

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 906**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/00** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

**G01N 33/48** (2006.01)

**C07K 16/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2014 PCT/US2014/050080**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015 WO15023504**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2014 E 14835826 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 3033101**

54 Título: **Métodos para reducir la tasa de exacerbación de asma mediante el uso de benralizumab**

30 Prioridad:

**12.08.2013 US 201361864944 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.06.2019**

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 2 716 906 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 reducir la tasa de exacerbación de asma mediante el uso de 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, las visitas no programadas al médico, visitas a servicio de urgencias médicas (ED) e internaciones por exacerbaciones de asma ocurren frecuentemente y representan una porción significativa de los costos de salud atribuibles al asma. (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 en el tiempo del alta (Lederle F, *et al. Arch Int Med* 147:2201-03 (1987)). El tratamiento de estos pacientes ha demostrado ser problemático, ya sea por enfermedad refractaria grave o la incapacidad y/o falta de voluntad para cumplir con el tratamiento médico. Según un estudio de pacientes hospitalizados, algunos con asma casi fatal, el 50% no cumple con el tratamiento con corticosteroides sistémicos durante 7 días después del alta (Krishnan J, *et al. AJRCCM* 170: 1281-85 (2004)). Existen muchos factores que pueden contribuir a la falta de cumplimiento, incluso la falta de acceso a una atención médica de rutina de la calidad (sobre todo en las áreas marginales de la ciudad), la falta de educación o de comprensión de la enfermedad, la falta de voluntad para aceptar la naturaleza crónica de la enfermedad o la imposibilidad de obtener medicamentos.

15 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); Haldar 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 $\alpha$ ), 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 (WO 2013/066780). Benralizumab no afecta a otros linajes celulares en la médula ósea o la periferia (Kolbeck R, *et al JACI* 125: 1344-53 (2010)).

35 El documento US 2012/0328606 se refiere a los métodos para diagnosticar a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno pulmonar basado en la determinación de las proporciones de glóbulos blancos como una alternativa simple a la medición de glóbulos blancos en el esputo inducido, y los métodos para tratar a dichos sujetos.

40 El documento US 2012/0156194 se refiere a métodos de diagnóstico y tratamiento de trastornos relacionados con la inhibición de TH2, incluido pero no limitado al asma.

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

45 El ensayo clínico NCT00768079 ("A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenously Administered MEDI-563") evaluó el efecto de dos regímenes de dosis IV de MEDI-563 (0.3 y 1.0 mg/kg) sobre la proporción de sujetos adultos con exacerbaciones de asma (recaída y de novo) que requirieron una visita urgente de atención médica para el tratamiento de una exacerbación aguda del asma.

50 El propósito del ensayo clínico (NCT01914757) ("Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroids Plus Long-Acting  $\beta$ 2 Agonist") fue determinar si Benralizumab reduce la tasa de exacerbación en pacientes con antecedentes de exacerbaciones de asma y asma no controlada que reciben corticosteroides inhalados y un agonista  $\beta$ 2 de acción prolongada con o sin corticosteroides orales y controladores adicionales para el asma.

Estudios previos han demostrado que una estrategia ambulatoria centrada en reducir los eosinófilos en la flema reduce la cantidad de exacerbaciones de asma posteriores (Green R, *et al* Lancet 360: 1715-21 (2002); Haldar P, *et al* NEJM 360:973- 84 (2009)).

5 Por lo tanto, dada la gran necesidad insatisfecha de reducir las exacerbaciones de asma y que algunos pacientes con asma tienen un componente eosinofílico, se examinó el efecto de benralizumab en las tasas de exacerbación de asma en adultos.

#### BREVE SUMARIO

La presente proporciona métodos para reducir la tasa anual de exacerbación de asma.

10 La presente proporciona métodos para reducir la tasa anual de exacerbación de asma. También se divulga en la presente un método para reducir la tasa anual de exacerbación de asma, que 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 un método para tratar el asma, que 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/ $\mu$ l antes de la administración.

También se divulga en la presente un método para tratar el asma que 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 (FEV<sub>1</sub>) de al menos 75% del valor pronosticado antes de la administración.

20 También se divulga en la presente un método para tratar el asma que 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 cuándo la administración que reduce la tasa de exacerbación del paciente. También se divulga en la presente cuándo la administración reduce la tasa anual de exacerbación del paciente. También se divulga en la presente cuándo la tasa anual de exacerbación luego de la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se reduce en al menos 35%. También se divulga en la presente cuándo la tasa anual de exacerbación luego de la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se reduce en al menos 40%. También se divulga en la presente cuándo la tasa anual de exacerbación luego de la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se reduce en al menos 50%. También se divulga en la presente cuándo la tasa anual de exacerbación luego de la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se reduce en al menos 60%.

30 También se divulga en la presente cuándo el asma es asma eosinofílica. También se divulga en la presente cuándo el paciente tiene un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l.

