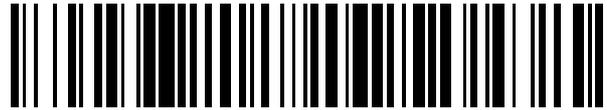


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 124**

51 Int. Cl.:

C07K 16/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2015 PCT/US2015/047357**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16040007**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2015 E 15760590 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3191513**

54 Título: **Uso de reslizumab para tratar el asma eosinofílica moderada a grave**

30 Prioridad:

08.09.2014 US 201462047248 P
12.12.2014 US 201462091150 P
29.05.2015 US 201562168007 P
13.07.2015 US 201562191690 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2021

73 Titular/es:

CEPHALON, INC. (100.0%)
41 Moores Road P.O. Box 4011
Frazer, PA 19355, US

72 Inventor/es:

BRUSSELLE, GUY;
O'BRIEN, CHRISTOPHER;
ZANGRILLI, JAMES y
SHAH, TUSHAR

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 811 124 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

Uso de reslizumab para tratar el asma eosinofílica moderada a grave

5 Campo técnico

En el presente documento se proporciona reslizumab para su uso en el tratamiento del asma eosinofílica en pacientes que no están controlados adecuadamente con un tratamiento terapéutico para el asma actual y que tienen un nivel de eosinófilos en sangre igual o superior a 400/ml.

10

Antecedentes

El asma es una afección inflamatoria crónica común que afecta aproximadamente al 12 % de los adultos y al 10 % de los niños y adolescentes; se estima que 300 millones de personas en todo el mundo padecen esta afección. Cada día en los Estados Unidos, aproximadamente 44.000 personas tienen ataques de asma, dando como resultado faltar al colegio/al trabajo, visitas a la sala de emergencias o ingreso a un hospital, e incluso la muerte. El asma se caracteriza por inflamación y estrechamiento de los conductos de aire que conducen a sibilancias, opresión en el pecho, dificultad para respirar y tos.

15

20

Los medicamentos comunes para el tratamiento del asma incluyen corticosteroides inhalados y/o agonistas de β_2 de acción prolongada. Castro *et al.*, Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 184, páginas 1125-1132 evalúan el efecto del anticuerpo reslizumab en pacientes con asma eosinofílica que está mal controlada con altas dosis de corticosteroide inhalado. Estos medicamentos, sin embargo, puede controlar inadecuadamente los síntomas de asma del paciente. Los pacientes con asma persistente grave inadecuadamente controlada tienen riesgo de exacerbaciones, hospitalización y muerte, y a menudo tienen una calidad de vida deteriorada. Por lo tanto, se necesitan nuevos productos terapéuticos para tratar a pacientes cuya asma está inadecuadamente controlada. Los métodos adjuntos abordan estas y otras necesidades importantes.

25

30 Sumario

La invención se refiere a reslizumab para su uso en el tratamiento del asma eosinofílica, en donde:

35

se proporcionan 3 mg/kg de reslizumab por vía intravenosa una vez cada 4 semanas a un paciente junto con un agonista de adrenoceptor beta 2 de acción prolongada (LABA, del inglés "Long Acting Beta 2 Adrenoceptor") y un corticosteroide inhalado, comprendiendo el corticosteroide inhalado > 500 mg de Fluticasona, > 440 mg de Mometasona, > 800 mg de Budesonida, > 320 mg de Ciclesonida, > 400 mg de Beclometasona o > 2000 mg de Triamcinolona, teniendo dicho paciente niveles de eosinófilos en sangre iguales o superiores a 400/ml y, antes de su uso, los síntomas del paciente no se controlaron adecuadamente con dicho agonista del adrenoceptor beta 2 de acción prolongada (LABA) y corticosteroides inhalados y en donde, en los 12 meses antes de su uso, el paciente tenía al menos una exacerbación de asma que requería el uso de corticosteroides oral, intramuscular o intravenoso más de o igual a 3 días.

40

Preferentemente, el corticosteroide inhalado es > 500 mg de fluticasona.

