

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 602**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2014** **PCT/US2014/050119**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015** **WO15023507**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2014** **E 14836725 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019** **EP 3033104**

54 Título: **Métodos para incrementar el volumen espiratorio forzado en pacientes asmáticos que usan benralizumab**

30 Prioridad:

12.08.2013 US 201361864948 P

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

02.12.2019

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 2 733 602 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 incrementar el volumen espiratorio forzado en pacientes asmáticos que usan benralizumab

ANTECEDENTES

5 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)).

10 La recaída después de la exacerbación de asma aguda oscila entre el 41 y el 52% a las 12 semanas a pesar del uso de esteroides sistémicos luego 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 Herala 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)). Como resultado de la necropsia, se 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 e infiltrado de neutrófilos, mientras que en los individuos que mueren a casusa 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); Halder P, *et al. NEJM* 360:973-84 (2009)).

30 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 conteo eosinófilo en sangre en pacientes que acudieron al servicio de urgencias médicas con una exacerbación de asma grave, pero que no había impactado la función pulmonar (WO 2013/066780).

40 El documento US 2012/0328606 se refiere a métodos para diagnosticar que un sujeto tiene una enfermedad o trastorno pulmonar basados en la determinación de las proporciones de glóbulos blancos como una alternativa sencilla a la medición de glóbulos blancos en flemas inducidas, y a métodos para tratar a dichos sujetos.

El documento US 2012/0156194 se refiere a métodos para diagnosticar y tratar trastornos relacionados con la inhibición de TH2, que incluyen, sin carácter limitante, el asma.

45 El documento WO 2013/066780 se refiere a métodos para reducir el número y gravedad de las exacerbaciones agudas de asma en un paciente con asma que comprenden administrar a un paciente con un historial de exacerbaciones agudas de asma una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-receptor de interleucina 5 (IL-5R) o un fragmento de unión a antígeno de este.

Laviolette *et al.*, 2013, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol 132, N.º 5, páginas 1086-1096, describe un ensayo clínico en Fase I para evaluar la seguridad del benralizumab en adultos con asma eosinófila.

50 Merck: "Asthma Severity and Control Monitoring Guide" (1 de enero de 2007) (http://www.kyaap.org/pdf/merck-severity_control.pdf) describe guías que ayudan a clasificar la gravedad del asma y al control del asma.

El documento WO 2008/143878 se refiere a un método para reducir los valores de eosinófilos en un sujeto humano donde se administra una molécula de unión a IL-5R a un sujeto.

55 Ghazi *et al.*, (2012) *Expert Opinion on Biological Therapy*, Vol 12, N.º 1, páginas 113-118, proporciona una revisión de los datos disponibles sobre benralizumab que incluyen farmacodinámica, farmacocinética, datos preclínicos y estudios clínicos relevantes.

Molfino *et al.*, *Clinical & Experimental Allergy*, Vol. 42. N.º 5, páginas 712-737, proporciona una revisión de las interacciones estructurales entre IL-5 e IL-5R y describe la evidencia preclínica y clínica que respalda el IL-5R como agente terapéutico.

- 5 Por lo tanto, dada la gran necesidad insatisfecha de aumentar la función pulmonar, por ejemplo, en función de las mediciones mediante el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) en pacientes con asma, y debido a que algunos pacientes con asma tienen un componente eosinófilo, se examinó el efecto del benralizumab en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) en adultos.

BREVE SUMARIO

- 10 En la presente, se proporcionan métodos para aumentar el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) en un paciente asmático. También se divulga en la presente el caso en que un método para aumentar el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) en un paciente asmático comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

- 15 En la presente también se proporcionan métodos para tratar el asma. También se divulga en la presente el caso en que 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 conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/µl antes de la administración.

- 20 También se divulga en la presente el caso en que 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.

También se divulga en la presente el caso en que 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.

- 25 También se divulga en la presente el caso en que de la administración aumenta el FEV₁ del paciente. También se divulga en la presente el caso en que la administración aumenta el FEV₁ del paciente dentro de las 4 semanas de la primera administración. También se divulga en la presente el caso en que el FEV₁ se incrementa en al menos 0.1 L. También se divulga en la presente el caso en que el FEV₁ se incrementa en al menos 0.13 L. También se divulga en la presente el caso en que el FEV₁ se incrementa en al menos 0.2 L. También se divulga en la presente el caso en que el FEV₁ se incrementa en al menos 0.25 L. También se divulga en la presente el caso en que el FEV₁ se incrementa en al menos 0.50 L.

- 30 También se divulga en la presente el caso en que el asma es asma eosinofílica. También se divulga en la presente el caso en que el paciente tiene un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/µl.

- 35 También se divulga en la presente el caso en que el paciente tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) de al menos el 75% del valor pronosticado antes de la administración. También se divulga en la presente el caso en que el paciente tiene una puntuación de al menos 1.5 en el cuestionario de control del asma con anterioridad a la administración. También se divulga en la presente el caso en que el paciente usa corticoides inhalados (ICS) de dosis altas. También se divulga en la presente el caso en que el paciente usa agonistas β₂ de duración prolongada (LABA). También se divulga en la presente el caso en que el paciente tiene antecedentes de exacerbaciones. También se divulga en la presente el caso en que los antecedentes de exacerbaciones comprenden al menos dos exacerbaciones en el año previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.
- 40 También se divulga en la presente el caso en que los antecedentes de 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.

También se divulga en la presente el caso en que se administran al paciente al menos dos dosis de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

- 45 También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que se administra al paciente una cantidad de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este de aproximadamente 20 mg por dosis. También se divulga en la presente el caso en que se administra al paciente una cantidad de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este de aproximadamente 30 mg por dosis. También se divulga en la presente el caso en que se administra al paciente una cantidad de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este de aproximadamente 100 mg por dosis.
- 50

- 55 También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que se administra al paciente benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este una vez cada cuatro semanas. También se divulga en la presente el caso en que se administra al paciente benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este una vez cada ocho semanas. También se divulga en la presente el caso en que se

administra al paciente benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este una vez cada cuatro semanas durante doce semanas y luego, una vez cada ocho semanas.