35 También se divulga en la presente cuándo el paciente tiene un volumen espiratorio forzado (FEV<sub>1</sub>) de al menos el 75% del valor pronosticado antes de la administración. También se divulga en la presente cuándo 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 cuándo el paciente usa corticoides inhalados (ICS) de dosis altas. También se divulga en la presente cuándo el paciente usa agonistas  $\beta$ 2 de duración prolongada (LABA). También se divulga en la presente cuándo el paciente tiene antecedentes de exacerbaciones. También se divulga en la presente cuándo 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. También se divulga en la presente cuándo 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.

40 También se divulga en la presente cuándo 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 cuándo 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 cuándo 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 cuándo 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 cuándo se administra al paciente una cantidad de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este de aproximadamente 100 mg por dosis.

50 También se divulga en la presente cuándo 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 cuándo 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 cuándo 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 cuándo 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.

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

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

10 También se divulga en la presente cuándo un método para reducir la tasa anual de exacerbación de asma comprende administrar a un paciente con asma 20-100 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, donde el paciente tiene un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l antes de la administración. También se divulga en la presente cuándo el método comprende administrar 20 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente cuándo 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 cuándo el método comprende administrar 30 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente cuándo los 30 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 cuándo los 30 mg de benralizumab se administran una vez cada cuatro semanas. También se divulga en la presente un método que comprende administrar 100 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente cuándo los 100 mg de benralizumab se administran una vez cada cuatro semanas durante doce semanas y luego, una vez cada ocho semanas.

20 También se divulga en la presente un método para tratar el asma en un paciente con asma que 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 un método que comprende administrar 20 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno. También se divulga en la presente un método que comprende administrar 30 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno. También se divulga en la presente un método que comprende administrar una dosis de al menos 20 y menos de 100 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno. También se divulga en la presente un método que comprende administrar una dosis de al menos 30 y menos de 100 mg de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno. También se divulga en la presente cuándo el método reduce las tasas de exacerbación de asma. También se divulga en la presente cuándo el método reduce las tasas anuales de exacerbación de asma. También se divulga en la presente cuándo la administración es subcutánea.

30 También se divulga en la presente cuándo la administración del benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este resulta en la reducción de las tasas de exacerbación de asma, conforme se muestra en las Figuras 2-8.

También se divulga en la presente cuándo la administración del benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este resulta en la reducción de las tasas de exacerbación de asma, conforme se muestra en los Ejemplos 1-2.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS GRÁFICOS/LAS FIGURAS

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

La **Figura 2** muestra el cambio interino (24 semanas) y la tasa anual de exacerbación (Etapa I, 52 semanas) 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/ $\mu$ l y pacientes con al menos 300 eosinófilos/ $\mu$ l.

40 La **Figura 3** muestra el cambio interino (24 semanas) y la tasa anual de exacerbación (Etapa I, 52 semanas) 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).

45 La **Figura 4** muestra el cambio interino (24 semanas) y la tasa anual de exacerbación (Etapa I, 52 semanas) 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/ $\mu$ l y pacientes (i) con un uso medio de ICS o (ii) con un uso elevado de ICS.

La **Figura 5** muestra el cambio interino (24 semanas) y la tasa anual de exacerbación (Etapa I, 52 semanas) 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/ $\mu$ l y pacientes (i) con un uso medio de ICS o (ii) con un uso elevado de ICS.

50 La **Figura 6** muestra la tasa anual de exacerbación en pacientes con menos de 300 eosinófilos/ $\mu$ l y pacientes con al menos 300 eosinófilos/ $\mu$ l.

Las **Figuras 7A y 7B** muestran la cantidad de exacerbaciones en pacientes con diversos conteos de eosinófilos.

La **Figura 8** muestra la evolución en el tiempo del agotamiento de eosinófilos en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ $\mu$ l.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 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-5α" representa uno o más anticuerpos anti-IL-5α. Los términos "un" (o "una"), "uno o más", y "al menos uno" pueden utilizarse indistintamente en la presente.

En la presente se proporcionan métodos para reducir las exacerbaciones de asma. Los métodos proporcionados incluyen administrar una cantidad efectiva de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

10 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. 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 cuándo 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 cuándo 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 cuándo 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 cuándo 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 cuándo 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.

30 También se divulga en la presente cuándo 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 de eosinófilos por hasta 12 semanas o más (véase US 2010/0291073), el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se puede administrar una sola vez o con poca frecuencia y aun así proporciona beneficios al paciente en relación con la reducción de exacerbaciones. También se divulga en la presente cuándo se administran al paciente dosis adicionales de seguimiento. La dosis de seguimiento se puede administrar en varios intervalos de tiempo, en función de la edad, el peso, la capacidad para cumplir con las instrucciones del médico, la evaluación clínica, el 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 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 10 semanas, cada 12 semanas o intervalos más largos. También se divulga en la presente cuándo los intervalos entre dosis pueden ser cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 12 semanas. También se divulga en la presente cuándo la dosis única o primera dosis se administra al paciente con asma poco después de que el paciente se presenta con una exacerbación, por ejemplo, una exacerbación leve, moderada o grave. Por ejemplo, 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.