45

Breve descripción de los dibujos

El sumario, así como la siguiente descripción detallada, se entiende adicionalmente cuando se lee junto con los dibujos adjuntos. Para los fines de ilustración de la invención, En los dibujos se muestran realizaciones ejemplares de la invención. En los dibujos:

50

La FIGURA 1, que comprende las FIGURAS 1A - 1B, representa el cambio (SE) desde el valor basal en FEV₁ por grupo de tratamiento y visita (Figura 1A) y el cambio global desde el inicio (efectividad primaria) en FEV₁ (Figura 1B) después de 16 semanas de tratamiento en el estudio 1. Todas las estadísticas inferenciales derivan de MMRM con tratamiento, visita, tratamiento por interacción de visita, grupo de edad, antecedentes de exacerbación del asma en los 12 meses anteriores, estatura, valor basal, sexo y paciente como un efecto aleatorio. Los datos son 6 mínimos cuadrados error estándar. Δ = diferencia de tratamiento (reslizumab - placebo). SE = error estándar; LS = mínimos cuadrados. *p<0,05, **p<0,005 frente a placebo. Los valores de P no se ajustan para controlar la multiplicidad. Placebo = línea continua; reslizumab 0,3 mg/kg = guiones más cortos; reslizumab 3,0 mg/kg = guiones más largos.

55

60

La FIGURA 2, que comprende las FIGURAS 2A-2B, representa el cambio (SE) desde el valor basal hasta cada visita en FVC por grupo de tratamiento (Figura 2A) y el cambio general desde el valor basal en FVC (Figura 2B) después de 16 semanas de tratamiento en el estudio 1. SE = error estándar; LS = mínimos cuadrados. *p<0,05 frente a placebo. Los valores de P no se ajustan para controlar la multiplicidad. Placebo = línea continua; reslizumab 0,3 mg/kg = guiones más cortos; reslizumab 3,0 mg/kg = guiones más largos.

65

La FIGURA 3, que comprende las FIGURAS 3A-3B, representa el cambio (SE) desde el valor basal hasta cada

visita en $FEF_{25\%-75\%}$ por visita y grupo de tratamiento (Figura 3A) y el cambio general desde el inicio en $FEF_{25-75\%}$ (FIGURA 3B) después de 16 semanas de tratamiento en el estudio 1. Todas las estadísticas inferenciales derivan de MMRM con tratamiento, visita, tratamiento por interacción de visita, grupo de edad, antecedentes de exacerbación del asma en los 12 meses anteriores, estatura, valor basal, sexo y paciente como un efecto aleatorio. Los datos son 6 mínimos cuadrados error estándar. Δ = diferencia de tratamiento (reslizumab - placebo). Placebo = línea continua; reslizumab 0,3 mg/kg = guiones más cortos; reslizumab 3,0 mg/kg = guiones más largos.

La FIGURA 4 representa el cambio desde la línea basal en FEV_1 más de 16 semanas por grupo de tratamiento (conjunto de análisis de subpoblación - pacientes con un % de FEV_1 basal predicho de $\leq 85\%$) - en el estudio 1. LS = mínimos cuadrados; SE = error estándar. Placebo = línea continua; reslizumab 0,3 mg/kg = guiones más cortos; reslizumab 3,0 mg/kg = guiones más largos.

La FIGURA 5, que comprende las FIGURAS 5A-5B, representa el cambio (SE) desde el valor basal hasta cada visita en la puntuación del cuestionario de control del asma (ACQ, del inglés "Asthma Control Questionnaire") por grupo de tratamiento (FIGURA 5A) y el cambio general desde el inicio en las puntuaciones ACQ (FIGURA 5B) después de 16 semanas de tratamiento en el estudio 1. Todas las estadísticas inferenciales derivan de MMRM con tratamiento, visita, tratamiento por interacción de visita, grupo de edad, antecedentes de exacerbación del asma en los 12 meses anteriores, estatura, valor basal, sexo y paciente como un efecto aleatorio. Los datos son 6 mínimos cuadrados error estándar. Los cambios negativos en el ACQ indican un mejor control del asma. La mínima diferencia clínicamente importante para ACQ es de 0,5 unidades. Δ = diferencia de tratamiento (reslizumab - placebo). * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,005$ frente a placebo. Los valores de P no se ajustan para controlar la multiplicidad. Placebo = línea continua; reslizumab 0,3 mg/kg = guiones más cortos; reslizumab 3,0 mg/kg = guiones más largos.