También se divulga en la presente el caso en que el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se administra por vía parenteral. También se divulga en la presente el caso en que el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se administra por vía subcutánea.

También se divulga en la presente el caso en que el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se administra junto con la terapia con corticoides.

También se divulga en la presente el caso en que un método para aumentar el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) de un paciente con asma comprende administrar al paciente 20-100 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, donde el paciente tiene un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/μl antes de la administración. También se divulga en la presente el caso en que el método comprende administrar 20 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que los 20 mg de benralizumab se administran una vez cada cuatro semanas durante doce semanas y luego, una vez cada ocho semanas. También se divulga en la presente el caso en que el método comprende administrar 30 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que los 30 mg de benralizumab se administran una vez cada cuatro semanas durante ocho semanas y luego, una vez cada ocho semanas. También se divulga en la presente el caso en que los 30 mg de benralizumab se administran una vez cada cuatro semanas. También se divulga en la presente el caso en que el método comprende administrar 100 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que los 100 mg de benralizumab se administran una vez cada cuatro semanas durante doce semanas y luego, una vez cada ocho semanas.

También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que el método comprende administrar 20 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que el método comprende administrar 30 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que el método reduce las tasas de exacerbación del asma. También se divulga en la presente el caso en que el método reduce las tasas anuales de exacerbación de asma. También se divulga en la presente el caso en que la administración es subcutánea.

También se divulga en la presente el caso en que la administración del benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este resulta en el aumento del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁), conforme se muestra en las Figuras 2-9.

También se divulga en la presente el caso en que la administración del benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este resulta en el aumento del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁), 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 en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) 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/μl y pacientes con al menos 300 eosinófilos/μl.

La **Figura 3** muestra el cambio interino (24 semanas) y de la Etapa I (52 semanas) en el FEV₁ 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/μl y pacientes con al menos 300 eosinófilos/μl.

La **Figura 4** muestra el cambio interino (24 semanas) y de la Etapa I (52 semanas) en el FEV₁ 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) en el FEV₁ 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/μl 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) en el FEV₁ 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/μl 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 en el FEV₁ en pacientes con varios conteos eosinófilos.

La **Figura 8** muestra la evolución en el tiempo del cambio del FEV₁ medio en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ l.

La **Figura 9** muestra la evolución en el tiempo del cambio del FEV₁ medio en pacientes con menos de 300 eosinófilos/ μ l.

5 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.

La presente proporciona métodos para aumentar el volumen espiratorio forzado en un minuto (FEV₁) en pacientes con asma. 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. También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que 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 en que 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. También se divulga en la presente el caso en que 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.

También se divulga en la presente el caso en que 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 el aumento del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁). También se divulga en la presente el caso en que se administran al paciente dosis adicionales de seguimiento. Las dosis de seguimiento se pueden 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 conteo eosinófilo (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 en que los intervalos entre dosis pueden ser cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 12 semanas. También se divulga en la presente el caso en que 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.

También se divulga en la presente el caso en que se administran al paciente al menos dos dosis de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que 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 conteo eosinófilo (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. También se divulga en la presente el caso en que la dosis o el intervalo de dosis no depende del nivel de eosinófilos de las flemas.

También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que la dosis es de aproximadamente 20 mg. También se divulga en la presente el caso en que la dosis es de aproximadamente 30 mg. También se divulga en la presente el caso en que la dosis es de aproximadamente 100 mg.

También se divulga en la presente el caso en que 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.

También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que 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 aumentar significativamente el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) en pacientes asmáticos. Un aumento puede medirse en función del FEV₁ esperado, sobre la base de una gran población de pacientes, el FEV₁ medido en una población de control o el FEV₁ de un paciente individual con anterioridad a la administración. También se divulga en la presente el caso en que la población de pacientes comprende aquellos pacientes que tuvieron ≥ 2 exacerbaciones, que requieren corticosteroides sistémicos orales en el último año. También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que la población de pacientes comprende pacientes que tienen un conteo eosinófilo de al menos 300 células/ μ l.

También se divulga en la presente el caso en que 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 el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) 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 FEV₁ del paciente. También se divulga en la presente el caso en que 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 conteo eosinófilo (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 aumentar el FEV₁ en al menos 0.05 L, al menos 0.1 L, al menos 0.13 L, al menos 0.15 L, al menos 0.20 L, al menos 0.21 L, al menos 0.22 L, al menos 0.23 L, al menos 0.24 L, al menos 0.25 L, al menos 0.30 L, al menos 0.35 L, al menos 0.40 L, al menos 0.45 L o al menos 0.50 L durante el período de 24 semanas.