45 También se divulga en la presente cuándo 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 cuándo 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 cuándo 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.

50 La cantidad de benralizumab o 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 cuándo la dosis o el intervalo de dosis no depende del nivel de eosinófilos.

- 5 También se divulga en la presente cuándo 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 cuándo 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 cuándo la dosis es de aproximadamente 20 mg. También se divulga en la presente cuándo la dosis es de aproximadamente 30 mg. También se divulga en la presente cuándo la dosis es de aproximadamente 100 mg.
- 10 También se divulga en la presente cuándo 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.
- 15 También se divulga en la presente cuándo 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 del Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma (NAEPP). También se divulga en la presente cuándo 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 sirve como terapia coadyuvante en situaciones de falta de cumplimiento con la forma estándar de manejo del asma.
- 20 En la presente se proporcionan métodos que pueden reducir significativamente las exacerbaciones de asma. La reducción puede medirse sobre la base de las exacerbaciones esperadas pronosticadas en función de una gran población de pacientes o en función de los antecedentes de exacerbaciones de cada paciente. También se divulga en la presente cuándo la población de pacientes comprende aquellos pacientes que tuvieron  $\geq 2$  exacerbaciones, que requieren una ráfaga de corticosteroides sistémicos en el último año. También se divulga en la presente cuándo la población de pacientes comprende aquellos pacientes que tuvieron  $\geq 2$  exacerbaciones, que requieren la administración intermitente de corticosteroides sistémicos en el último año y  $\leq 6$  exacerbaciones, que requieren la administración intermitente de corticoides sistémicos en el último año. También se divulga en la presente cuándo la población de pacientes comprende pacientes que tienen un conteo eosinófilo de al menos 300 células/ $\mu$ l.
- 25 También se divulga en la presente cuándo el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este reduce la cantidad de exacerbaciones que sufre un paciente 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 cantidad de exacerbaciones esperadas de conformidad con los antecedentes del paciente, en comparación con la cantidad media de exacerbaciones esperadas en una población comparable de pacientes, o en comparación con una población comparable tratada con placebo durante el mismo período de tiempo. También se divulga en la presente cuándo 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 reducir la frecuencia de las exacerbaciones en un 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80 %, 85%, 90%, 95% o 100% durante el período de 24 semanas.
- 30 También se divulga en la presente cuándo 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, reduce la cantidad de exacerbaciones que sufre un paciente durante un período de 52 semanas (es decir, la tasa anual de exacerbación) con posterioridad a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, en comparación con la cantidad de exacerbaciones esperadas de conformidad con los antecedentes del paciente, en comparación con la cantidad media de exacerbaciones esperadas en una población comparable de pacientes, o en comparación con una población comparable tratada con placebo durante el mismo período de tiempo. También se divulga en la presente cuándo 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 cuándo el intervalo es cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 12 semanas. El uso de los métodos proporcionados en la presente puede reducir las exacerbaciones anuales en un 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80 %, 85%, 90%, 95% o 100%.
- 45
- 50

También se divulga en la presente cuándo 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, reduce la tasa anual de exacerbación, aumenta el volumen espiratorio forzado (FEV<sub>1</sub>) y/o mejora la puntuación del cuestionario de asma (por ejemplo, el cuestionario de control de asma (ACQ)).

- 5 También se divulga en la presente cuándo el paciente es "eosinofílico positivo", lo que significa que el paciente es probable que sea eosinofílico.
- También se divulga en la presente cuándo el paciente con asma tiene un conteo eosinófilo particular en sangre, 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.
- 10 También se divulga en la presente cuándo 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 cuándo 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.
- 15 También se divulga en la presente cuándo 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 cuándo 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.
- 20 También se divulga en la presente cuándo 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.
- 25 También se divulga en la presente cuándo 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.
- 30 También se divulga en la presente cuándo 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 cuándo 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 cuándo la administración disminuye el uso de corticosteroides orales en un paciente con asma en al menos 50%.
- 35 También se divulga en la presente cuándo 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 cuándo 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.
- 40 También se divulga en la presente cuándo 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.
- 45 También se divulga en la presente cuándo el paciente con asma tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) 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 cuándo el FEV<sub>1</sub> era 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 cuándo el FEV<sub>1</sub> era 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 cuándo el FEV<sub>1</sub> era al menos 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 cuándo el FEV<sub>1</sub> era 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 cuándo el FEV<sub>1</sub> era al menos 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 cuándo el FEV<sub>1</sub> era 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.
- 50

### Ejemplos

EJEMPLO 1: Pacientes y métodos

INDIVIDUOS

5 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.

10 **Tabla 1: Dosis diarias comparativas estimadas para corticosteroides inhalados**

Droga	Dosis diaria media (Adultos)	Dosis diaria alta (Adultos)
15 Beclametazona HFA/MDI 40 u 80 µg/inhalación	> 240-480 µg	> 480 µg
20 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	> 320-1,280 µg
25 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
30 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
35 Mometasona DPI 200 µg/inhalación	400 µg	> 400 µg
40 Acetónido 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.

