı; ve 1) sistemik kortikosteroidlerin (tabletler, süspansiyonlar veya enjeksiyonlar) kullanımı veya araştırmacı veya sağlık uzmanı tarafından öngörüldüğü veya uygulandığı şekilde en az 3 günlük bir süre boyunca stabil bir sistemik bakım dozu artışı; veya 2) en az 3 günlük bir süre boyunca sistemik kortikosteroidlerin denekte başlatılması ile sonuçlandı. En son oral kortikosteroid dozu verildikten 7 gün sonra (enjekte edilebilir bir kortikosteroid uygulanmasından 10 gün sonra) bir astım alevlenme olayının çözüldüğü kabul edildi. Bu süreden sonra başlatılan kortikosteroid oluşumları ayrı ve yeni bir astım alevlenmesi

olarak kabul edildi. Astım alevlenmeleri, kötüleşen semptomlar sistemik kortikosteroidler gerektiriyorsa "orta" veya sistemik kortikosteroidler, acil bakım değerlendirmesi ve/veya hastaneye yatış gerektiriyorsa "şiddetli" olarak sınıflandırılmıştır.

5

Astım alevlenmeleri -3, -2, -1, 1 (1. Gün ve 6. Günlerde), 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 46. ve 52. haftalarda değerlendirildi.

10

Yıllık alevlenme oranı, Hafta 1'den (1. Günden) Hafta 52'ye kadar olan alevlenmelerin sayısı olarak tanımlandı. Bir kişi, 52. Hafta ziyaretinden önce kesildiğinde, o deneğin yıllık alevlenme oranı, aşağıdaki formüle göre hesaplandı: astım alevlenmesi/gözlemlenen gün sayısı $\times$ 364.

15

Ağırlıklı ortalama astım alevlenme oranları, bir tedavi grubundaki tüm astım alevlenmelerin bir havuzda toplanması ve bu tedavi grubundaki toplam takip süresine bölünmesi ile tahmin edilmiştir.

GÜVENLİK DEĞERLENDİRMELERİ

20

Olumsuz olaylar, plasebo veya benralizumab uygulamasının ardından izlendi. Diğer değerlendirmeler arasında fizik muayene, yaşamsal belirti izleme ve laboratuvar ölçümleri yer aldı.

ÖRNEK 2: Sonuçlar

25

KAYIT VE TEMEL ÖZELLİKLER

30

Herhangi bir araştırma ürünü dozu alan tüm randomize deneklerin temel özellikleri, aşağıdaki Tablo 2'de verilmektedir. Ortalama popülasyon ICS dozu genel olarak 1100 budesonid eşdeğeri, orta doz stratumdaki 700 budesonid eşdeğeri ve yüksek doz stratumdaki 1600 budesonid eşdeğeridir.

Tablo 2: Temel Eozinofil lerin Demografik Özellikleri (EOS)

POPÜLASYON	PLASEBO EOS < 300	BENRALİZUMAB EOS < 300	PLASEBO EOS >= 300	BENRALİZUMAB EOS >= 300
N	139	151	83	232
Ortalama yaş (yıl)	50.3	51.2	45.2	46.3
Cinsiyet Kadın (%)	71	70	66	68
İrk Beyaz (%)	76	80	64	65
BMI (ortalama)	29.6	29.2	28.8	28.5
EOS ortalama hücreleri / ul	149	156	542	548-615
Kronik OCS (%)	%2.2	%7.9	%4.8	%4.3
FEV ₁ (L)% pred	70.0	54-69	65	64-67
Tersine çevrilebilirlik (%)	12.5	13-18	15.5	17-19
Tarihsel alevlenmeler	2.2	2.3-2.5	2.2	2.3-2.5
Taban değerinde ACQ	2.5	2.5-2.8	2.6	2.4-2.7
Çocukluk Çağı Astımı EVET	%32	%33-38	%40	%37-41
Tarihsel Nazal Polipler EVET	%10.8	%11.9	%14.5	%19.3
FE _{NO} ortalama ppb	22.1	21-39	34.8	34-42

OCS = oral kortikosteroidler; FEV₁ = 1 saniye içinde basınçlı ekspirasyon hacmi; ACQ = astım kontrol anketi; ve FENO = ekshale edilmiş nitrik oksidin fraksiyonu.