También se divulga en la presente el caso en que 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 aumenta el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) del paciente durante un período de 52 semanas con posterioridad a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que 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 conteo eosinófilo (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. También se divulga en la presente el caso en que el intervalo es cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 12 semanas. El uso de los métodos proporcionados en la presente puede aumentar el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) en al menos 0.05 L, al menos 0.1 L, al menos 0.13 L, al menos 0.15 L, al menos 0.20 L, al menos 0.21 L, al menos 0.22 L, al menos 0.23 L, al menos 0.24 L, al menos 0.25 L, al menos 0.30 L, al menos 0.35 L, al menos 0.40 L, al menos 0.45 L o al menos 0.50 L durante el período de 24 semanas.
- También se divulga en la presente el caso en que 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 el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) dentro de 4 semanas, dentro de 8 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.
- También se divulga en la presente el caso en que 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 aumenta el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁), reduce la tasa anual de exacerbación y/o mejora la puntuación de un cuestionario de asma (por ejemplo, el cuestionario de control de asma (ACQ)).
- También se divulga en la presente el caso en que el paciente es "eosinofílico positivo", lo que significa que el paciente es probable que sea eosinofílico.
- También se divulga en la presente el caso en que el paciente con asma tiene un conteo eosinófilo en sangre particular, por ejemplo, previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. El conteo eosinófilo en sangre se puede medir, por ejemplo, con un hemograma (CBC) con diferencial de células.
- También se divulga en la presente el caso en que el paciente con asma tiene un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/μl previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que el paciente con asma tiene un conteo eosinófilo 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.
- También se divulga en la presente el caso en que el paciente con asma tiene un conteo eosinófilo en sangre menor que 300 células/μl previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que el paciente con asma tiene un conteo eosinófilo 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.
- También se divulga en la presente el caso en que 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.
- También se divulga en la presente el caso en que 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.
- También se divulga en la presente el caso en que 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. También se divulga en la presente el caso en que la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este disminuye el uso de corticosteroides orales en un paciente con asma. También se divulga en la presente el caso en que la administración disminuye el uso de corticosteroides orales en un paciente con asma en al menos 50%.
- También se divulga en la presente el caso en que 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.
- También se divulga en la presente el caso en que 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.
- También se divulga en la presente el caso en que el paciente con asma tiene un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/μl y alto uso de ICS previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.
- También se divulga en la presente el caso en que el paciente con asma tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) de al menos 40% y menos de 90% del valor pronosticado antes de la administración de benralizumab

o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que el FEV₁ es mayor que 70% del valor pronosticado antes de la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que el FEV₁ es mayor que 70% y menos de 90% del valor pronosticado antes de la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que el FEV₁ es al menos de 75% del valor pronosticado antes de la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que el FEV₁ es al menos 75% y menos de 90% del valor pronosticado antes de la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que el FEV₁ es al menos de 80% del valor pronosticado antes de la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso en que el FEV₁ es al menos 80% y menos de 90% del valor pronosticado antes de la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

Ejemplos

EJEMPLO 1: Pacientes y métodos

(a) INDIVIDUOS

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 u 80 µg/inhalación	> 240-480 µg	> 480 µg
Budesonida DPI 90, 180 o 200 µg/inhalación	> 600-1,200 µg	> 1,200 µg
Ciclesonida HFA/MDI 80 o 160 µg/inhalación	> 160-320 µg	> 320-1280 µg
Flunisolida CFC/MDI 250 µg/inhalación	> 1,000-2,000 µg	> 2,000 µg
Flunisolida HFA/MDI 80 µg/inhalación	> 320-640 µg	> 640 µg
Fluticasona HFA/MDI: 44, 110 o 220 µg/inhalación DPI: 50, 100 o 250 µg/inhalación	> 264-440 µg > 300-500 µg	> 440 µg > 500 µg
Mometasona DPI 200 µg/inhalación	400 µg	> 400 µg
Acetonido de triamcinolona CFC/MDI 75 µg/inhalación	> 750-1,500 µg	> 1,500 µg

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

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 (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 [$PC_{20} \leq 8$ 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

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, ($PC_{20} \leq 8$ mg/mL), entonces se cumplió con este criterio de inclusión.

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) para la evaluación de exacerbaciones agudas. El día de la recepción de la primera dosis de benralizumab o placebo se consideró Día 1.

Se evaluó la función pulmonar medida en virtud de los cambios de obstrucción al flujo aéreo (FEV_1 y capacidad vital forzada (FVC) en el sitio y flujo espiratorio máximo (PEF) y FEV_1 en casa) durante el estudio. Las mediciones, junto con cambio del valor de línea de base en varios intervalos de tiempo se resumieron mediante la estadística descriptiva. Se utilizó el análisis de covarianza (ANCOVA) con brazo de tratamiento y valores de línea de base como posibles covariantes para comparar los cambios desde la línea de base en el FEV_1 y el PEF entre el grupo benralizumab individual y el grupo placebo, respectivamente.

La prueba del flujo máximo del FEV_1 y el PEF en el hogar se realizó dos veces al día: a la mañana después de despertarse y a la noche antes de la hora de dormir desde la primera visita de examen hasta la visita de la Semana 52, mediante el uso de un dispositivo ePRO. Se verificó la adhesión del individuo en cada visita, hasta la visita de la Semana 52. Se pidió a los individuos que realizaran las pruebas de flujo máximo cada mañana, sentados o de pie, pero en la misma posición en todas las pruebas. Se suministraron medidores de flujo máximo para el hogar e instrucciones para el registro de datos a cada individuo que participa del examen.

Además, la espirometría fue realizada por el investigador o la persona calificada mediante equipos proporcionados por un proveedor central de acuerdo a los lineamientos de la Sociedad Torácica Estadounidense (American Thoracic Society -ATS)/Sociedad Respiratoria Europea (European Respiratory Society - ERS) (Miller et al, Eur Respir J 26: 153-61 (2005)). La espirometría se realizó en las semanas -3, -2, -1, 1 (Día 1), 4, 16, 24, 32, 40 y 52 a la mañana, entre las 6:00 y las 11:00 horas. En los días de tratamiento, la prueba de espirometría se realizó antes de la administración del producto en investigación. La totalidad de la prueba de espirometría posterior al cribado debió realizarse entre las 6:00 y las 11:00 horas y dentro de ± 1 hora de la hora en la que se completó la espirometría de cribado. Por ejemplo, si la espirometría de cribado se realizó a las 8:00 horas, entonces todas las pruebas de espirometría posteriores se deben completar entre las 7:00 y las 9:00 horas.