45 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 (FEV<sub>1</sub>) 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  $\geq 200$  mL documentada en los 36 meses antes de la aleatorización o prueba de una respuesta positiva [PC<sub>20</sub>  $\leq 8$  mg/ml] a una provocación con metacolina documentada en los 36 meses anteriores a la aleatorización; O

50 (b) Aumento posbroncodilatador del FEV<sub>1</sub>  $\geq 12\%$  y  $\geq 200$  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 FEV<sub>1</sub>  $\geq 1.5$  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<sub>20</sub>  $\leq 8$  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.

5 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.

## 10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 A los efectos de este estudio, se define a la exacerbación de asma como un aumento progresivo de los síntomas de asma (tos, sibilancias, opresión en el pecho y/o dificultad para respirar), que no se resuelve después del uso de medicación de rescate y que continúa la molestia para el individuo, lo que resulta en 1) el uso de corticosteroides sistémicos (comprimidos, suspensión o inyección) o aumento de una dosis de mantenimiento sistémico estable durante al menos 3 días, según lo recete o administre el proveedor de atención médica o investigador; o 2) el inicio de corticosteroides sistémicos para el paciente durante al menos 3 días. Un evento de exacerbación de asma se considera resuelto 7 días después de la administración de la última dosis de corticosteroides orales (10 días después de la administración de un corticosteroide inyectable). El uso de corticosteroides iniciado después de este período de tiempo se considera una nueva exacerbación de asma separada. Las exacerbaciones de asma se clasifican como "moderadas", si los síntomas de empeoramiento requieren corticosteroides sistémicos o "graves", si los síntomas de empeoramiento requieren corticosteroides sistémicos y evaluación de atención de urgencia y/o internación.

35 Las exacerbaciones de asma se evaluaron en las semanas -3, -2, -1, 1 (en el Día 1 y el Día 6), 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 46, y 52.

40 La tasa anual de exacerbación se define como la cantidad de exacerbaciones desde la Semana 1 (Día 1) a la Semana 52. Si un individuo interrumpió el estudio antes de la visita de la Semana 52, la tasa anual de exacerbación para ese individuo se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula: cantidad observada de exacerbaciones de asma/Días observados  $\times$  364.

45 La tasa media ponderada de exacerbaciones de asma se estima mediante la suma de todas las exacerbaciones de asma de un grupo de tratamiento, divididas por el tiempo total de seguimiento de ese grupo de tratamiento.

## 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.

## 50 EJEMPLO 2: Resultados

### 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)**

	<b>POBLACIÓN</b>	<b>PLACEBO EOS &lt; 300</b>	<b>BENRALIZUMAB EOS &lt; 300</b>	<b>PLACEBO EOS &gt;= 300</b>	<b>BENRALIZUMAB EOS &gt;= 300</b>
5	N	139	151	83	232
10	Edad promedio (años)	50.3	51.2	45.2	46.3
	Género femenino (%)	71	70	66	68
15	Raza blanca (%)	76	80	64	65
	BMI (promedio)	29.6	29.2	28.8	28.5
	EOS promedio células/ $\mu$ l	149	156	542	548-615
20	OCS crónica (%)	2.2%	7.9%	4.8%	4.3%
	FEV <sub>1</sub> (L) % pron	70.0	54-69	65	64-67
	Reversibilidad (%)	12.5	13-18	15.5	17-19
25	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
30	Asma en la infancia SI	32%	33-38%	40%	37-41%
	Antecedentes de pólipos nasales SI	10.8%	11.9%	14.5%	19.3%
35	FE <sub>NO</sub> promedio ppb	22.1	21-39	34.8	34-42

OCS = corticosteroides orales; FEV<sub>1</sub> = 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/ $\mu$ l se muestran en la Tabla 3 que sigue a continuación.

**Tabla 3: Demografía de ICS con línea de base EOS de al menos 300 células/ $\mu$ l**

	<b>POBLACIÓN</b>	<b>PLACEBO MEDIO ICS</b>	<b>BENRALIZUMAB MEDIO ICS</b>	<b>PLACEBO ALTO ICS</b>	<b>BENRALIZUMAB ALTO ICS</b>
45	N	43	121	40	111
50	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/ $\mu$ l	480	462-625	608	605-656
OCS crónica (%)	0	0	10%	9%
FEV <sub>1</sub> (L) % pron	68.8	64-70	60	63-65
Reversibilidad (%)	16%	17-23%	15%	14-21%
Exacerbaciones históricas	2.2	2.1-2.5	2.3	2.4-2.5
ACQ en la línea de base	2.6	2.3-2.6	2.7	2.6-2.8
Asma en la infancia SI	42%	36%	38%	27-53%
Antecedentes de pólipos nasales SI	14%	11%	15%	23-37%
FE <sub>NO</sub> promedio ppb	38.3	35-45	31.0	33-39

OCS = corticosteroides orales; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en un segundo; ACQ = cuestionario de control de asma; FENO = fracción de óxido nítrico exhalado.