Herhangi bir araştırma ürünü dozu alan ve en az 300 hücre/ μ l taban değeri eozinofil sayımına sahip olan randomize deneklerin temel özellikleri, aşağıdaki Tablo 3'te gösterilmektedir.

5 **Tablo 3: En Az 300 Hücre/ μ l'de Taban Değeri EOS ile ICS Demografisi**

POPÜLASYON	PLASEBO ORTA ICS	BENRALIZUMAB ORTA ICS	PLASEBO YÜKSEK ICS	BENRALIZUMAB YÜKSEK ICS
N-	43	121	40	111
Ortalama yaş (yıl)	45	46-47	45	45-47
Cinsiyet Kadın (%)	65	63	68	70-79
Yarış Beyazı (%)	56	66	73	63
BMI (ortalama)	27.3	27.6-28.3	30.3	27.8-30.0
EOS ortalama hücreleri/ μ l	480	462-625	608	605-656
Kronik OCS (%)	0	0	%10	%9
FEV ₁ (L) %pred	68.8	64-70	60	63-65
Tersine çevrilebilirlik (%)	%16	%17-23	%15	%14-21
Tarihsel alevlenmeler	2.2	2.1-2.5	2.3	2.4-2.5
Başlangıçta ACQ	2.6	2.3-2.6	2.7	2.6-2.8
Çocukluk Çağı Astımı EVET	%42	%36	%38	%27-53
Tarihsel Nazal Polipler EVET	%14	%11	%15	%23-37
FE _{NO} ortalama	38.3	35-45	31.0	33-39

POPÜLASYON	PLASEBO ORTA ICS	BENRALİZUMAB ORTA ICS	PLASEBO YÜKSEK ICS	BENRALİZUMAB YÜKSEK ICS
------------	---------------------	--------------------------	--------------------------	----------------------------

ppb

OCS = oral kortikosteroidler; FEV₁ = 1 saniye içinde zorunlu ekspirasyon hacmi; ACQ = astım kontrol anketi; ve FENO = ekshale edilmiş nitrik oksidin fraksiyonu.

ETKİNLİK

- Benralizumab uygulamasının alevlenme oranları üzerindeki etkileri, Şekiller 2-8'de gösterilmektedir. Deneklerin sadece %30'unda alevlenmeler vardı. Ek olarak, 20 mg veya 100 mg benralizumab uygulaması, kan eozinofil sayımı en az 300 hücre/μl olan astım hastalarında ve en az 300 hücre/μl kan eozinofil sayımı ve yüksek taban değeri ICS durumu olan astım hastalarında yıllık alevlenme oranlarını önemli ölçüde azaltmıştır (p <0.169).
- Kan eozinofil sayımı en az 300 hücre/μl olan hastalarda, 20 mg benralizumab uygulaması, plasebo ile tedaviye kıyasla yıllık alevlenme oranını %57 (p = 0.014) düşürmüştür ve 100 mg benralizumab uygulaması yıllık alevlenme oranını %43 (p = 0.049) düşürmüştür (Şekil 2).
- Kan eozinofil sayımı en az 300 hücre/μl ve yüksek taban değeri ICS statüsüne sahip hastalarda, plasebo tedavisine kıyasla 20 mg benralizumab uygulaması, yıllık alevlenme oranını %52 (p = 0.118) düşürmüştür ve 100 mg benralizumab uygulaması, yıllık alevlenme oranını, %46 (p = 0.102) düşürmüştür (Şekil 5).
- Alevlenme oranlarındaki düşüşler, 300 hücre/μl'den az kan eozinofil sayımı olan hastalarda (Şekiller 2 ve 4) ve ayrıca orta veya yüksek taban değeri ICS'li hastalarda da görülmüştür (Şekil 3).
- 300 hücre/μl'den az olan hastalarda ve tedaviden önce en az 300 hücre/μl olan hastalarda alevlenme oranlarındaki düşüşün bir karşılaştırması Şekil 6'da gösterilmekte ve çeşitli eozinofil sayımındaki alevlenmelerin sayımı Şekil 7'de gösterilmektedir.

