

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 355**

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/US2014/050122**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015 WO15023508**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2014 E 14836392 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 3033103**

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

30 Prioridad:

**12.08.2013 US 201361864950 P**

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

**05.02.2020**

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 2 740 355 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Métodos para mejorar los síntomas de asma mediante el uso de benralizumab

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

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)). Los resultados de necropsia han identificado 2 mecanismos inflamatorios patógenos de asma fatal (Restrepo R and Peters J. *Curr Opin Pulm Med* 14: 13-23 (2008)). En los individuos que mueren repentinamente (aproximadamente dentro de las 2 horas de la aparición de los síntomas) es más prominente 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)).

20 El documento WO 2008/143878 se refiere a un método para reducir los valores de eosinófilos en un sujeto humano que comprende la administración a un sujeto de una molécula de unión a IL-5R que comprende (a) una región que se une específicamente al IL-5R y (b) una región Fc de inmunoglobulina.

25 El documento NCT01914757 describe un ensayo clínico en Fase III doble ciego y controlado con placebo aleatorizado para benralizumab (MEDI-563) donde el benralizumab se investigó como un tratamiento adicional para los pacientes con asma eosinofílica grave incontrolada (CALIMA).

30 El documento NCT01238861 describe un estudio de establecimiento del intervalo de dosis aleatorizado de Fase 2b para benralizumab frente a placebo para asma eosinofílica incontrolada.

35 El benralizumab (MEDI-563) es un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) que se une a la cadena alfa del receptor alfa de interleucina-5 (IL-5R $\alpha$ ), 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 recuento de eosinófilos en sangre en pacientes que acudieron al servicio de urgencias médicas con una exacerbación de asma grave, pero no tuvo ningún impacto sobre la puntuación del Cuestionario de Control del Asma (ACQ), que proporcionan una evaluación de los síntomas del asma (WO 2013/066780).

40 El ACQ es un cuestionario de evaluación de los síntomas del asma en función de la información proporcionada por los pacientes (vigilia durante las noches, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancia) y el uso diario de broncodilatadores de rescate y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>). Juniper *et al.*, *Eur. Respir. J.* 14:902-7 (1999) and Juniper *et al.*, *Chest* 115:1265-70 (1999). Las preguntas se ponderan por igual y la puntuación va de 0 (totalmente controlada) a 6 (no controlada). La puntuación media del ACQ es la media de las respuestas. Las puntuaciones medias de  $\leq 0.75$  indican un asma bien controlada; las puntuaciones entre 0.75 y  $\leq 1.5$  indican un asma parcialmente controlada y las puntuaciones de  $> 1.5$  indican un asma no controlada. Juniper *et al.*, *Respir. Med.* 100:616-21 (2006). Los cambios individuales de al menos 0.5 se consideran clínicamente significativos. Juniper *et al.*, *Respir. Med.* 99:553-8 (2005). El ACQ-6 es una versión simplificada del cuestionario ACQ, que evalúa los síntomas del asma (vigilia durante las noches, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancia y uso de agonistas  $\beta_2$  de acción no prolongada), sin considerar la medición del FEV<sub>1</sub> del cuestionario ACQ original. También se puede utilizar otros cuestionarios para evaluar los síntomas del asma, como el Cuestionario de

Evaluación de la Terapia del Asma (ATAQ), la Prueba de Control del Asma (ACT), el Cuestionario de Calidad de Vida de Pacientes con Asma (AQLQ) y los registros diarios de asma.

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

#### BREVE SUMARIO

10 La presente proporciona métodos para mejorar la puntuación del cuestionario de asma en un paciente asmático. También se divulga en la presente un método para mejorar la puntuación del cuestionario de asma en un paciente asmático comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno. También se divulga en la presente el caso donde el cuestionario evalúa al menos un síntoma seleccionado del grupo que consiste vigilia durante la noche, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancia, uso de medicación de rescate, frecuencia y gravedad de los síntomas durante el día, frecuencia y gravedad de los síntomas durante la noche, evasión y limitación de la actividad, ansiedad relacionada con el asma y fatiga. También se divulga en la presente el caso donde el cuestionario evalúa la vigilia durante la noche, los síntomas al despertar, la limitación de la actividad, la dificultad para respirar, la sibilancia y el uso de medicación de rescate. También se divulga en la presente el caso donde el cuestionario evalúa la frecuencia de los síntomas durante el día, la gravedad de los síntomas durante el día y la gravedad de los síntomas durante la noche. También se divulga en la presente el caso donde el cuestionario es el cuestionario de control del asma (ACQ). También se divulga en la presente el caso donde el cuestionario es el cuestionario de control del asma 6 (ACQ-6). También se divulga en la presente el caso donde el cuestionario del asma es el cuestionario de calidad de vida de pacientes con asma (AQLQ).

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

20 También se divulga en la presente 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 (FEV<sub>1</sub>) de al menos 75% del valor pronosticado antes de la administración.

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

30 También se divulga en la presente el caso donde la puntuación del ACQ del paciente disminuye. También se divulga en la presente el caso donde la puntuación del ACQ-6 del paciente disminuye. También se divulga en la presente el caso donde la puntuación del ACQ-6 del paciente disminuye dentro de las 7 semanas de la primera administración. También se divulga en la presente el caso donde la puntuación del ACQ-6 del paciente disminuye en al menos 0.5. También se divulga en la presente el caso donde la puntuación del ACQ-6 del paciente disminuye en al menos 1. También se divulga en la presente el caso donde la puntuación del ACQ-6 del paciente disminuye en al menos 2.