#### EFICACIA

- 5 Los efectos de la administración de benralizumab sobre las tasas de exacerbación se muestran en las Figuras 2 a 8. Sólo alrededor del 30% de los individuos tuvo exacerbaciones. Además, la administración de 20 mg o 100 mg de benralizumab redujo significativamente ( $p < 0.169$ ) las tasas anuales de exacerbaciones en pacientes con asma con un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l y en pacientes con asma con un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l y una línea de base de ICS alta.
- 10 En los pacientes con un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l, la administración de 20 mg de benralizumab redujo la tasa anual de exacerbación en un 57% ( $p = 0.014$ ) y la administración de 100 mg de benralizumab redujo la tasa anual de exacerbación en un 43% ( $p = 0.049$ ), en comparación con el tratamiento con placebo (Figura 2).
- 15 En los pacientes con un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l y una línea de base de ICS alta, la administración de 20 mg de benralizumab redujo la tasa anual de exacerbación en un 52% ( $p = 0.118$ ) y la administración de 100 mg de benralizumab redujo la tasa anual de exacerbación en un 46% ( $p = 0.102$ ), en comparación con el tratamiento con placebo (Figura 5).
- Las reducciones en las tasas de exacerbación también se observaron en pacientes con un conteo eosinófilo en sangre menor que 300 células/ $\mu$ l (Figuras 2 y 4) así como en pacientes con una línea de base de ICS media o alta (Figura 3).
- 20 La Figura 6 muestra una comparación de la reducción de las tasas de exacerbación en los pacientes con menos de 300 células/ $\mu$ l y los pacientes con al menos 300 células/ $\mu$ l antes del tratamiento; la Figura 7 muestra la cantidad de exacerbaciones en diversos conteos eosinófilos.
- Además, los eosinófilos se redujeron en pacientes que reciben cualquier dosis de benralizumab en comparación con los pacientes que reciben un placebo. Figura 8.

#### 25 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.
- 30

#### 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

5 título de ADA ( $\geq 400$ ) 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 $\geq 400$
10 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)
15 Benralizumab 100 mg	222	21.2% (n = 47)	9% (n = 20)

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.

EXAMEN

25 El presente estudio demuestra que benralizumab redujo las exacerbaciones en pacientes con asma eosinófilica (es decir, pacientes con un conteo eosinófilo basal en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l) en dosis de ICS/LABA media o alta. En particular, benralizumab redujo significativamente las tasas de exacerbaciones en pacientes con asma con conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l así como en pacientes con un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l y altos ICS. En estos pacientes, las tasas de exacerbación se redujeron tanto en períodos intermedios (24 semanas) como en períodos anuales (52 semanas) y en los pacientes que recibieron 20 mg o 100 mg de benralizumab.

30 EJEMPLO 3: Evaluación adicional de la dosis

35 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/ $\mu$ 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.

40

45

50

**LISTADO DE SECUENCIAS**

SEQ ID NO: 1

>US20100291073\_1 Secuencia 1 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens

5 SLQP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGTSEDIINYNWYQQKPGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
EDFATYYCQQGYTLPYTFGQGTKVEIK

10 SEQ ID NO: 2

>US20100291073\_2 Secuencia 2 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens

15 SLQP DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGTSEDIINYNWYQQKPGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
QSGNSQ EDFATYYCQQGYTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL  
ESVTEQDSKDYSLSSITLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20 SEQ ID NO: 3

>US20100291073\_3 Secuencia 3 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens

25 RSTSTVY EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFSYVIHWVRQRPQGLAWMGYINPYNDGTYNERFKGKVTITSD  
MELSSLRSEDVAVYLCGREGIRYYGLLDYWGQGLVTVSS

30 SEQ ID NO: 4

>US20100291073\_4 Secuencia 4 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens

35 RSTSTVY EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFSYVIHWVRQRPQGLAWMGYINPYNDGTYNERFKGKVTITSD  
FPEPVTV MELSSLRSEDVAVYLCGREGIRYYGLLDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY  
PAPELLG SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPC  
40 HQDWLNG GPSVFLFPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL  
YKTTTP KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  
VLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

45 SEQ ID NO: 5

>US20100291073\_5 Secuencia 5 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens

50 SVRT DLLPDEKISLLPPVNFITIKVTGLAQVLLQWKPNPDQEQRNVNLEYQVKINAPKEDDYETRITESKCVTILHKGFS  
YGSWTE ILQNDHSLASSWASAELHAPPGSPGTSIVNLTCTTNTTEDNYSRLRSYQVSLHCTWLVTGTDAPEDTQYFLYYR