La FIGURA 6 representa la proporción de sujetos que completaron el estudio 1 y lograron diferencias mínimas clínicamente importantes (0,5 unidades) en la puntuación ACQ desde el valor basal. * $p \leq 0,05$; # $p = 0,0593$. El valor P para la comparación de los grupos activos y de placebo se obtiene de la prueba CMH estratificada por grupo de edad y antecedentes de exacerbación del asma en los 12 meses anteriores. Placebo = barra a la izquierda en cada grupo; reslizumab 0,3 mg/kg = barra del medio en cada grupo; reslizumab 3,0 mg/kg = barra a la derecha en cada grupo.

La FIGURA 7, que comprende las FIGURAS 7A-7B, representa el cambio desde el valor basal hasta la semana 16 en la puntuación del cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ) (FIGURA 7A) y la proporción de pacientes que logran al menos 0,5 de mejora desde el valor basal hasta la semana 16 en AQLQ (FIGURA 7B) por grupo de tratamiento en el estudio 1. AQLQ solo se evaluó en el valor basal y en la semana 16. La diferencia clínica mínimamente importante para AQLQ es de 0,5 unidades. Los datos son 6 mínimos cuadrados error estándar.

La FIGURA 8, que comprende las FIGURAS 8A - 8B, representa el cambio (SE) desde el valor basal hasta cada visita en la puntuación del índice de utilidad de síntomas de asma (ASUI, del inglés "Asthma Symptom Utility Index") (FIGURA 8A) y el cambio general desde el valor basal durante 16 semanas de tratamiento en ASUI (FIGURA 8B) por grupo de tratamiento en el estudio 1. SE = error estándar; LS = mínimos cuadrados. * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,005$ frente a placebo. Los valores de P no se ajustan para controlar la multiplicidad. Placebo = línea continua; reslizumab 0,3 mg/kg = guiones más cortos; reslizumab 3,0 mg/kg = guiones más largos.

La FIGURA 9, que comprende las FIGURAS 9A-9B, representa el cambio (SE) desde el valor basal hasta cada visita en el uso de beta agonistas de acción corta (SABA, del inglés "Short Acting Beta Agonist") por visita y grupo de tratamiento (FIGURA 9A) y el cambio desde el inicio en el uso promedio diario de SABA por grupo de tratamiento (FIGURA 9B) en el estudio 1. SE = error estándar; LS = mínimos cuadrados. * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,005$. Los valores de P no se ajustan para controlar la multiplicidad. Placebo = línea continua; reslizumab 0,3 mg/kg = guiones más cortos; reslizumab 3,0 mg/kg = guiones más largos.

La FIGURA 10, que comprende las FIGURAS 10A-10B, representa los recuentos sanguíneos de eosinófilos a lo largo del tiempo por grupo de tratamiento en el estudio 1. Los recuentos de eosinófilos en sangre se midieron utilizando un CBC convencional con análisis de sangre diferencial en cada visita programada. 10A) Placebo = conjunto de datos a la izquierda en cada grupo; reslizumab 0,3 mg/kg = conjunto de datos del medio en cada grupo; reslizumab 3,0 mg/kg = conjunto de datos a la derecha en cada grupo. 10B) Placebo = línea continua; reslizumab 0,3 mg/kg = guiones más cortos; reslizumab 3,0 mg/kg = guiones más largos.

La FIGURA 11, que comprende las FIGURAS 11A-11B, representan el cambio medio con respecto al valor basal (+/- SD) en ECP en suero en las semanas 8 y 16 (FIGURA 11A) y EDN en suero en las semanas 8 y 16 (FIGURA 11B) en el estudio 1. Placebo = línea continua; reslizumab 0,3 mg/kg = guiones más cortos; reslizumab 3,0 mg/kg = guiones más largos.