Se realizaron múltiples esfuerzos espiratorios forzados (por lo menos 3, pero no más de 8) para cada sesión de espirometría en el consultorio y se registraron los 2 mejores esfuerzos que cumplen con los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad de la American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS). Los mejores esfuerzos se basaron en el FEV_1 más alto. A los fines del análisis, se utilizó el FEV_1 máximo de los 2 mejores esfuerzos. Se registró la medición absoluta (para el FEV_1 y la capacidad vital forzada (FVC)) y el porcentaje del valor normal previsto (Hankinson *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med* 159:179-87 (1999)). También se informó el FVC más alto, independientemente del esfuerzo en que ocurrió (incluso si el esfuerzo no dio lugar al FEV_1 más alto). El estándar preferido para los rangos normales previstos es la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III). Se evaluó la medición indirecta de la retención de aire en los pulmones a partir de los datos obtenidos en la espirometría

de rutina. Los datos de la espirometría se ingresarán a la fórmula desarrollada por Sorkness *et al.* (*J Appl Physiol* 104:394-403 (2008)).

La reversibilidad del FEV₁ con albuterol/salbutamol se midió en las semanas -3, 1 (Día 1), 16, 24, 32, 40 y 52 después de que el individuo realizara la espirometría pre-broncodilatación (pre-BD). Se indujo la broncodilatación máxima mediante albuterol/salbutamol MDI con una aerocámara para un máximo de 8 bocanadas totales o 720 µg (Sorkness *et al.*, *J Appl Physiol* 104:394-403 (2008)).

Después de la espirometría pre-BD, se administraron 4 inhalaciones de albuterol/salbutamol MDI en inhalaciones individuales con 30 segundos de diferencia y se realizó una espirometría pos-broncodilatación (pos-BD) 15-20 minutos después. Luego, se administraron 2 inhalaciones adicionales de albuterol/salbutamol MDI en inhalaciones individuales con 30 segundos de diferencia y se realizó una segunda espirometría pos-BD 15-20 minutos después. Por último, si el cambio incremental en el FEV₁ después de 6 inhalaciones de albuterol/salbutamol era <5% del valor del FEV₁ después de 4 inhalaciones de albuterol/salbutamol, entonces no se administraban las últimas 2 inhalaciones de albuterol/salmeterol. Por otra parte, si el cambio es > 5%, se administran 2 inhalaciones de albuterol/salbutamol en inhalaciones individuales con 30 segundos de diferencia y se realiza una tercera espirometría pos-BD 15-20 minutos después.

La diferencia en % al comparar el FEV₁ después de 6 inhalaciones con el FEV₁ después de 4 inhalaciones se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ de diferencia} = (\text{FEV}_1 \text{ (6 inhalaciones)} - \text{FEV}_1 \text{ (4 inhalaciones)}) / \text{FEV}_1 \text{ (4 inhalaciones)} \times 100$$

Los valores más altos del FEV₁ pre- y pos-BD se utilizaron para determinar la reversibilidad, que se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ de reversibilidad} = \frac{(\text{pos-BD FEV}_1 - \text{pre-BD FEV}_1) \times 100}{\text{pre-BD FEV}_1}$$

La inhalación de metacolina se completó en la mañana $\pm$ 1 hora en cada evaluación, de corresponder. Los desafíos directos mediante el uso de metacolina ocasionan la obstrucción del flujo de aire, actuando directamente sobre el músculo liso de las vías respiratorias para reducir el FEV₁. Se realizaron pruebas de dificultad de inhalación de metacolina por medio de cualquiera de las 2 metodologías recomendadas en los lineamientos de la ATS: el método de respiración corriente durante 2 minutos o el método de 5 inspiraciones con dosímetro (American Thoracic Society, *Am J Respir Crit Care Med.* 161:309-329 (2000)). En individuos, se utilizó el mismo método. En cada etapa, el FEV₁ máximo determinó el mejor esfuerzo; también se registró el FVC más alto y el flujo máximo, incluso si se obtuvieron en esfuerzos diferentes del FEV₁ máximo. Se requirieron solo 2 esfuerzos en cada etapa cuando el investigador o la persona calificada consideraba que esos esfuerzos eran representativos de la capacidad del individuo para realizar la espirometría en esa etapa. En general, no se realizaron más de 3 esfuerzos en cada etapa con el fin de conservar la capacidad del individuo para llevar a cabo una espirometría a lo largo de la prueba.

Las contraindicaciones a la prueba de metacolina incluyen el embarazo, la lactancia, FEV₁ <1.5 L o <60% del previsto, infartos o derrames cerebrales en los 3 meses anteriores, el aneurisma aórtico conocido, la hipertensión no controlada (sistólica > 200 mm Hg o diastólica > 100 mm Hg), el uso actual de medicamentos anticolinesterásicos para la miastenia gravis, infección respiratoria en las 6 semanas anteriores, ataque agudo de asma el día del estudio, el uso de corticosteroides orales en los últimos 30 días o ciertos medicamentos o alimentos prohibidos.

La disminución del FEV₁ se calculó como un porcentaje del mejor FEV₁ determinado en la fase de solución salina. Los individuos con un resultado positivo o que eran sintomáticos recibieron 2-4 inhalaciones de albuterol/salbutamol y se observaron hasta que su FEV₁ regresó a por lo menos el 90% del valor de la línea de base (Visita de examen, Semana -2). Los individuos que tenían una disminución del FEV₁ > 50% fueron rescatados con albuterol y seguidos de cerca. Si el FEV₁ no volvía a por lo menos el 90% del valor de la línea de base (pre-diluyente), el individuo no era dado de alta de la clínica sin la aprobación del investigador o la persona calificada.

(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

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%
FENO promedio ppb	22.1	21-39	34.8	34-42

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 conteo eosinófilo basal de al menos 300 células/μl se muestran en la Tabla 3 que sigue a continuación.

5

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%
FENO 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

10 Los efectos de la administración de benralizumab en el FEV₁ se muestran en las Figuras 2-9. Por ejemplo, los datos de la Figura 2 demuestran que en la semana 24, los pacientes con un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/μl, que recibieron 2, 20 o 100 mg de benralizumab mostraron aumentos del FEV₁. Resultados similares se observaron también en la semana 52 (Figura 3). Los datos en la Figura 4 demuestran que el FEV₁ mejoró 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 el FEV₁ en pacientes con un conteo eosinófilo 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 FEV₁ en pacientes con un conteo eosinófilo 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. En pacientes con un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ μ l, se observó un incremento mayor del FEV₁ en el caso de los pacientes que recibieron dosis alta de ICS (Figura 6). La Figura 7 proporciona un desglose más detallado por número de eosinófilos. Como muestran las figuras 8 y 9, se observó una diferencia en el FEV₁ entre los pacientes que reciben benralizumab y placebo en la semana 4. Sin embargo, esta diferencia fue mucho mayor en pacientes con un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ μ l.