Ek olarak, eozinofiller, herhangi bir dozda benralizumab alan hastalarda, plasebo alan hastalara kıyasla azalmıştır. Şekil 8.

5 GÜVENLİK

- Tedavi sırasında ortaya çıkan olumsuz olaylar (TEAE'ler), plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla benralizumab ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık yüzde 10 puan daha yüksek bir sıklıkta meydana gelmiştir. Tedavide ortaya çıkan ciddi advers olaylar (TE-SAE'ler), benralizumab ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzer sıklıkta meydana geldi. TEAE'ler ve TE-SAE'ler, benralizumab ile tedavi edilen hastalarda doza bağımlı değildi.

ANTI-İLAÇ ANTİKORLARI

- Benralizumab'a karşı anti-ilaç antikorlarının (ADA) gelişimi, 2 mg dozda en yüksek oranda ADA-pozitif deneklerde dozla ters yönde ilişkiydi, (bkz. Aşağıdaki Tablo 4). Yüksek titre ADA insidansı (≥ 400), 20 ve 100 mg doz gruplarında sırasıyla %12 ve %9 idi. Yüksek titre ADA'lar, azaltılmış benralizumab konsantrasyonu ve mevcut olduğunda değişken derecelerde eozinofil iyileşmesi ile ilişkilendirildi. Yüksek titre ADA'nın farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) etkisi, yüksek ilaç maruziyetlerinde azaltılmıştır. TEAE'ler ve ADA arasında herhangi bir patern gözlenmedi.

Tablo 4: 24. Haftada Anti-ilaç Antikorları

Tedavi grubu	Toplam Denek Sayısı	Pozitif ADA Titresi Olan Denekler %	ADA Titresi ≥ 400 olan Denekler
Plasebo	222	%8.1 (n= 18)	%3 (n = 6)
Benralizumab 2 mg	81	%34.6 (n = 28)	%23 (n = 19)
Benralizumab 20 mg	81	%18.5 (n = 15)	%12 (n = 10)
Benralizumab 100 mg	222	%21.2 (n = 47)	%9 (n = 20)

PK ve immünolojik kabullere dayanarak, ek hastalara 30 mg benralizumab dozu verilecektir. Bazı hastalarda 30 mg benralizumab dozu dört haftada bir verilecektir. Bazı hastalarda, 30 mg benralizumab dozu, üç doz için dört haftada bir kez ve daha sonra her sekiz haftada bir verilecektir.

5

TARTIŞMA

Bu çalışma, benralizumabın, eozinofilik astım hastalarında orta veya yüksek doz ICS/LABA'da (diğer bir deyişle, taban değeri kan eozinofil sayımı en az 300 hücre/ μ l olan hastalarda) alevlenmeleri azalttığını göstermektedir. Özellikle, benralizumab kan eozinofil sayımı olan astım hastalarında en az 300 hücre/ μ l sayımın yanı sıra, kan eozinofil sayımı en az 300 hücre/ μ l sayılan ve yüksek ICS durumu olan hastalarda alevlenme oranlarını önemli ölçüde azaltmıştır. Bu hastalarda alevlenme oranları ara (24 haftalık) ve yıllık (52 haftalık) zaman noktalarında ve 20 mg veya 100 mg benralizumab alan hastalarda azalmıştır.

15

ÖRNEK 3: Ek Doz Değerlendirmesi

Yıllık alevlenme oranlarını azaltan ve güvenli ve iyi tolere edilen ilave benralizumab dozlarını belirlemek için doz etkinliği modellemesi yapıldı. Modelleme, yaklaşık 30 mg'lık bir dozun, %90 maksimum tedavi etkisi üretmek için minimum etkili doz olduğunu göstermiştir. Bu nedenle kontrolsüz astımlı hastalar 30 mg benralizumab veya plaseboya sübkütan enjeksiyonları alırlar. 30 mg doz (i) dört haftada bir veya (ii) sekiz hafta boyunca her dört haftada bir (3 doz) ve sonra her sekiz haftada bir (diğer bir deyişle, 4. haftada ilave bir doz dahil olmak üzere her 8 haftada bir) uygulanır. 30 mg benralizumab alan hastalarda alevlenme sayısı, 30 mg benralizumab dozunun yıllık alevlenme oranlarını azalttığını göstermek için, plasebo alan hastalarda alevlenme sayısı ile karşılaştırılır. Ek olarak, taban değeri kan eozinofil sayımı en az 300 hücre/ μ l olan hastalarda alevlenmelerin sayısı, bu tür hastalarda yıllık alevlenme oranlarının azaltılmasında 30 mg benralizumab dozunun etkili olabileceğini göstermek için analiz edilir.