La FIGURA 12, que comprende las FIGURAS 12A-12C, representó el tiempo hasta la primera exacerbación clínica del asma en (A) Estudio 2 y (B) Estudio 3 más análisis agrupados (estudios 2 y 3) de las relaciones de tasas CAE (C). Los paneles A y B muestran el tiempo hasta el primer CAE frente a la probabilidad de no experimentar una exacerbación. Se presentan las veces de mediana (IC del 95 %) hasta el primer CAE. El panel C presenta las tasas de tasas CAE para las poblaciones agrupadas del Estudio 2 más el Estudio 3 de acuerdo con la terapia de fondo principal. * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$. CI, intervalo de confianza; NA, no disponible. Tanto en A) como en B) placebo = línea superior; reslizumab 3,0 mg/kg = línea inferior.

La FIGURA 13, que comprende las FIGURAS 13A-13D, representa cambios en el FEV_1 y AQLQ durante 52 semanas para el Estudio 2 (A y C, respectivamente) y el Estudio 3 (B y D, respectivamente). La efectividad secundaria - FEV_1 con el tiempo - del estudio 2 (FIGURA 13A) y del estudio 3 (FIGURA 13B), comparando el cambio medio de LS desde el valor basal en el FEV_1 al inicio y para cada visita. Cambios en los parámetros clave de la función pulmonar a lo largo del estudio de 52 semanas. En ambos estudios, FEV_1 mejoró en la semana 4 y se mantuvo hasta el final del estudio. La calidad de vida mejoró en el primer punto de tiempo medido (Semana 16)

y se mantuvo hasta la Semana 52. En cada A)-D), placebo = sólido, línea de fondo; reslizumab = guion, línea superior.

La FIGURA 14, que comprende las FIGURAS 14A-14B, representan el cambio desde la línea de valor basal en la puntuación del cuestionario de control de asma durante el período de tratamiento de 52 semanas en (A) Estudio 2 y (B) Estudio 3 (Población con intención de tratar). Los paneles muestran el cambio medio mínimo (error estándar) desde el inicio en la puntuación del Cuestionario de control del asma durante el período de estudio de 52 semanas y al final del tratamiento. *P ≤ 0,05, **P ≤ 0,01, ***P ≤ 0,001. En cada A)-B), placebo = sólido, línea superior; reslizumab = guion, línea inferior.

La FIGURA 15, que comprende las FIGURAS 15A-15B, representan el cambio desde la línea de valor basal en la puntuación del índice de utilidad de síntomas del asma durante el período de tratamiento de 52 semanas en (A) Estudio 2 y (B) Estudio 3 (Población con intención de tratar). Los paneles muestran el cambio medio mínimo (error estándar) desde el inicio en la puntuación del índice de utilidad de síntomas del asma durante el período de estudio de 52 semanas y al final del tratamiento. *P ≤ 0,05, **P ≤ 0,01, ***P ≤ 0,001. En cada A)-B), placebo = sólido, línea de fondo; reslizumab = guion, línea superior.

La FIGURA 16, que comprende las FIGURAS 16A-16B, representan un gráfico de dispersión del recuento de eosinófilos en sangre durante el período de tratamiento de 52 semanas en (A) Estudio 2 y (B) Estudio 3 (Población con intención de tratar). Los paneles muestran recuentos de eosinófilos en sangre individuales en ambos brazos de tratamiento durante el período de estudio de 52 semanas y el seguimiento del tratamiento. Se requirió que los pacientes tuvieran un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 400/ml al menos una vez durante el período de selección antes de ser aleatorizados. Como este valor no se produjo necesariamente en el valor inicial, los recuentos del valor inicial de eosinófilos representados para la población aleatorizada en la figura incluyen algunos pacientes con valores inferiores a 400/ml. En cada A)-B), placebo = puntos de datos a la izquierda en cada grupo; reslizumab = puntos de datos a la derecha en cada grupo.

La FIGURA 17 representa un subanálisis agrupado de medias de mínimos cuadrados de FEV₁ en las primeras 16 semanas y desde el inicio hasta el final del estudio (semana 52) para poblaciones de pacientes con diferentes perfiles de medicación concomitante.