(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 más alta proporción de individuos ADA-positivos se produjo con la dosis de 2 mg (véase Tabla 4). La incidencia de un #alto título de ADA (≥ 400) fue de 12% y 9% en los grupos de dosis de 20 y 100 mg, respectivamente. Un alto título 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 un alto título 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 títulos de ADA positivo	% de individuos con títulos de ADA ≥ 400
Placebo	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)

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 la función pulmonar. 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, al parecer, el FEV₁ mostró una mejora mayor en los pacientes con altas dosis de ICS/LABA que en los de dosis media de ICS/LABA.

EJEMPLO 3: Evaluación adicional de la dosis

Se realizó un modelo de dosis-eficacia para identificar dosis adicionales de benralizumab que reducen las tasas anuales de exacerbaciones 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 controlado 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 anuales de exacerbación. Además, se analiza el número de exacerbaciones en pacientes con conteo basal eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ μ l con el fin de demostrar que la dosis de 30 mg de benralizumab puede ser eficaz para reducir las tasas anuales de exacerbaciones de este tipo de pacientes.

LISTADO DE SECUENCIAS

SEQ ID NO:1

>US20100291073_1 Secuencia 1 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGTSEDIINYLNWYQQKPGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ
P
EDFATYYCQQGYTLPTYFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:2

>US20100291073_2 Secuencia 2 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGTSEDIINYLNWYQQKPGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ
P
EDFATYYCQQGYTLPTYFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQ
ESVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:3

>US20100291073_3 Secuencia 3 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYVIHWVRQRPQGGLAWMGYINPYNDGTYNERFKGKVTITSDRST
STVY
MELSSLRSEDATVYLCGREGIRYYGLLDYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO:4

>US20100291073_4 Secuencia 4 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYVIHWVRQRPQGGLAWMGYINPYNDGTYNERFKGKVTITSDRST
STVY
MELSSLRSEDATVYLCGREGIRYYGLLDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:5

>US20100291073_5 Secuencia 5 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens
DLLPDEKISLLPPVNFITIKVTGLAQVLLQWKPNPDQEQRNVNLEYQVKINAPKEDDYETRITESKCVTLHKGFSAVST
ILQNDHSLASSWASAEHLHAPPGPSGTIVNLCTTNTTEDNYSRLRSYQVSLHCTWLVGTDAPEDTQYFLYYRYGS
WTE
ECQEYSKDTLGRNIACWFPRTFILSKGRDWLAVLVNGSSSKHSAIRPFDQLFALHAIDQINPPLNVTAEIEGTRLSIQWE
K
PVSAFPIHCFDYEVIHNRNGYLQIEKLMTNAFISIIDLSKYDVQVRAAVSSMCREAGLWSEWSQPIYVGNDEHKPL
R
EWFVIVIMATICFILLILSLICKICHLWIKLFPPIPAPKSNIKDLFVTTNIEKAGSSETEIEVICYIEKPGVETLEDSVF

SEQ ID NO:6

>US20100291073_6 Secuencia 6 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Mus musculus
DLLNHKKFLLLPPVNFITIKATGLAQVLLHWDPNPDQEQRHVDLEYHVKINAPQEDEYDTRKTESKCVTPLHEGFAASV
RT
ILKSSHTTLASSWVSAELKAPPGSPGTSVTNLCTTHTTVSSHTLRLPYQVSLRCTLWLVGKDAPEDTQYFLYYRFGVL
TE
KCQEYSRDALNRNTACWFPRTFINSKGFEQLAVHINGSSKRAAIKPFQDLFSPLAIDQVNPPRNVTVIEISNSLYIQWE
K
PLSAFPDHCFFNYELKIYNTKNGHIQKEKLIANKFISKIDDVSTYSIQVRAAVSSPCRMPPGRWGEWSQPIYVGKERKSLV
E
WHLIVLPTAACFVLLIFSLICRVCHLWTRLFPPVPAPKSNIKDLPPVTEYEKPSNETKIEVVHCVVEEVGFVEMGNSTF

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

GTSEDIINYLN

SEQ ID NO:11 – VL CDR2
HTSRLQS
SEQ ID NO:12 – VL CDR3
QQGYTLPYT

5 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> MEDIMMUNE, LLC
<120> Métodos para incrementar el volumen espiratorio forzado en pacientes asmáticos que usan benralizumab
<130> IL5R-604WO1
<140>
<141>
<150> 61/864,948
<151> 2013-08-12
<160> 12
<170> PatentIn versión 3.5
<210> 1
<211> 107
<212> PRT
<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

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

ES 2 733 602 T3

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

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

ES 2 733 602 T3

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
5 <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

ES 2 733 602 T3

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
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
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
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			

ES 2 733 602 T3

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

ES 2 733 602 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

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

5

ES 2 733 602 T3

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	

ES 2 733 602 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

5 <213> Homo sapiens

<400> 7

Ser Tyr Val Ile His
1 5

<210> 8

<211> 17

10 <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

15 Gly

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <400> 9

Glu Gly Ile Arg Tyr Tyr Gly Leu Leu Gly Asp Tyr
1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

ES 2 733 602 T3

```

<213> Homo sapiens
<400> 10
      Gly Thr Ser Glu Asp Ile Ile Asn Tyr Leu Asn
      1                               5                      10

5  <210> 11
    <211> 7
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 11
          His Thr Ser Arg Leu Gln Ser
          1                               5

10 <210> 12
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 12
          Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr
          1                               5

15