25

30

DİZİ LİSTESİ

SEQ ID NO:1

>US20100291073_1 Dizisi 1, Patent US 20100291073'ten, Organizma: Homo sapiens
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGTSEDIINYLNWYQQKPGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISLQP
 EDEATYYCQQGYTLPYTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:2

- 5 >US20100291073_2 Dizisi 2, Patent US 20100291073'ten, Organizma: Homo sapiens
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGTSEDIINYLNWYQQKPGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISLQP
 EDEATYYCQQGYTLPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFHEPPSDEQIKSGIASVVCTLNNFY
 PREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTHQDSKDSIYSLSSITLILSKADYEKHKVYACIAVTHQGLSSPVTKSENRGEC

SEQ ID NO:3

>US20100291073_3 Dizisi 3, Patent US 20100291073'ten, Organizma: Homo sapiens
 EVQIVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVIHWVRQRPGQGLAWMGYINPYNDG
 TKYNERFKGKVTITSDRSTSTVY
 MELSSLRSEDTAVYLCGREGIRYYGLLGDIYWGQGTILVTVSS

- 10 SEQ ID NO:4

>US20100291073_4 Dizisi 4, Patent US 20100291073'ten, Organizma: Homo sapiens
 EVQIVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVIHWVRQRPGQGLAWMGYINPYNDG
 TKYNERFKGKVTITSDRSTSTVY
 MFLSSLRSEDTAVYLCGREGIRYYGLLGDIYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFELAPSSKSTL
 GGTAALGCLVKDYFPEPVTV
 SWNSGALTSGVHTEPAAVQQSGFYSISLVVTVPSSTIGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
 PKSCDKTHTCPPCPAPELLG
 GPSVFLEPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKENWYVDGVEFHNAKTKPREEQ
 YNSTYRVVSVLTVLIHQDWLNG

KEYKCKVSNKAIPIPIEKTIISKAKGQPREPQVYTIPPSRDELTKNQVSTCTVKGFIYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTP
 VLDSDDGSEITLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSVMHIALIINHITQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:5

>US20100291073_5 Dizisi 5, Patent US 20100291073'ten, Organizma: Homo sapiens

DI L P D F K I S I L P P V N F I K V T G I A Q V L I Q W K P N P D Q E Q R N V N I F Y Q V K I N A P K F D D Y E T
R I T E S K C V T I L H K G F S A S V R T
I I Q N D H S I L A S S W A S A F I H A P P G S P G T S I V N I T C T I N T T F D N Y S R I R S Y Q V S I H C T W I V G
T D A P E D T Q Y F L Y Y R Y G S W T E
E C Q E Y S K D T I G R N I A C W F P R T F I L S K G R D W I A V I A N G S S K H S A I R P E D Q I E A I H A I D Q I N P
P L N V I A E I E G T R I S I Q W E K
P V S A F P H C F D Y L V K I H N T R N G Y L Q I E K L M T N A F I S I I D D L S K Y D V Q V R A A V S S M C R E A G L
W S F W S Q P I Y V G N D F H K P I R
E W F V I V I M A T I C T I L L I L S L I C K I C H L W I K L F P P I P A P K S N I K D L F V T T N Y E K A G S S E T E I E V I C
Y I E K P G V E I L E D S V F