También se divulga en la presente el caso donde el asma es asma eosinofílica. También se divulga en la presente el caso donde el paciente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l.

35 También se divulga en la presente el caso donde el paciente tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) de al menos el 75% del valor pronosticado antes de la administración. También se divulga en la presente el caso donde el paciente usa corticoides inhalados (ICS) de dosis altas. También se divulga en la presente el caso donde 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 donde el paciente usa agonistas  $\beta$ 2 de duración prolongada (LABA). También se divulga en la presente el caso donde el paciente tiene antecedentes de exacerbaciones. También se divulga en la presente el caso donde los antecedentes de exacerbaciones comprende al menos dos exacerbaciones en el año previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso donde 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 donde se administran al paciente al menos dos dosis de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

55 También se divulga en la presente el caso donde 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.

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

10 También se divulga en la presente el caso donde 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 donde 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 donde 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 donde el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se administra una vez cada cuatro semanas durante doce semanas y luego, una vez cada ocho semanas.

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

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

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

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

También se divulga en la presente el caso donde la administración del benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este resulta en la mejora de los síntomas del asma, conforme se muestra en las Figuras 2-10.

45 También se divulga en la presente el caso donde la administración del benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este resulta en la mejora de los síntomas del asma, conforme se muestra en los Ejemplos 1-2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

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

20 En la presente se proporcionan métodos para mejorar los síntomas del asma, por ejemplo, conforme se evalúan mediante el uso de un cuestionario de asma, como el Cuestionario de Control del Asma (ACQ), el ACQ-6, el Cuestionario de Evaluación de la Terapia del Asma (ATAQ), la Prueba de Control del Asma (ACT), el Cuestionario de Calidad de Vida de Pacientes con Asma (AQLQ) o un registro diario de los síntomas del asma. Los síntomas pueden incluir, por ejemplo, vigilia durante la noche, los síntomas al despertar, la limitación de la actividad, la dificultad para respirar, la sibilancia y/o el uso de medicación de rescate (por ejemplo, un broncodilatador). Los síntomas también pueden incluir, por ejemplo, frecuencia y gravedad de los síntomas durante el día, frecuencia y gravedad de los síntomas durante la noche, evasión y limitación de la actividad, ansiedad relacionada con el asma y fatiga y/o uso de medicación de rescate. Los síntomas también pueden incluir, por ejemplo frecuencia de los síntomas durante el día, gravedad de los síntomas durante el día y/o gravedad de los síntomas durante la noche. Los métodos proporcionados incluyen administrar una cantidad efectiva de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

30 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 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 donde 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 donde 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 donde el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este para uso en los métodos proporcionados en la presente incluye una cadena ligera, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y una cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4. También se divulga en la presente el caso donde el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este para uso en los métodos proporcionados en la presente comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de acuerdo con el sistema de numeración de Kabat de SEQ ID NO: 7-9, y donde la región variable de cadena ligera comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de acuerdo con el sistema de numeración de Kabat de SEQ ID NO: 10-12. Los entendidos en la técnica podrían identificar con facilidad los CDR de acuerdo con los sistemas de numeración Chothia, Abm u otros. También se divulga en la presente el caso donde el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este para uso en los métodos proporcionados en la presente comprende las secuencias CDR de cadena pesada variable y cadena ligera variable del anticuerpo KM1259, como se divulga en el documento US 6,018,032.

55 También se divulga en la presente el caso donde se administra benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este a un paciente, que concurre al consultorio médico o al servicio de urgencias médicas con asma. Dada la capacidad del benralizumab para reducir o agotar los conteos eosinófilos por hasta 12 semanas o más (véase US 2010/0291073), el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se puede administrar una sola vez o con poca frecuencia y aun así proporciona beneficios al paciente en relación con la mejora de la puntuación del ACQ y/o ACQ-6. También se divulga en la presente el caso donde se administran al paciente dosis adicionales de seguimiento. Las dosis de seguimiento se puede administrar en varios intervalos de tiempo, en función de la edad, el peso, la capacidad para cumplir con las instrucciones del médico, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos (eosinófilos de sangre o

flemas), la medición de la proteína catiónica eosinófila (ECP), la medición neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y la medición de proteína básica mayor (MBP) del paciente, junto con otros factores, como la opinión del médico tratante. Los intervalos entre dosis pueden ser cada cuatro semanas, cada cinco semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 10 semanas, cada 12 semanas o intervalos más largos. También se divulga en la presente el caso donde los intervalos entre dosis pueden ser cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 12 semanas. También se divulga en la presente el caso donde 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 establezcan antes de la administración del benralizumab.

También se divulga en la presente el caso donde 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 donde 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 donde el benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este se administra durante cuatro semanas, durante ocho semanas, durante doce semanas, durante veinticuatro semanas o durante un año.

La cantidad de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, que se administrará al paciente variará en función de diversos parámetros, como la edad, el peso, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos (eosinófilos de sangre o flemas), la medición de la proteína catiónica eosinófila (ECP), la medición neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y la medición de proteína básica mayor (MBP) del paciente, así como de otros factores, como la opinión del médico tratante. También se divulga en la presente el caso donde la dosis o el intervalo de dosis no depende del nivel de eosinófilos de las flemas.

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

También se divulga en la presente el caso donde 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 donde 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 donde el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este a un paciente con asma con antecedentes de exacerbaciones agudas sirve como terapia coadyuvante en situaciones de falta de cumplimiento con la forma estándar de manejo del asma.