```

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad eficaz de benralizumab para su uso en un método de tratamiento del asma mediante el incremento del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) en un paciente con asma, donde la administración incrementa el FEV₁ del paciente, donde el benralizumab se administra con una dosis de 30 mg una vez cada cuatro semanas durante doce semanas y posteriormente una vez cada ocho semanas.
2. El benralizumab para el uso de la reivindicación 1, donde el asma es asma eosinófilo.
3. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde el paciente tiene un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ μ L.
4. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el paciente tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) de al menos un 75% del valor pronosticado antes de la administración.
5. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el paciente tiene una puntuación del cuestionario de control de asma de al menos 1.5 antes de la administración.
6. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que incrementa el FEV₁ del paciente después de la administración de benralizumab.
7. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el FEV₁ se incrementa en al menos 0.1 L, opcionalmente en al menos 0.13 L, opcionalmente en al menos 0.2 L, opcionalmente en al menos 0.25 L, opcionalmente en al menos 0.5 L.
8. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el paciente usa una dosis alta de corticoesteroides inhalados (ICS).
9. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el paciente usa agonistas de β 2 de acción prolongada (LABA).
10. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el paciente tiene un historial de exacerbaciones, opcionalmente donde el historial de exacerbaciones comprende al menos dos exacerbaciones en el año previo a la administración de benralizumab, opcionalmente donde el historial de exacerbaciones no comprende más de seis exacerbaciones en el año previo a la administración del benralizumab.
11. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el benralizumab se administra parenteralmente, opcionalmente donde el benralizumab se administra de manera subcutánea.
12. El benralizumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el benralizumab se administra junto con terapia de corticoesteroides.

Diagrama de flujo del estudio

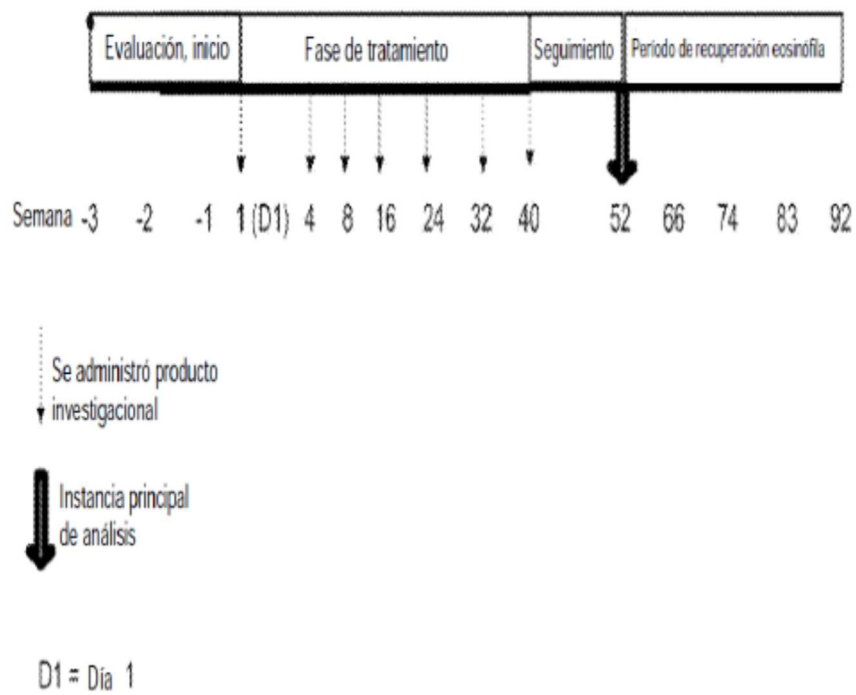


Figura 1

Cambio a partir de la línea de base del FEV₁ 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 (L)	Diferencia	valor-p	N	Cambio a partir de la línea de base (L)	Diferencia	valor-p
<300	Placebo	109	0.024			115	0.015		
	2mg	13	0.082	0.061	---	13	0.082	0.078	---
	20mg	10	-0.068	-0.071	---	11	-0.013	-0.003	---
	100mg	104	0.064	0.044	0.274	108	0.071	0.061	0.125
≥ 300	Placebo	62	0.107			64	0.102		
	2mg	49	0.234	0.156	0.061	52	0.243	0.163	0.042
	20mg	51	0.252	0.152	0.042	55	0.264	0.168	0.023
	100mg	83	0.194	0.093	0.182	86	0.195	0.100	0.137

*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 FEV₁ 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 (L)	Diferencia	valor-p	N	Cambio a partir de la línea de base (L)	Diferencia	valor-p
<300	Placebo	109	0.024			97	0.027		
	2mg	13	0.082	0.061	---	10	0.174	0.155	---
	20mg	10	-0.068	-0.071	---	10	0.107	0.100	---
	100mg	104	0.064	0.044	0.274	91	0.040	0.015	0.743
≥ 300	Placebo	62	0.107			53	-0.01		
	2mg	49	0.234	0.156	0.061	41	0.161	0.166	0.079
	20mg	51	0.252	0.152	0.042	48	0.201	0.232	0.019
	100mg	83	0.194	0.093	0.182	68	0.185	0.195	0.010

*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 FEV₁ según el estado de 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 (L)	Diferencia	valor-p	N	Cambio a partir de la línea de base (L)	Diferencia	valor-p
Medio	Placebo	100	0.092			88	0.047		
	2mg	28	0.318	0.220	0.013	25	0.233	0.170	0.061
	20mg	33	0.179	0.092	0.222	28	0.121	0.099	0.309
	100mg	100	0.108	0.016	0.737	83	0.083	0.038	0.474
Alto	Placebo	71	0.001			62	-0.032		
	2mg	34	0.107	0.108	0.151	26	0.096	0.134	0.140
	20mg	28	0.223	0.207	0.012	30	0.244	0.259	0.003
	100mg	88	0.135	0.129	0.034	77	0.118	0.144	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 4