SEQ ID NO:6

5 >US20100291073_6 Dizisi 6, Patent US 20100291073'ten, Organizma: Mus musculus

D I L N H K K E I L P P V N F I K A T G I A Q V L I H W D P N P D Q E Q R H V D I F Y H V K I N A P Q F D E Y D T
R K T E S K C V T P L H E G F A A S V R T
I I K S S H T L A S S W V S A E L K A P P G S P G T S V I N I C T T H T V S S H T H I R P Y Q V S I R C I W I V G
K D A P E D T Q Y F L Y Y R I G V L T E
K C Q F Y S R D A I N R N T A C W F P R T E I N S K G F E Q I A V H I N G S S K R A A I K P E D Q I E S P I A I D Q V N
P P R N V I V E I E S N S L Y I Q W E K
P L S A F P D H C F N Y E L K I Y N T K N G H I Q K E K L I A N K F I S K I D D V S T Y S I Q V R A A V S S P C R M P G R
W G E W S Q P I Y V G K F R K S I V F
W H I L V L P T A A C F V L L I F S L I C R V C H L W T R L F P P V P A P K S N I K D L P V V T E Y E K P S N E T K I E V V
H C V E I V G F E V M G N S I F

SEQ ID NO:7 - VH CDR1

SYVIH

SEQ ID NO:8 - VH CDR2

10 YINPYNDGTYNERFKG

SEQ ID NO:9 - VH CDR3

EGIRYYGLLDY

SEQ ID NO:10 - VL CDR1

GTSEDIINYLN

15 SEQ ID NO:11 - VL CDR2

HTSRLQS

SEQ ID NO:12 - VL CDR3

QQGYTLPYT

20 **Dizi Listesi**

<110> MEDIMMUNE, LLC

<120> BENRALİZUMAB KULLANARAK ASTİM ALEVLENME ORANLARINI
AZALTMA YÖNTEMLERİ

5 <130> IL5R-603WO1

<140>

<141>

<150> 61/864,944

<151> 2013-08-12

10 <160> 12

<170> PatentIn versiyonu 3.5

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

15 <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

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

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				

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380
 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