ES 2 716 906 T3

5 QWEK ECQEYSKDTLGRNIACWFPRTFILSKGRDWLAVLVNGSSKHSAIRPFDQLFALHAIDQINPPLNVTAEIEGTRLSI  
HKPLR PVSAFPIHCFDYEVKIHNTRNGYLQIEKLMTNAFISIIDDLISKYDVQVRAAVSSMCREAGLWSEWSQPIYVGND  
EWFVIVIMATICFILLILSLICKICHLWIKLFPPIPAPKSNIKDLFVTTNNEYKAGSSETEIEVICYIEKPGVETLEDSVF

10 SEQ ID NO: 6  
>US20100291073\_6 Secuencia 6 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Mus musculus  
AASVRT DLLNHKKFLLLPPVNFTIKATGLAQVLLHWDPNPDQEQRHVDLEYHVKINAPQEDEYDTRKTESKCVTPLHEGF

15 FGVLTE ILKSSHTTLASSWVSAELKAPPGSPGTSVTNLCTTHTTVSSHTHLRPYQVSLRCTLWVGKDAPEDTQYFLYYR  
QWEK KCQEYSRDALNRNTACWFPRTFINSKGFEQLAVHINGSSKRAAIKPFQDLFSPLAIDQVNPPRNVTVEIESNSLYI

20 KSLVE PLSAFPDHCFNYELKIYNTKNGHIQKEKLIANKFISKIDDVSTYSIQVRAAVSSPCRMPPGRWGEWSQPIYVGKER  
TF WHLIVLPTAACFVLLIFSLICRVCHLWTRLFPPVPAPKSNIKDLPVVTEYEKPSNETKIEVVHCVEEVGFVEMGNS

25 SEQ ID NO: 7 - VH CDR1  
SYVIH

30 SEQ ID NO: 8 - VH CDR2  
YINPYNDGTYNERFKG

35 SEQ ID NO: 9 - VH CDR3  
EGIRYYGLLGDY

40 SEQ ID NO: 10 - VL CDR1  
GTSEDIINYLN

45 SEQ ID NO: 11 - VL CDR2  
HTSRLQS

50 SEQ ID NO: 12 - VL CDR3  
QQGYTLPYT

# ES 2 716 906 T3

## LISTADO DE SECUENCIAS

<110> MEDIMMUNE, LLC  
 <120> MÉTODOS PARA REDUCIR LA TASA DE EXACERBACIÓN DE ASMA  
 MEDIANTE EL USO DE BENRALIZUMAB  
 5  
 <130> IL5R-603W01  
 <140>  
 <141>  
 10  
 <150> 61/864,944  
 <151> 2013-08-12  
 <160> 12  
 <170> PatentIn versión 3.5  
 15  
 <210> 1  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 1  
 20 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  
 25 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  
 30 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 35 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  
 40  
 <210> 2  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 2  
 45 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 50

ES 2 716 906 T3

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Thr Ser Glu Asp Ile Ile Asn Tyr  
 20 25 30  
 5 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  
 10 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 15 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  
 20 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  
 25 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 30 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  
 35 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  
 40 <210> 3  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 45 <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

50

ES 2 716 906 T3

				20					25					30			
	Val	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Ala	Trp	Met	
			35					40					45				
5	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	
10	65					70					75					80	
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Leu	Cys	
				85						90					95		
15	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								
20			115					120									
	<210>	4															
	<211>	451															
	<212>	PRT															
	<213>	Homo sapiens															
25	<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	
30				20					25					30			
	Val	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Ala	Trp	Met	
			35					40					45				
35	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	
40	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	
45				100					105					110			
	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	
			115					120					125				
50																	

ES 2 716 906 T3

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

5 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

10 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

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

20 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

25 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

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

35 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

40 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

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

50



ES 2 716 906 T3

Glu Asp Thr Gln Tyr Phe Leu Tyr Tyr Arg Tyr Gly Ser Trp Thr Glu  
 145 150 155 160  
 5  
 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  
 10  
 Val Leu Val Asn Gly Ser Ser Lys His Ser Ala Ile Arg Pro Phe Asp  
 195 200 205  
 15  
 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  
 20  
 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  
 25  
 Ala Phe Ile Ser Ile Ile Asp Asp Leu Ser Lys Tyr Asp Val Gln Val  
 275 280 285  
 30  
 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  
 35  
 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  
 40  
 Pro Pro Ile Pro Ala Pro Lys Ser Asn Ile Lys Asp Leu Phe Val Thr  
 355 360 365  
 45  
 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

50



ES 2 716 906 T3

Val Thr Val Glu Ile Glu Ser Asn Ser Leu Tyr Ile Gln Trp Glu Lys  
 225 230 235 240  
 5  
 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  
 10 260 265 270  
 Lys Phe Ile Ser Lys Ile Asp Asp Val Ser Thr Tyr Ser Ile Gln Val  
 275 280 285  
 15 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  
 20 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  
 25 340 345 350  
 Pro Val Pro Ala Pro Lys Ser Asn Ile Lys Asp Leu Pro Val Val Thr  
 355 360 365  
 30 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  
 35  
 <210> 7  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 40  
 <400> 7  
 Ser Tyr Val Ile His  
 1 5  
 45  
 <210> 8  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 8  
 Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Arg Phe Lys