Cambio a partir de la línea de base del FEV₁ según el conteo eosinófilo en sangre y el estado de la línea de base de 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 (L)	Diferencia	valor-p	N	Cambio a partir de la línea de base (L)	Diferencia	valor-p
ICS=Medio EOS < 300	Placebo	65	0.047			57	0.040		
	2mg	7	0.007	-0.034	---	3	0.100	0.048	0.803
	20mg	4	0.120	0.078	---	3	0.320	0.281	0.139
	100mg	52	0.074	0.028	0.615	46	0.044	0.004	0.945
ICS=Alto EOS < 300	Placebo	44	-0.009			40	0.008		
	2mg	6	0.170	0.177	---	7	0.206	0.191	0.131
	20mg	6	-0.193	-0.177	---	7	0.016	0.014	0.918
	100mg	52	0.053	0.064	0.284	45	0.035	0.027	0.669

*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 FEV₁ según el conteo eosinófilo en sangre y el estado de la línea de base de ICS

Estado de EOS e ICS	Grupo de tratamiento	Semana 24*				Semana 52			
		N	Cambio a partir de la línea de base (L)	Diferencia	valor-p	N	Cambio a partir de la línea de base (L)	Diferencia	valor-p
ICS=Medio EOS ≥ 300	Placebo	35	0.175			31	0.060		
	2mg	21	0.422	0.237	0.079	22	0.251	0.167	0.212
	20mg	29	0.187	0.030	0.783	25	0.097	0.084	0.583
	100mg	48	0.144	-0.028	0.732	37	0.132	0.072	0.436
ICS=Alto EOS ≥ 300	Placebo	27	0.019			22	-0.105		
	2mg	28	0.094	0.094	0.357	19	0.055	0.187	0.163
	20mg	22	0.337	0.293	0.004	23	0.314	0.369	0.004
	100mg	35	0.263	0.254	0.033	31	0.249	0.357	0.003

*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

FEV₁ según la línea de base del conteo eosinófilo - semana 24

Instancia de conteos EOS	Grupo de tratamiento	N	Cambio a partir de la línea base FEV ₁ a W24 (L)	Diferencia a partir de PBO (L)	valor- <i>p</i>
≥150	Placebo**	121	0.078		
	2 mg	59	0.223	0.163	0.011
	20mg	58	0.213	0.137	0.022
	100mg**	146	0.139	0.063	0.164
<150	Placebo	50	-0.001		
	2 mg	3	-0.200		
	20mg	3	-0.063		
	100mg	41	0.061	0.064	0.315
≥200	Placebo	108	0.091		
	2 mg	58	.230	.161	0.015
	20mg	58	0.213	0.123	0.048
	100mg	131	0.144	0.052	0.287
<200	Placebo	63	-0.008		
	2 mg	4	-0.200		
	20mg	3	-0.063		
	100mg	56	0.07	0.080	0.127

Figura 7A

FEV₁ según la línea de base del conteo eosinófilo - semana 24

Instancia de conteos EOS	Grupo de tratamiento	N	Cambio a partir de la línea base FEV ₁ a W24 (L)	Diferencia a partir de PBO (L)	valor- <i>p</i>
≥300	Placebo**	62	0.107		
	2 mg	49	0.234	0.156	0.061
	20mg	51	0.252	0.152	0.042
	100mg**	83	0.194	0.093	0.182
<300	Placebo	109	0.024		
	2 mg	13	0.082		
	20mg	10	-0.068		0.521
	100mg	104	0.064	0.044	0.274
≥400	Placebo	42	0.115		
	2 mg	36	0.270	0.170	0.124
	20mg	40	0.326	0.206	0.030
	100mg	49	0.260	0.156	0.064
<400	Placebo	129	0.034		
	2 mg	26	0.109	0.077	0.256
	20mg	21	-0.042	-0.07	0.353
	100mg	138	0.073	0.039	0.325

Figura 7B

Evolución en el tiempo de FEV₁ medio: cambio a partir de la línea de base a la semana 24 en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ l