Los métodos proporcionados en la presente pueden reducir significativamente las puntuaciones del ACQ o el ACQ-6 en asmáticos. Un cambio en el ACQ o ACQ-6 puede medirse en comparación con el ACQ o ACQ-6 esperado sobre la base de una gran población de pacientes, el ACQ o ACQ-6 medido en una población de control o el ACQ o ACQ-6 individual del paciente con anterioridad a la administración. También se divulga en la presente el caso donde la población de pacientes comprende aquellos pacientes que tuvieron  $\geq 2$  exacerbaciones, que requieren corticosteroides sistémicos orales en el último año. También se divulga en la presente el caso donde 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 el caso donde la población de pacientes comprende pacientes que tienen un recuento de eosinófilos de al menos 300 células/ $\mu$ l.

También se divulga en la presente el caso donde el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este mejora las puntuaciones del ACQ o ACQ-6 durante un período de 24 semanas con posterioridad a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, en comparación con la línea de base del ACQ o ACQ-6 del paciente. También se divulga en la presente el caso donde los pacientes pueden recibir dosis de seguimiento de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este durante intervalos periódicos, por ejemplo, cada 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 12 semanas o según lo programado en función de la edad, el peso, la capacidad para cumplir con las

instrucciones del médico, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos (eosinófilos de sangre o flemas), la medición de la proteína catiónica eosinófila (ECP), la medición neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y la medición de proteína básica mayor (MBP) del paciente, así como de otros factores, como la opinión del médico tratante. El uso de los métodos proporcionados en la presente puede disminuir la puntuación del ACQ o ACQ-6 en al menos 0.4, al menos 0.5, al menos 0.6, al menos 0.7, al menos 0.8, al menos 0.9, al menos 1.0, al menos 1.1, al menos 1.2, al menos 1.3, al menos 1.4, al menos 1.5, al menos 1.6, al menos 1.7, al menos 1.8, al menos 1.9, al menos 2.0, al menos 2.1, al menos 2.2, al menos 2.3, al menos 2.4, en menos 2.5, al menos 2.6, al menos 2.7, al menos 2.8, al menos 2.9 o al menos 3.0 durante el período de 24 semanas.

También se divulga en la presente el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este a un paciente con asma mejora las puntuaciones del ACQ o ACQ-6 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 donde los pacientes pueden recibir dosis de seguimiento de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este durante intervalos periódicos, por ejemplo, cada 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 12 semanas o según lo programado en función de la edad, el peso, la capacidad para cumplir con las instrucciones del médico, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos (eosinófilos de sangre o flemas), la medición de la proteína catiónica eosinófila (ECP), la medición neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y la medición de proteína básica mayor (MBP) del paciente, así como de otros factores, como la opinión del médico tratante. También se divulga en la presente el caso donde el intervalo es cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 12 semanas. El uso de los métodos proporcionados en la presente puede disminuir la puntuación del ACQ o ACQ-6 en al menos 0.4, al menos 0.5, al menos 0.6, al menos 0.7, al menos 0.8, al menos 0.9, al menos 1.0, al menos 1.1, al menos 1.2, al menos 1.3, al menos 1.4, al menos 1.5, al menos 1.6, al menos 1.7, al menos 1.8, al menos 1.9, al menos 2.0, al menos 2.1, al menos 2.2, al menos 2.3, al menos 2.4, en menos 2.5, al menos 2.6, al menos 2.7, al menos 2.8, al menos 2.9 o al menos 3.0.

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

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

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

También se divulga en la presente el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este a un paciente con asma mejora las puntuaciones del registro diario de síntomas 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 donde el paciente puede recibir dosis de seguimiento de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este durante intervalos periódicos, por ejemplo, cada 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 12 semanas o según lo programado en función de la edad, el peso, la capacidad para cumplir con las instrucciones del médico, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos (eosinófilos de sangre o 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 donde el intervalo es cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 12 semanas. El uso de los métodos proporcionados en la presente puede disminuir las puntuaciones de los registros diarios de síntomas en al menos 0.5.

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

Los métodos proporcionados en la presente pueden aumentar significativamente las puntuaciones del AQLQ en asmáticos. Un cambio en el AQLQ puede medirse en comparación con un AQLQ esperado sobre la base de una gran población de pacientes, el AQLQ medido en una población de control o el AQLQ individual del paciente con anterioridad a la administración. También se divulga en la presente el caso donde la población de pacientes comprende aquellos  
15 pacientes que tuvieron  $\geq 2$  exacerbaciones, que requieren corticosteroides sistémicos orales en el último año. También se divulga en la presente el caso donde la población de pacientes comprende aquellos pacientes que tuvieron  $\geq 2$  exacerbaciones, que requieren la administración intermitente de corticoides 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 el caso donde la población de pacientes comprende pacientes que tienen un recuento de  
20 eosinófilos de al menos 300 células/ $\mu$ l.

También se divulga en la presente el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este mejora las puntuaciones del AQLQ durante un período de 24 semanas con posterioridad a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este, en  
25 comparación con la línea de base del AQLQ del paciente. También se divulga en la presente el caso donde el paciente puede recibir dosis de seguimiento de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este durante intervalos periódicos, por ejemplo, cada 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 12 semanas o según lo programado en función de la edad, el peso, la capacidad para cumplir con las instrucciones del médico, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos (eosinófilos de sangre o 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  
30 la presente puede aumentar las puntuaciones del AQLQ en al menos 0.5, al menos 0.6, al menos 0.7, al menos 0.8, al menos 0.9, al menos 1.0, al menos 1.1, al menos 1.2 o al menos 1.3 durante el período de 24 semanas.