50

	1	5	10	15								
5	Gly											
	<210> 9											
	<211> 12											
10	<212> PRT											
	<213> Homo sapiens											
	<400> 9											
15	Glu	Gly	Ile	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Leu	Leu	Gly	Asp	Tyr
	1				5					10		
	<210> 10											
	<211> 11											
20	<212> PRT											
	<213> Homo sapiens											
	<400> 10											
25	Gly	Thr	Ser	Glu	Asp	Ile	Ile	Asn	Tyr	Leu	Asn	
	1				5					10		
	<210> 11											
	<211> 7											
30	<212> PRT											
	<213> Homo sapiens											
	<400> 11											
35	His	Thr	Ser	Arg	Leu	Gln	Ser					
	1				5							
	<210> 12											
	<211> 9											
40	<212> PRT											
	<213> Homo sapiens											
	<400> 12											
45	Gln	Gln	Gly	Tyr	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr			
	1				5							
50												

**REIVINDICACIONES**

- 5
1. Una cantidad efectiva de benralizumab para uso en el tratamiento del asma, en donde el benralizumab se administra a un paciente con asma, en donde la administración reduce la tasa de exacerbación del paciente, y en donde el benralizumab se administra a una dosis de 30 mg una vez cada cuatro semanas durante doce semanas y luego, una vez cada ocho semanas.
2. El benralizumab para uso de la reivindicación 1, donde el asma es asma eosinofílico.
- 10
3. El benralizumab para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde el paciente tiene un conteo eosinófilo en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l.
4. El benralizumab para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el paciente tiene un volumen espiratorio forzado (FEV<sub>1</sub>) de al menos el 75% del valor pronosticado antes de la administración.
- 15
5. El benralizumab para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 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 uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que reduce la tasa anual de exacerbaciones después de la administración del anticuerpo.
- 20
7. El benralizumab para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la tasa anual de exacerbación se reduce en al menos 35% en al menos 40% en al menos 50% en al menos 60%.
8. El benralizumab para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el paciente usa una dosis alta de corticosteroides inhalados (ICS).
- 25
9. El benralizumab para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el paciente usa agonistas  $\beta$ 2 de acción prolongada (LABA).
10. El benralizumab para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el paciente tiene antecedentes de exacerbaciones donde los antecedentes de exacerbaciones comprenden al menos dos exacerbaciones en el año previo a la administración de benralizumab donde los antecedentes de exacerbaciones comprenden no más de seis exacerbaciones en el año previo a la administración de benralizumab.
- 30
11. El benralizumab para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el benralizumab se administra parentalmente donde el benralizumab o se administra de manera subcutánea.
12. El benralizumab para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el benralizumab se administra junto con terapia de corticosteroides.

35

40

45

50

**FIG. 1**

Diagrama de flujo del estudio

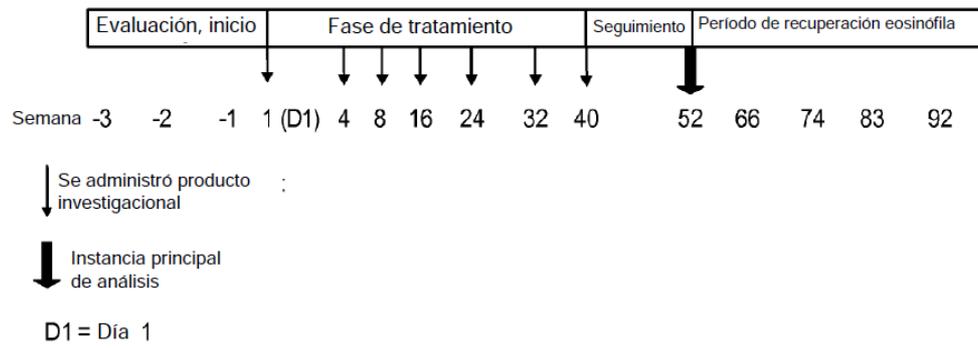


FIG. 2

Tasa de exacerbación según conteo eosinófilo en sangre

EOS	Grupo de tratamiento	Análisis interno				Análisis Etapa 1			
		N	Tasa	Reducción	valor- <i>p</i>	N	Tasa	Reducción	valor- <i>p</i>
<300	Placebo	139	0.48			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%	0.987	65	0.75	---	0.822
	20mg	70	0.24	63%	0.011	70	0.30	57%	0.014
	100mg	97	0.38	41%	0.073	97	0.38	43%	0.049

**FIG. 3**

Tasa de exacerbación según línea de base del estado de ICS

ICS	Grupo de tratamiento	Análisis interno				Análisis Etapa 1			
		N	Tasa	Reducción	valor-p	N	Tasa	Reducción	valor-p
<b>Medio</b>	Placebo	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
<b>Alto</b>	Placebo	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

\*: Se agregó información adicional de la línea de base de ICS después de la intervención de 2 individuos.