5 <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

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

5 <211> 398

<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          80

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

```

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

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Ser Tyr Val Ile His
1 5

<210> 8

10 <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

<210> 9

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Glu Gly Ile Arg Tyr Tyr Gly Leu Leu Gly Asp Tyr

1	5	10
---	---	----

<210> 10

10 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<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

<400> 11

His Thr Ser Arg Leu Gln Ser

1	5
---	---

20 <210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25 <400> 12

Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr

1	5
---	---

ŞEKİL 1
Çalışma Akış Programı

Tarama/Tedavisiz	Tedavi Fazı										Takip	Eozinofil Gen Kazanma Dönemi		
	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	➔			
Hafta-3	-2	-1	1 (D1)	4	8	16	24	32	40	52	66	74	83	92

↓ Araştırmayla ilgili Uygulanan Ürün

↓ Primer uç noktası analizi

D1 = Gün 1

ŞEKİL 2

Kan Eozinofil Sayım Şiddetlenme Oranı

EOS	Tedavi Grubu	Ara Analiz				Aşama I Analiz			
		N	Oran	İndirgeme	P-değer	N	Oran	İndirgeme	P-değer
<300	Placebo	139	0.46			139	0.49		
	2mg	16	0.25	47%	---	16	0.21	57%	---
	20mg	11	0.75	---	---	11	0.82	---	---
	100mg	124	0.40	18%	0.481	124	0.42	16%	0.479
≥ 300	Placebo	83	0.65			83	0.68		
	2mg	65	0.66	1%	0.957	65	0.75	---	0.822
	20mg	70	0.24	63%	0.01*	70	0.30	57%	0.014
	100mg	97	0.35	41%	0.073	97	0.38	43%	0.049

ŞEKİL 3

Taban değeri ICS Statüsü tarafından Alevlenme Oranı

ICS		Ara Analiz				Aşama I Analiz			
	Tedavi Grubu	N	Oran	İndirgeme	p-value	N	Oran	İndirgeme	p-seğer
Orta	Plasebo	122	0.52			122	0.52		
	2mg	41	0.39	25%	0.473	39*	0.42	19%	0.578
	20mg	39	0.24	53%	0.125	39	0.28	46%	0.169
	100mg	117	0.30	42%	0.064	117	0.33	37%	0.100
Yüksek	Plasebo	100	0.57			100	0.62		
	2mg	40	0.80	---	0.378	42*	0.85	---	0.326
	20mg	42	0.39	33%	0.370	42	0.46	25%	0.436
	100mg	105	0.49	14%	0.598	105	0.48	22%	0.331

*: Ek Taban değeri ICS bilgisi iki denek için ara dönem sonrası eklenmiştir.

ŞEKİL 4

Kan Eozinofil Sayımı ve Taban Değeri ICS durumu ile
Alevlenme Oranı