La FIGURA 18, que comprende las FIGURAS 18A-18G, representa la categoría de valor inicial de eosinófilos en sangre (FIGURA 18A), el cambio en el FEV₁ (semana 16) frente a los eosinófilos de valor inicial: modelo de regresión lineal (FIGURA 18B); el FEV medio₁ con el tiempo por tratamiento: población global (FIGURA 18C) (las barras de error son error estándar de la media); efecto del tratamiento con reslizumab según el recuento de valor inicial de eosinófilos en la semana 16: FEV₁ (FIGURA 18D) (*P=0,0436; Las barras de error son el error estándar de la diferencia entre reslizumab y placebo; La diferencia de tratamiento, SE correspondiente y el valor de P son de MMRM); el efecto del tratamiento con reslizumab según el recuento de valor inicial de eosinófilos en la semana 16: ACQ-7 (FIGURA 18E) (Las barras de error son un error estándar de la diferencia entre reslizumab y placebo; La diferencia de tratamiento y SE correspondiente son de MMRM); el efecto del tratamiento con reslizumab según el recuento de valor inicial de eosinófilos en la semana 16: medicación de rescate (FIGURA 18F) (Las barras de error son un error estándar de la diferencia entre reslizumab y placebo; La diferencia de tratamiento y SE correspondiente son de MMRM); y el efecto del tratamiento con reslizumab según el recuento de valor inicial de eosinófilos en la semana 16: FVC (FIGURA 18G) (Las barras de error son un error estándar de la diferencia entre reslizumab y placebo; La diferencia de tratamiento y SE correspondiente son de MMRM). En A) placebo = barra izquierda en cada grupo; reslizumab = barra derecha en cada grupo. En B) placebo = triángulos; reslizumab = círculos.

La FIGURA 19, que comprende las FIGURAS 19A-19B, representa (A) la tasa anual de exacerbaciones del asma (exacerbaciones clínicas del asma: CAE) y (B) cambio general en la función pulmonar (FEV₁) en la población global de pacientes, pacientes que no tienen asma de inicio tardío (menos de 40 años al momento del diagnóstico "edad < 40") y pacientes que tienen asma de inicio tardío (mayor o igual a 40 años al momento del diagnóstico "edad ≥ 40").

La FIGURA 20, que comprende las FIGURAS 20A-20B, representa la influencia de los recuentos de valor inicial de eosinófilos superiores a un límite de 400/ml, en estudios de exacerbación agrupados de 52 semanas, en (A) porcentaje de reducción de CAE y (B) FEV₁. En B), 16 semanas = barra a la izquierda en cada grupo; 52 semanas = barra a la derecha en cada grupo.

La FIGURA 21, que comprende las FIGURAS 21A-21B, ilustra la influencia de la gravedad de la enfermedad (basada en la medicación de control de fondo) en la efectividad del reslizumab en (A) CAE (exacerbación clínica del asma) y (B) FEV₁. Resultados agrupados (en los estudios 2 y 3) para las relaciones de tasas de CAE por nivel de terapia de asma al inicio. El requisito de medicación de fondo para reslizumab fue al menos una dosis media de ICS (≥ 440 mg de fluticasona o equivalente) 6 otro controlador. La mayoría de los pacientes estaban usando un LABA, *reslizumab con respecto a placebo, CAE (exacerbaciones clínicas del asma), OCS (corticosteroides orales), ICS (corticosteroides inhalados), LABA (agonista beta de acción prolongada), LS (mínimos cuadrados).

En las figuras anteriores y los resultados que siguen en el presente documento, todas las estadísticas inferenciales derivan de medidas repetidas de modelos mixtos (MMRM) con tratamiento, visita, tratamiento por interacción de visita, grupo de edad, antecedentes de exacerbación del asma en los 12 meses anteriores, estatura, valor basal, sexo y paciente como un efecto aleatorio.

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

Los métodos desvelados pueden entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada tomada en relación con las figuras adjuntas, que forman una parte de esta divulgación. Debe entenderse que los métodos desvelados no se limitan a los métodos específicos descritos y/o mostrados en el presente documento, y que la terminología usada en el presente documento tiene el fin de describir realizaciones particulares solo a modo de ejemplo y no pretende ser limitante de los métodos reivindicados.

De forma similar, a menos que se indique específicamente lo contrario, cualquier descripción de un posible mecanismo o modo de acción o motivo de mejora debe ser solo ilustrativa, y los métodos desvelados no deben estar limitados por la corrección o incorrección de ningún mecanismo o modo de acción o motivo de mejora sugerido.