También se divulga en la presente el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este a un paciente con asma mejora las puntuaciones del AQLQ  
35 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 donde el paciente puede recibir dosis de seguimiento de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este durante intervalos periódicos, por ejemplo, cada 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 8 semanas, cada 12 semanas o según lo programado en función de la edad, el peso, la capacidad para cumplir con las instrucciones del médico, la evaluación clínica, el recuento de eosinófilos  
40 (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 donde el intervalo es cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 12 semanas. El uso de los métodos proporcionados en la presente puede aumentar las puntuaciones del AQLQ en al menos 0.4, al menos 0.5, al menos 0.6, al menos 0.7, al menos 0.8, al menos 0.9, al menos 1.0, al  
45 menos 1.1, al menos 1.2 o al menos 1.3.

También se divulga en la presente el uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este aumenta las puntuaciones del AQLQ 6 dentro de 4 semanas, dentro de 8 semanas, dentro de 9 semanas, dentro de 10 semanas, dentro de 12 semanas, dentro de 16 semanas,  
50 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 uso de los métodos proporcionados en la presente, es decir, la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este a un paciente con asma, mejora la puntuación del cuestionario de asma (por ejemplo, el cuestionario de control de asma (ACQ)), reduce la tasa de exacerbación anual y/o  
aumenta el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>).

55 También se divulga en la presente el caso donde el paciente es "eosinofílico positivo", lo que significa que el paciente es probable que sea eosinofílico.

También se divulga en la presente el caso donde el paciente con asma tiene un recuento de eosinófilos particular en sangre, por ejemplo, previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. El recuento de eosinófilos en sangre se puede medir, por ejemplo, usando un hemograma (CBC) con diferencial de células.

5 También se divulga en la presente el caso donde el paciente con asma tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso donde el paciente con asma tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 350 células/ $\mu$ l, al menos 400 células/ $\mu$ l, al menos 450 células/ $\mu$ l o al menos 500 células/ $\mu$ l previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

10 También se divulga en la presente el caso donde el paciente con asma tiene un recuento de eosinófilos en sangre menor que 300 células/ $\mu$ l previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso donde el paciente con asma tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 100 células/ $\mu$ l, al menos 150 células/ $\mu$ l, al menos 180 células/ $\mu$ l, al menos 200 células/ $\mu$ l o al menos 250 células/ $\mu$ l previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

15 También se divulga en la presente el caso donde 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  $\mu$ g a 1,200  $\mu$ g de budesonida diaria o una dosis equivalente de otro ICS.

20 También se divulga en la presente el caso donde 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  $\mu$ g de budesonida diaria o una dosis equivalente de otro ICS. Una dosis alta de ICS también puede ser una dosis mayor que 1,200  $\mu$ g a 2,000  $\mu$ g de budesonida diaria o una dosis equivalente de otro ICS.

25 También se divulga en la presente el caso donde 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 donde 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 donde 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 donde 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.

30 También se divulga en la presente el caso donde 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 donde el paciente con asma tiene un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l y alto uso de ICS previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

35 También se divulga en la presente el caso donde el paciente con asma tenía puntuación de ACQ o ACQ-6 de al menos 1.5, al menos 2.0, al menos 2.5, al menos 3.0 o al menos 3.5 previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este. También se divulga en la presente el caso donde el paciente con asma tenía puntuación de ACQ o ACQ-6 no mayor a 3.2, no mayor a 3.0, no mayor a 2.9 o no mayor a 2.8 previo a la administración de benralizumab o un fragmento de unión al antígeno de este.

#### Ejemplos

40 EJEMPLO 1: Pacientes y métodos

##### (a) INDIVIDUOS

45 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

<b>Droga</b>	<b>Dosis diaria media (Adultos)</b>	<b>Dosis diaria alta (Adultos)</b>
Beclametazona HFA/MDI 40 o 80 $\mu$ g/puff	> 240-480 $\mu$ g	> 480 $\mu$ g
Budesonida DPI 90, 180 o 200 $\mu$ g/inhalación	> 600-1,200 $\mu$ g	> 1,200 $\mu$ g
Ciclesonida HFA/MDI		

Tabla 1: Dosis diarias comparativas estimadas para corticosteroides inhalados

Droga	Dosis diaria media (Adultos)	Dosis diaria alta (Adultos)
80 o 160 µg/inhalación	> 160-320 µg	> 320-1,280 µg
Flunisolida CFC/MDI 250 µg/puff	> 1,000-2,000 µg	> 2,000 µg
Flunisolida HFA/MDI 80 µg/puff	> 320-640 µg	> 640 µg
Fluticasona HFA/MDI: 44, 110 o 220 µg/puff DPI: 50, 100 o 250 µg/puff	> 264-440 µg > 300-500 µg	> 440 µg > 500 µg
Mometasona DPI 200 µg/inhalación	400 µg	> 400 µg
Acetónido de triamcinolona CFC/MDI 75 µg/puff	> 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 (FEV<sub>1</sub>) prebroncodilatador en la mañana de al menos el 40% y menos del 90% pronosticado durante el periodo 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 [PC20  $\leq 8$  mg/ml] a una provocación con metacolina documentada en los 36 meses anteriores a la aleatorización; O

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, (PC20  $\leq 8$  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 periodo 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 periodo 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 periodo de examen de tres semanas precedió a la administración de benralizumab o el placebo. Durante el periodo 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 periodo de examen de 3 semanas). Los individuos permanecieron con la misma dosis de ICS/LABA durante todo el estudio.