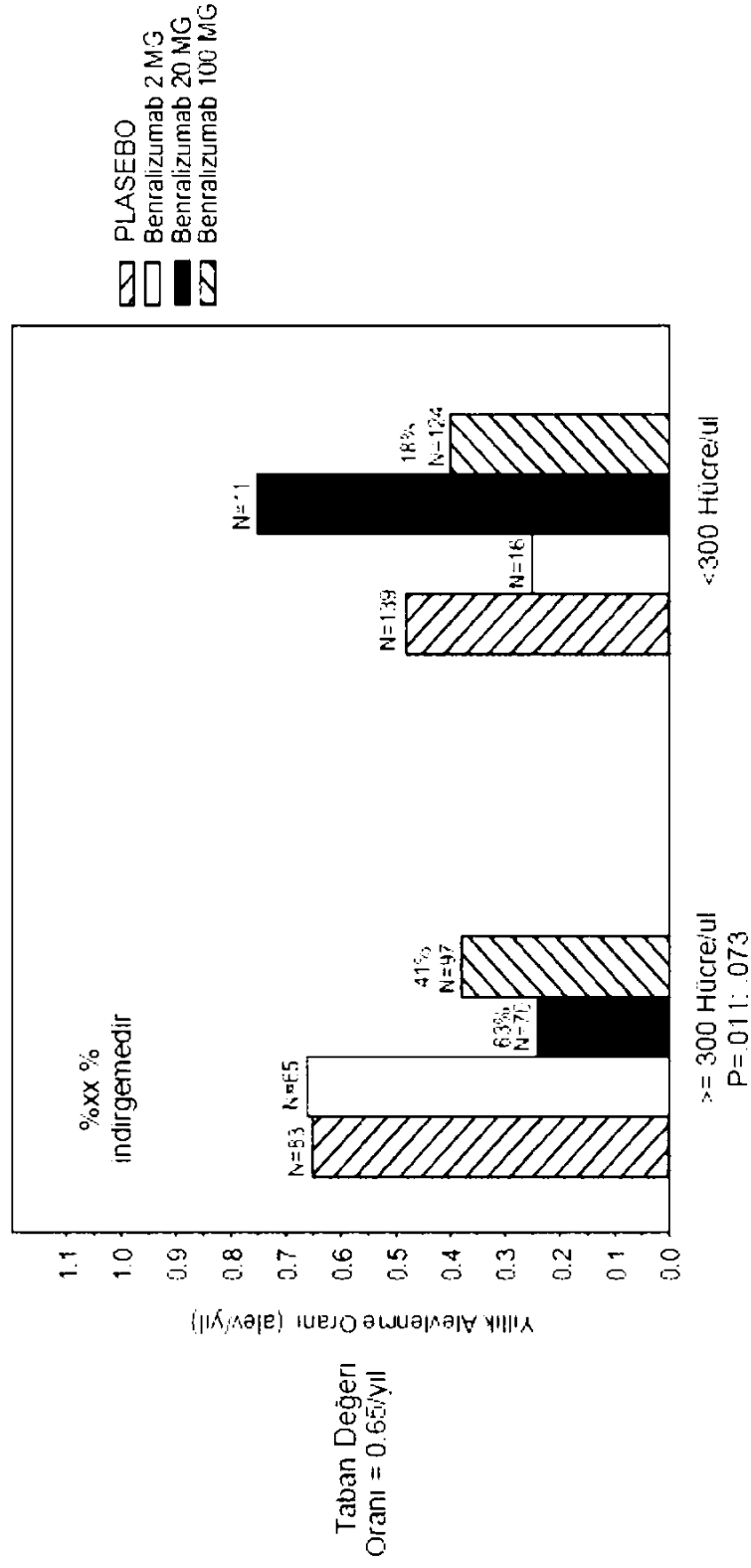
ICS		Ara Analiz				Aşama I Analiz			
	Tedavi Grubu	N	Oran	İndirgeme	p- değer	N	Oran	İndirgeme	p- değer
ICS=Orta EOS<300	Plasebo	79	0.51			79	0.51		
	2mg	9	0.47	9%	---	7	0.49	4%	---
	20mg	4	0.85	---	---	4	1.00	---	---
	100mg	63	0.29	44%	0.167	63	0.33	37%	0.233
CS=Yüksek EOS<300	Plasebo	60	0.43			60	0.47		
	2mg	7	0.00	100%	---	9	0.00	100%	---
	20mg	7	0.68	---	---	7	0.71	---	---
	100mg	61	0.51	---	0.682	61	0.51	---	0.795

ŞEKİL 5
Kan Eozinofil Sayımı ve Taban Değeri ICS durumu ile
Alevlenme Oranı

ICS	Tedavi Grubu	Ara Analiz				Aşama I Analiz			
		N	Oran	İndirgeme	P- değeri	N	Oran	İndirgeme	P- değeri
ICS=Orta EOS $\geq$ 300	Plasebo	43	0.53			43	0.52		
	2mg	32	0.37	29%	0.475	32	0.41	22%	0.583
	20mg	35	0.17	67%	0.039	35	0.19	64%	0.044
	100mg	54	0.31	41%	0.216	54	0.32	38%	0.264
ICS=Yüksek EOS > 300	Plasebo	40	0.80			40	0.86		
	2mg	33	0.97	---	0.668	33	1.07	---	0.566
	20mg	35	0.32	60%	0.102	35	0.41	52%	0.118
	100mg	43	0.47	42%	0.201	43	0.46	46%	0.102

ŞEKİL 6

Yıllık Alevlenme Oranı



ŞEKİL 7A

Taban Değeri EOS sayımı ile alevlenmeler

EOS sayımları Kesme	Tedavi Grubu	N	Alevlenme Oranı Oranlığı (%90 Cİ)	Oran İndirgenme (%)	F ₁ değer
≥150	Plasebo**	158			
	2 mg	76	1.23 (0.77-1.97)		0.475
	20mg	78	0.65 (0.38-1.14)	35	0.205
	100mg**	171	0.63 (0.42-0.94)	37	0.055
<150	Plasebo	64			
	2 mg	5			
	20mg	3			
	100mg	50	0.97 (0.53-1.80)	3	0.941
≥200	Plasebo	135			
	2 mg	75	1.24 (0.77-2.01)		0.457
	20mg	78	0.67 (0.39-1.15)	33	0.224
	100mg	151	0.67 (0.44-1.01)	33	0.110
<200	Plasebo	83			
	2 mg	6			
	20mg	3			
	100mg	70	0.82 (0.46-1.45)	18	0.565

ŞEKİL 7B

Taban Değeri EOS Sayımı ile Alevlenmeler

EOS sayımları Kesme	Tedavi Grubu	N	Alevlenme Oranı Orantı (%90 CI)	Oran İndirgeme (%)	P- değer
≥300	Plasebo **	83			
	2 mg	65	0.99 (0.59, 1.68)	1	0.987
	20mg	70	0.37 (0.19, 0.70)	63	0.011
	100mg**	97	0.59 (0.36, 0.96)	41	0.073
<300	Plasebo	139			
	2 mg	16	0.53 (0.14, 1.95)		0.423
	20mg	11	1.62 (0.65, 4.00)		0.385
	100mg	124	0.82 (0.51, 4.31)	18	0.481
≥400	Plasebo	52			
	2 mg	50	0.90 (0.51, 1.63)	10	0.765
	20mg	53	0.36 (0.17, 0.78)	64	0.028
	100mg	58	0.36 (0.18, 0.72)	64	0.015
<400	Plasebo	170			
	2 mg	31	1.17 (0.57, 2.39)		0.721
	20mg	28	0.92 (0.44, 1.93)	8	0.852
	100mg	163	0.87 (0.59, 1.29)	13	0.566

ŞEKİL 8

En az 300 alevlenme/µl ye sahip Hastalarda Eozinofil Depleasyonu