**FIG. 4**

Tasa de exacerbación según el conteo eosinófilo en sangre y la línea de base del estado de ICS

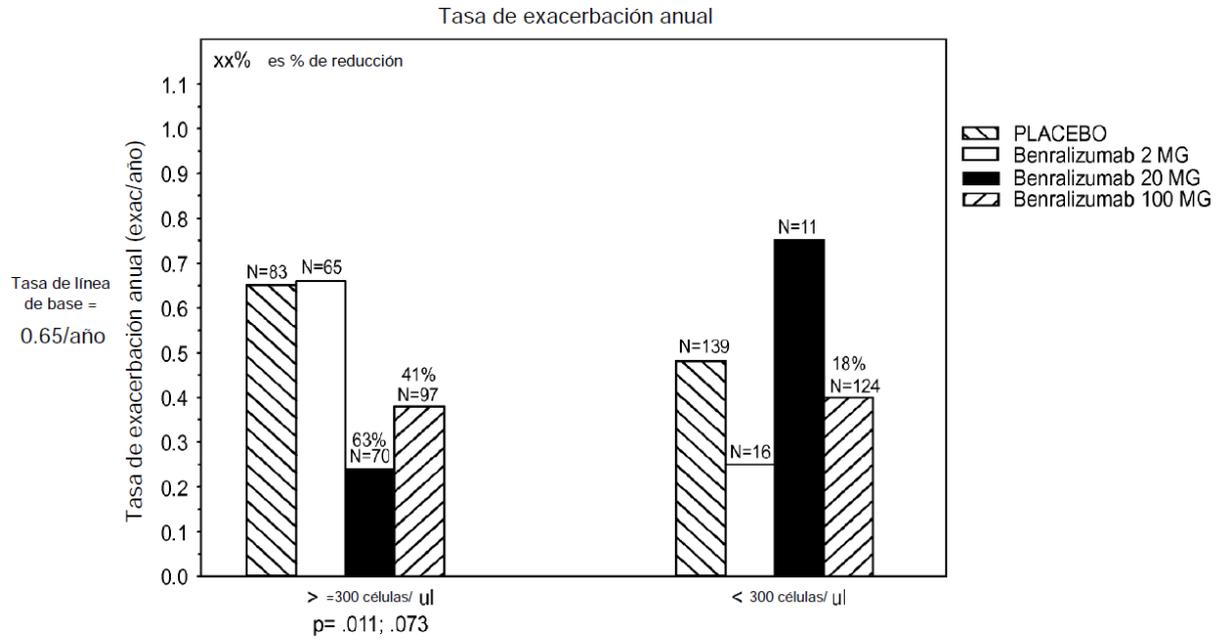
ICS	Grupo de tratamiento	Análisis interno				Análisis Etapa 1			
		N	Tasa	Reducción	valor-p	N	Tasa	Reducción	valor-p
ICS= Medio EOS<300	Placebo	79	0.51			79	0.51		
	2mg	9	0.47	9%	---	7	0.49	4%	---
	20mg	4	0.85	---	---	4	1.00	---	---
	100mg	63	0.29	44%	0.167	63	0.33	37%	0.233
ICS= Alto EOS<300	Placebo	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

**FIG. 5**

Tasa de exacerbación según el conteo eosinófilo en sangre y la línea de base del estado de ICS

ICS	Grupo de tratamiento	Análisis interno				Análisis Etapa 1			
		N	Tasa	Reducción	valor- <i>p</i>	N	Tasa	Reducción	valor- <i>p</i>
ICS= Medio EOS ≥ 300	Placebo	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= Alto EOS ≥ 300	Placebo	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

FIG. 6



## FIG. 7A

Exacerbación según el conteo de línea de base de EOS

Instancias de conteos EOS	Grupo de tratamiento	N	Proporción de tasa de exacerbación (90% CI)	Tasa de reducción (%)	valor- <i>p</i>
≥150	Placebo**	158			
	2 mg	76	1.23 (0.77, 1.97)		0.475
	20mg	78	0.65 (0.38, 1.14)	35	0.206
	100mg**	171	0.63 (0.42, 0.94)	37	0.056
<150	Placebo	64			
	2 mg	5			
	20mg	3			
	100mg	50	0.97 (0.53 1.80)	3	0.941
≥200	Placebo	139			
	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	Placebo	83			
	2 mg	6			
	20mg	3			
	100mg	70	0.82 (0.46, 1.45)	18	0.565

**FIG. 7B**

Exacerbación según el conteo de línea de base de EOS

Instancias de conteos EOS	Grupo de tratamiento	N	Proporción de tasa de exacerbación (90% CI)	Tasa de reducción (%)	valor-p
≥300	Placebo**	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	Placebo	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	Placebo	52			
	2 mg	50	0.90 (0.51, 1.60)	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	Placebo	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

FIG. 8

Agotamiento de eosinófilos en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ $\mu$ l