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

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

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

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

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

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

(c) EVALUACIONES DE SEGURIDAD

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

EJEMPLO 2: Resultados

(a) PARTICIPACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE BASE

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/ $\mu$ l	149	156	542	548-615
OCS crónica (%)	2.2%	7.9%	4.8%	4.3%
FEV <sub>1</sub> (L) % pred	70.0	54-69	65	64-67
Reversibilidad (%)	12.5	13-18	15.5	17-19
Exacerbaciones históricas	2.2	2.3-2.5	2.2	2.3-2.5
ACQ en la línea de base	2.5	2.5-2.8	2.6	2.4-2.7
Asma en la infancia SI	32%	33-38%	40%	37-41%
Antecedentes de pólipos nasales SI	10.8%	11.9%	14.5%	19.3%

FE <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.

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

**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 <sub>1</sub> (L) % pred	68.8	64-70	60	63-65
Reversibilidad (%)	16%	17-23%	15%	14-21%
Exacerbaciones históricas	2.2	2.1-2.5	2.3	2.4-2.5
ACQ en la línea de base	2.6	2.3-2.6	2.7	2.6-2.8
Asma en la infancia SI	42%	36%	38%	27-53%
Antecedentes de pólipos nasales SI	14%	11%	15%	23-37%
FE <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.

#### (b) EFICACIA

10 Los efectos de la administración de benralizumab en ACQ-6 se muestran en las Figuras 2 a 8. Por ejemplo, los datos de la Figura 2 demuestran que en la semana 24, los pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/μl que recibieron 2, 20 o 100 mg de benralizumab mostraron disminuciones en las puntuaciones de ACQ-6. Resultados similares se observaron también en la semana 52 (Figura 3). Los datos en la Figura 4 demuestran que las puntuaciones de ACQ-6 mejoraron en los pacientes que recibieron ICS ya sea en dosis media o alta, pero la mejora fue mayor en los pacientes que recibieron altas dosis de ICS. Los datos de la Figura 5 comparan los cambios en la puntuación de ACQ-6 en pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre inferior a 300 células/μl que estaban recibiendo una dosis media de ICS con los que recibieron dosis alta de ICS y los datos en la Figura 6 comparan los cambios en la puntuación de ACQ-6 en pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/μl que estaban recibiendo una dosis media de ICS con los que recibieron dosis alta de ICS. La Figura 7 proporciona un desglose más detallado por número de eosinófilos. Como se muestra en la Figura 8, una diferencia en la puntuación de ACQ-6 entre los pacientes que recibieron placebo y benralizumab era observable ya desde la semana 7 en pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/μl.

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

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

#### 30 (c) SEGURIDAD

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

#### (d) ANTICUERPOS ANTIFÁRMACOS

El desarrollo de anticuerpos antifármacos (ADA) a benralizumab estaba inversamente relacionado con la dosis; la proporción más alta de individuos ADA-positivos se produjo con la dosis de 2 mg (véase Tabla 4). La incidencia de titulación alta de ADA (≥ 400) fue de 12% y 9% en los grupos de dosis de 20 y 100 mg, respectivamente. Una titulación

alta de ADA se asoció con una reducción de la concentración de benralizumab y diversos grados de recuperación de eosinófilos, cuando está presente. El impacto de la farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) de una titulación alta de ADA se redujo a exposiciones más altas de drogas. No se observó ningún patrón entre TEAE y ADA.

Tabla 4: Anticuerpos antifármacos en la Semana 24

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

5 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

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

15

EJEMPLO 3: Evaluación adicional de la dosis

Se realizó un modelo de dosis-eficacia para identificar dosis adicionales de benralizumab que reducen las tasas de exacerbaciones anuales y son seguras y bien toleradas. El modelo indicaba que una dosis de aproximadamente 30 mg es la dosis mínima eficaz para producir un efecto máximo del tratamiento del 90%. Por lo tanto, los pacientes con asma no controlada reciben inyecciones subcutáneas de 30 mg de benralizumab o placebo. Las dosis de 30 mg se administran (i) cada cuatro semanas o (ii) cada cuatro semanas durante ocho semanas (3 dosis) y luego cada ocho semanas (es decir, cada 8 semanas, incluyendo una dosis adicional en la semana 4). La cantidad de exacerbaciones en pacientes que reciben 30 mg de benralizumab se compara con la cantidad de exacerbaciones en pacientes que reciben placebo con el fin de demostrar que la dosis de 30 mg de benralizumab disminuye las tasas de exacerbación anual. Además, se analiza el número de exacerbaciones en pacientes con recuento basal de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/ $\mu$ l con el fin de demostrar que la dosis de 30 mg de benralizumab puede ser eficaz para reducir las tasas de exacerbaciones anuales de este tipo de pacientes.