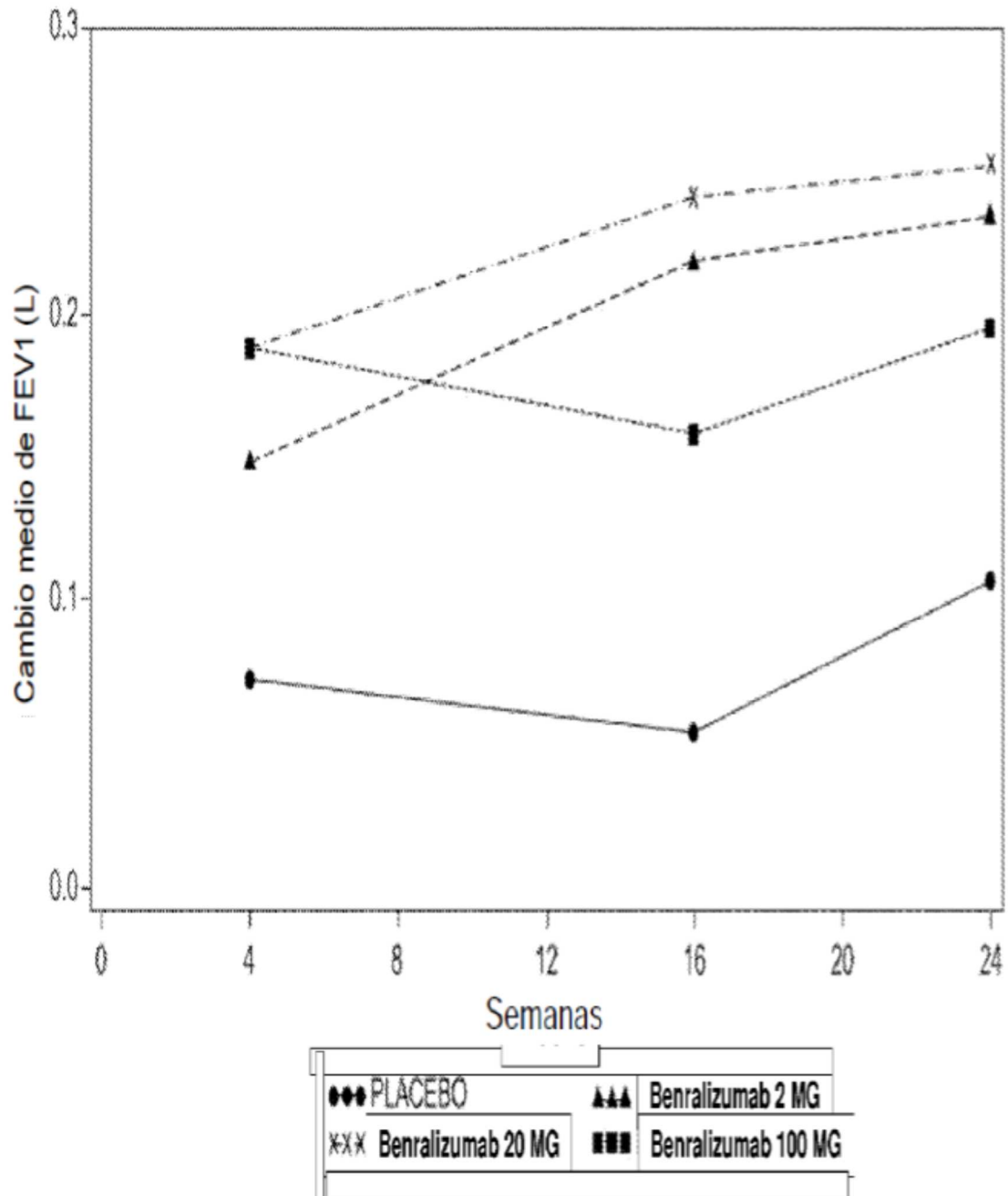


Figura 8

Evolución en el tiempo de FEV₁ medio: cambio a partir de la línea de base a la semana 24 en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ l

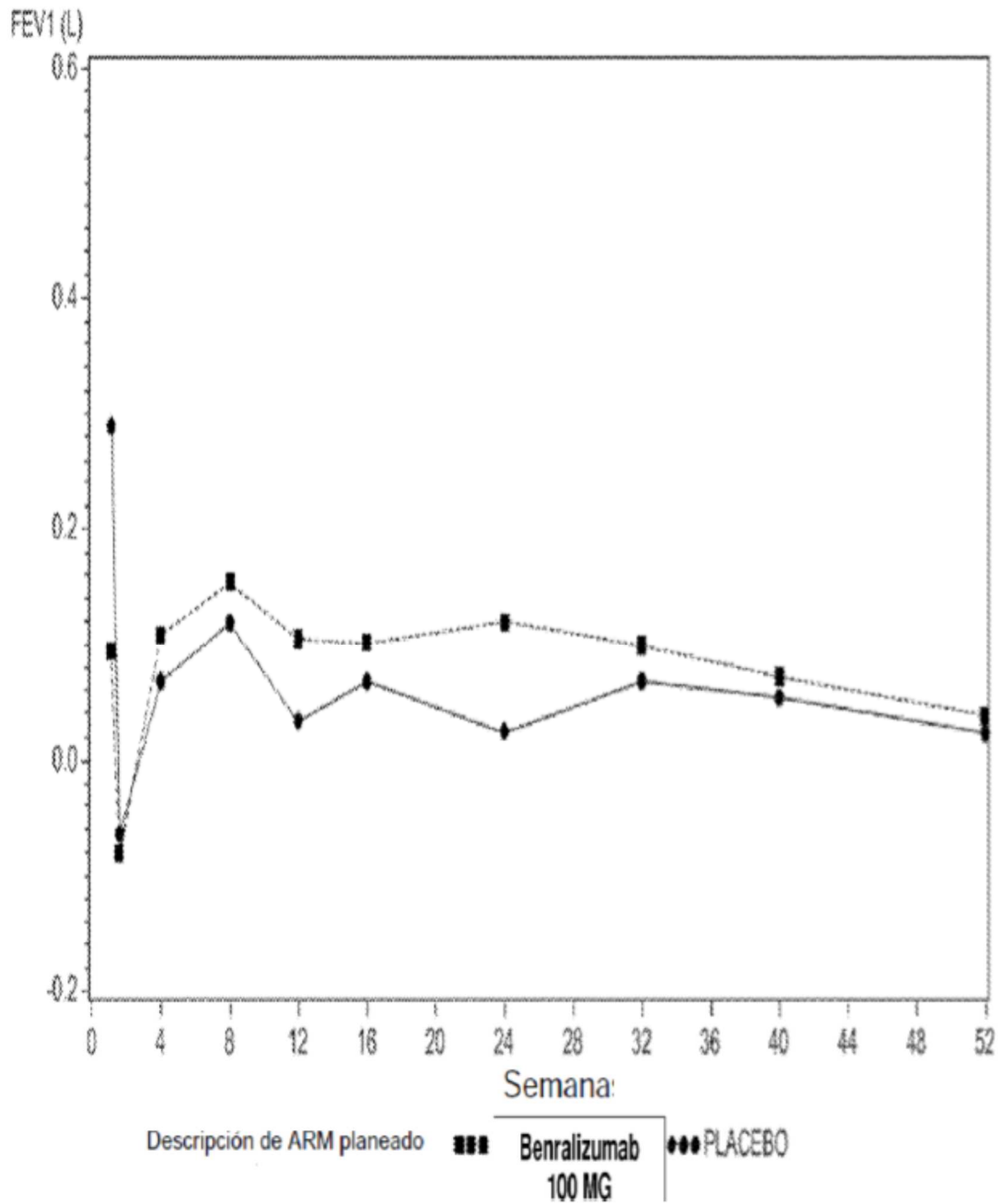


Figura 9