20

25

LISTADO DE SECUENCIAS

SEQ ID NO:1

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

SEQ ID NO: 2

>US20100291073\_2 Secuencia 2 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens  
 10 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGTSEDIINYNLWYQQKPKGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQP  
 EDFATYYCQQGYTLPTYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS  
 Q  
 ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 3

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

SEQ ID NO: 4

>US20100291073\_4 Secuencia 4 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens  
 20 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYVIHWVRQRPGQGLAWMGYINPYNDGTYNERFKGKVTITSDRSTSTV  
 Y  
 MELSSLRSEDYAVYLCGREGIRYYGLLGDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT  
 V  
 SWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG  
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN  
 25 G  
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP  
 VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 5

>US20100291073\_5 Secuencia 5 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Homo sapiens  
 30 DLLPDEKISLLPPVNFITIKVTGLAQVLLQWKPNDQEQRNVNLEYQVKINAPKEDDYETRITESKCVTILHKGFASVRT  
 ILQNDHSLASSWASAEHAPPGSPGTSIVNLTCTTNTTEDNYSRLRSYQVSLHCTWLVTGTDAPEDTQYFLYYRYGWSWTE  
 ECQEYSKDTLGRNIACWFPRTFILSKGRDWLAVLVNGSSKHSAIRPFDQLFALHAIDQINPPLNVTAIEIGTRLSIQWEK  
 PVSAPFIHCFDYEVKIHNTRNGYLQIEKLMTNAFISIDDLKDYVQVRAAVSSMCREAGLWSEWSQPIYVGNDEHKPLR  
 EWFVIVIMATICFILLILSLICKICHLWIKLFPPIPAPKSNIKDLFVTTNYEKAGSSETEIEVICYIEKPGVETLEDSVF

SEQ ID NO: 6

>US20100291073\_6 Secuencia 6 de la Patente de los EE.UU. 20100291073 Organismo: Mus musculus  
 40 DLLNHKKFLLLPPVNFITIKATGLAQVLLHWDPNPDQEQRHVDLEYHVKINAPQEDEYDTRKTESKCVTPLHEGFAASVRT  
 ILKSSHTLASSWVSAELKAPPGSPGTSVNTLTCTTHTTVSSHTHLRPYQVSLRCTLVVGKDAPEDTQYFLYYRFGVLTE  
 KCQEYRDALNRNTACWFPRTFINSKGFEQLAVHINGSSKRAAIKPFQDLFSPLAIDQVNPVRNVTEIESNSLYIQWEK  
 PLSAFPDPHCFNYELKIYNTKNGHIQKEKLIANKFISKIDDVSTYSIQVRAAVSSPCRMPPGRWGEWSQPIYVVKERKSLVE  
 WHLIVLPTAACFVLLIFSLICRVCHLWTRLFPPVPAPKSNIKDLFVTVTEYKPSNETKIEVVHCVEEVGFVEMGNSTF

SEQ ID NO: 7 - VH CDR1  
 SYVIH

SEQ ID NO: 8 - VH CDR2  
 45 YINPYNDGTYNERFKG

SEQ ID NO: 9 - VH CDR3  
 EGIRYYGLLGDY

SEQ ID NO: 10 - VL CDR1  
 GTSEDIINYNL

SEQ ID NO: 11 - VL CDR2  
 50 HTSRLQS

SEQ ID NO: 12 - VL CDR3  
 QQGYTLPTY

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> MEDIMMUNE, LLC

5 <120> MÉTODOS PARA MEJORAR LOS SÍNTOMAS DE ASMA MEDIANTE EL USO DE BENRALIZUMAB

<130> IL5R-605EP1

<140>

10 <141>

<150> 61/864,950

<151> 2013-08-12

15 <160> 12

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

20 <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	

25 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

			100					105							
--	--	--	-----	--	--	--	--	-----	--	--	--	--	--	--	--

<210> 2

<211> 214

<212> PRT

30 <213> Homo sapiens

<400> 2

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

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Ser	Glu	Asp	Ile	Ile	Asn	Tyr
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----



ES 2 740 355 T3

Val Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Ala Trp Met  
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Arg Phe  
 50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ser Asp Arg Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys  
 85 90 95

Gly Arg Glu Gly Ile Arg Tyr Tyr Gly Leu Leu Gly Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

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

5

<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

10

ES 2 740 355 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  
 145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 375 380

ES 2 740 355 T3

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

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

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

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

Pro Gly Lys  
450

<210> 5

<211> 400

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

ES 2 740 355 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 2 740 355 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 2 740 355 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 7  
Ser Tyr Val Ile His  
1 5

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

<400> 8  
Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Arg Phe Lys  
1 5 10 15

**Gly**

<210> 9  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 9

ES 2 740 355 T3

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

<210> 10  
<211> 11  
5 <212> PRT  
<213> Homo sapiens

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

10 <210> 11  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

15 <400> 11  
His Thr Ser Arg Leu Gln Ser  
1 5

20 <210> 12  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

25 <400> 12  
Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr  
1 5

## REIVINDICACIONES

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

## Diagrama de flujo del estudio

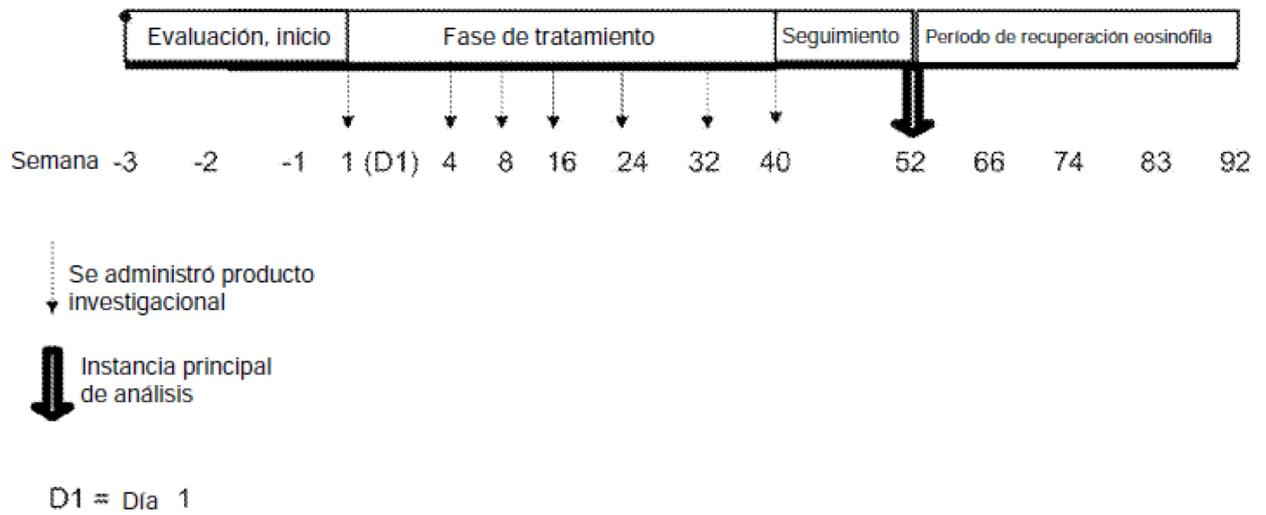


Figura 1

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

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

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

Figura 2

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

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

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

Figura 3

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

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

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

**Figura 4**

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

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

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

Figura 5

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

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

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

**Figura 6**

## ACQ-6 según el conteo eosinófilo - semana 24

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

Figura 7A

**ACQ-6 según el conteo eosinófilo - semana 24**

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

Figura 7B

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

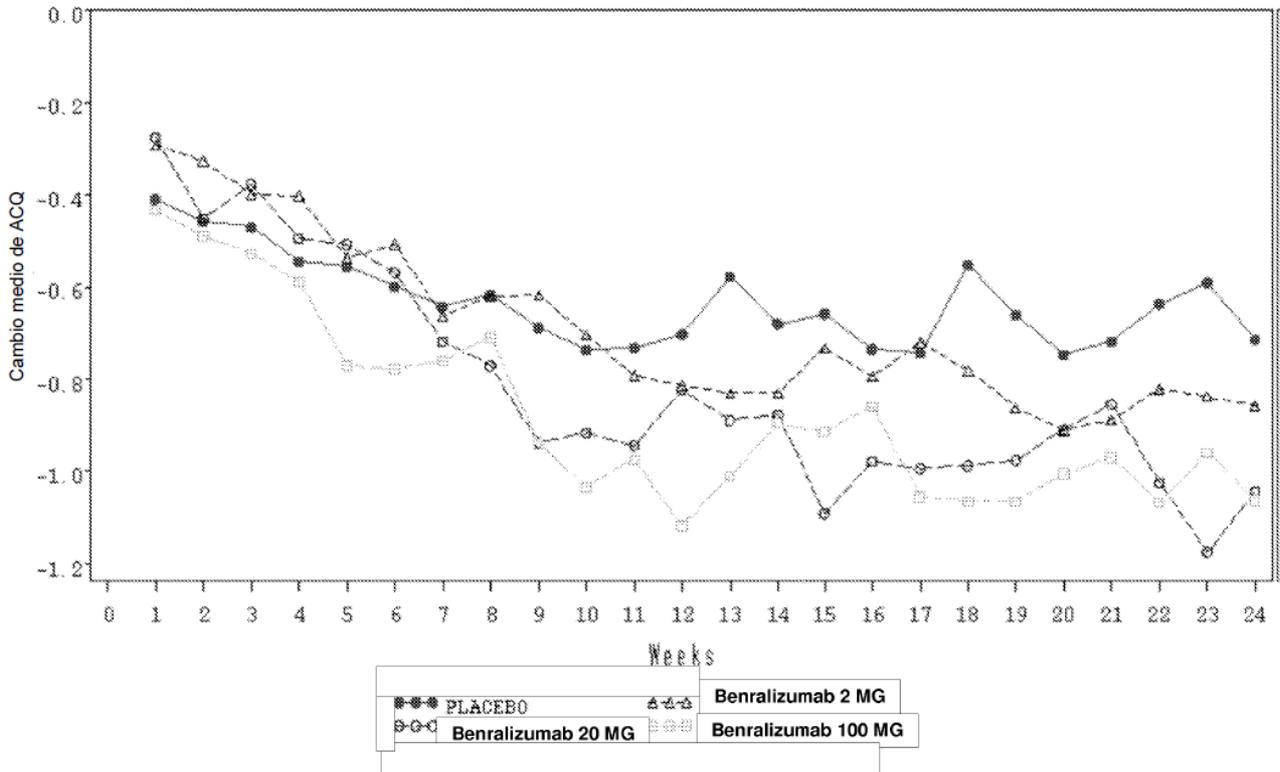


Figura 8

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

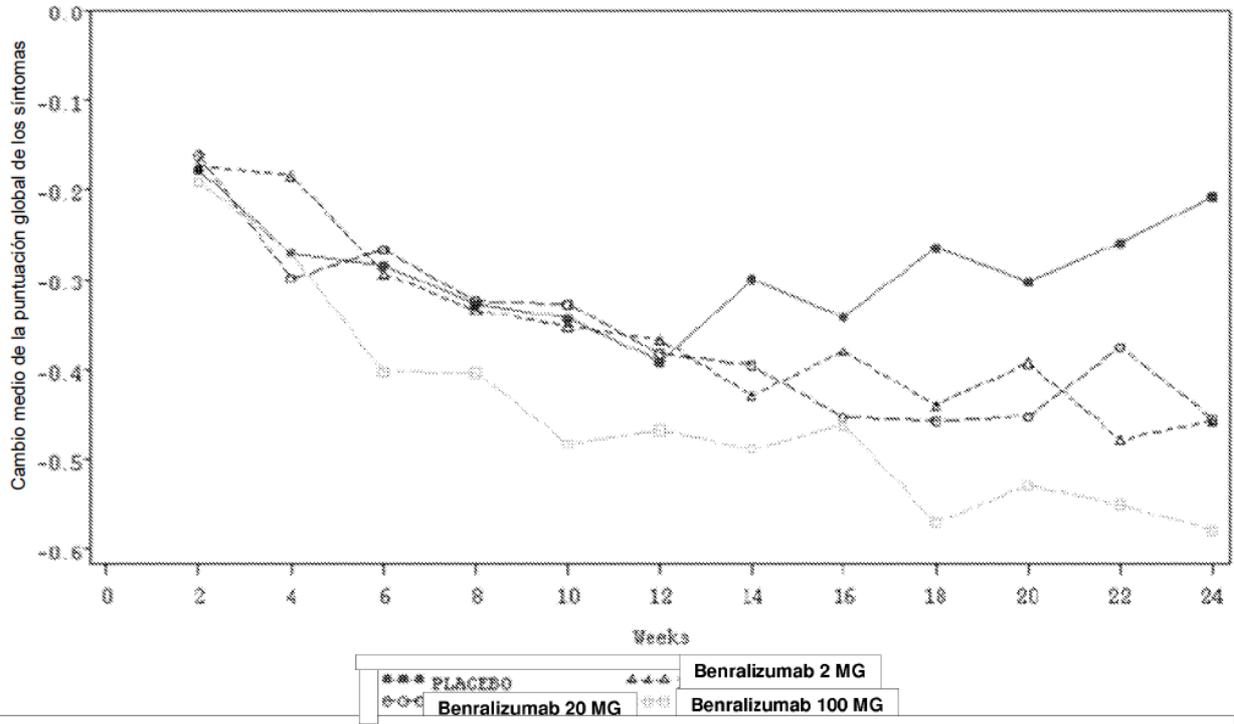


Figura 9

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

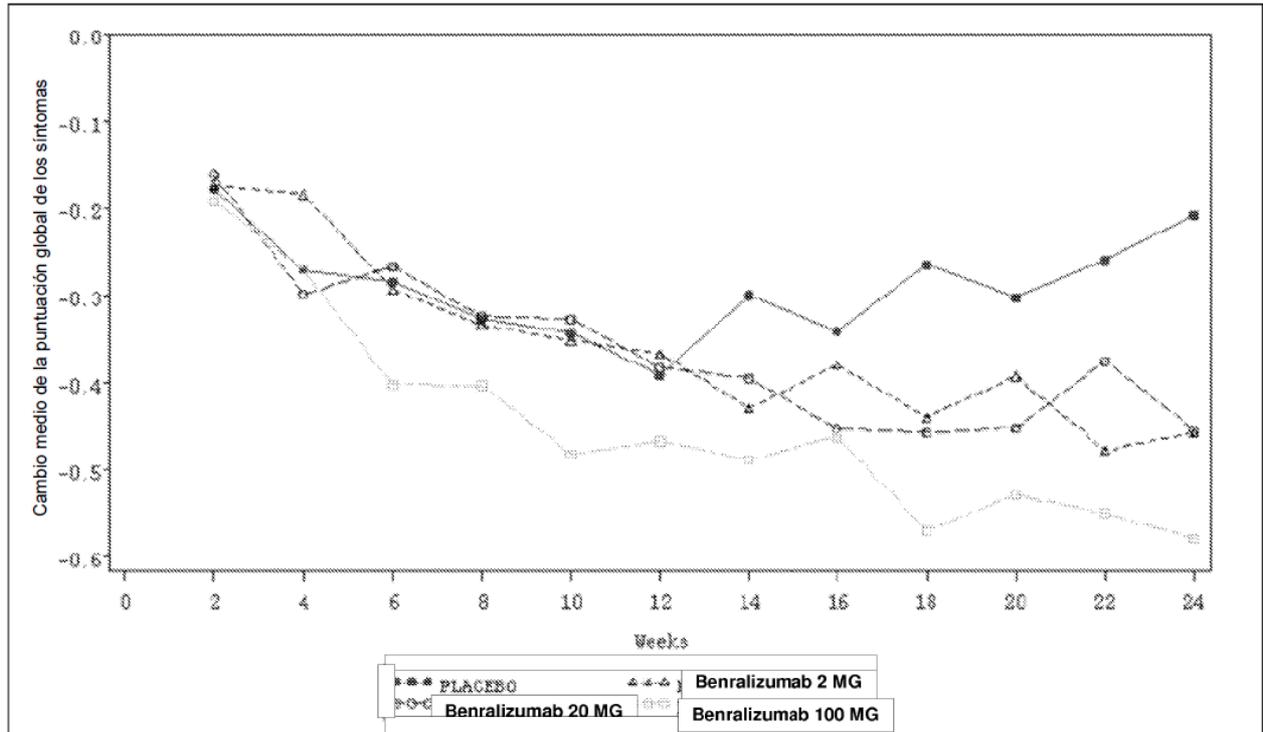


Figura 10