Cuando se expresa un intervalo de valores, otra realización incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. Además, la referencia a los valores establecidos en los intervalos incluye todos y cada uno de los valores dentro de ese intervalo. Todos los intervalos son inclusivos y combinables. Cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización. La referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Ha de apreciarse que determinados rasgos de los métodos desvelados que, por claridad, se describen en el presente documento en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. Por el contrario, diversos rasgos de los métodos desvelados que son, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación.

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una", y "el" incluyen el plural.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la divulgación: ACQ (Cuestionario de control del asma); AQLQ (Cuestionario de calidad de vida para el asma); ASUI (índice de utilidad de síntomas de asma); CAE (exacerbación clínica del asma); FEV₁ (volumen espiratorio forzado en 1 segundo); FVC (capacidad vital forzada); Tasa de flujo espiratorio forzado (FEF_{25 %-75 %}); ICS (corticosteroide inhalado); LABA (beta agonista de acción prolongada); SABA (beta agonista de acción corta); AE (evento adverso).

El término "aproximadamente" cuando se usa en referencia a intervalos numéricos, límites o valores específicos se usa para indicar que los valores recitados pueden variar hasta en un 10 % del valor listado. Ya que muchos de los valores numéricos usados en el presente documento se determinan experimentalmente, los expertos en la materia deben entender que tales determinaciones pueden, y muchas veces lo harán, variar entre diferentes experimentos. Los valores usados en el presente documento no deben considerarse indebidamente limitantes en virtud de esta variación inherente. Por lo tanto, el término "aproximadamente" se usa para abarcar variaciones de 6 10 % o menos, variaciones de 6 5 % o menos, variaciones de 6 1 % o menos, variaciones de 6 0,5 % o menos o variaciones de 6 0,1 % o menos del valor especificado.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" y términos similares se refieren a la reducción de la gravedad y/o frecuencia de los síntomas de asma, la eliminación de los síntomas del asma y/o la causa subyacente de dichos síntomas, la reducción de la frecuencia o la probabilidad de los síntomas del asma y/o su causa subyacente y la mejora o el remedio del daño provocado, directa o indirectamente, por asma.

Como se usa en el presente documento, "administrar a dicho paciente" y frases similares indican un procedimiento mediante el cual se inyecta reslizumab en un paciente de manera que las células diana, los tejidos o segmentos del cuerpo del sujeto se ponen en contacto con reslizumab.

Como se usa en el presente documento, "inyectado" incluye la administración intravenosa (iv) o subcutánea (sub-Q). De acuerdo con la invención, reslizumab se administra a dicho paciente por vía intravenosa. Como se describe en el presente documento, reslizumab puede administrarse a dicho paciente por vía subcutánea.

Como se usa en el presente documento, la frase "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de reslizumab, como se describe en el presente documento, eficaz para lograr un resultado biológico o terapéutico particular tales como, pero no limitados a, resultados biológicos o terapéuticos desvelados, descritos o ejemplificados en el presente documento. La dosis terapéuticamente eficaz puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo y de la capacidad de la composición para provocar una respuesta deseada en un sujeto. Dichos resultados incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento del asma eosinofílica moderada a grave, según se determina por cualquier medio adecuado en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) se refiere a la cantidad máxima de aire que se puede exhalar con fuerza en un segundo.

Como se usa en el presente documento, el cuestionario de control del asma (ACQ) se refiere a un cuestionario usado para medir la adecuación del control del asma y el cambio en el control del asma que se produce espontáneamente o como resultado del tratamiento.

Como se usa en el presente documento, la capacidad vital forzada (FVC) se refiere al volumen administrado durante una espiración realizada con la mayor fuerza y totalidad posible a partir de la inspiración completa.

5 Como se usa en el presente documento, flujo espiratorio forzado (FEF_{25 %-75 %}) se refiere al flujo espiratorio forzado promedio durante la porción media (25 - 75 %) del FVC.

10 Como se usa en el presente documento, el cuestionario de calidad de vida para el asma (AQLQ) se refiere a un instrumento de calidad de vida relacionado con la salud específica de la enfermedad que evalúa el impacto físico y emocional de la enfermedad.

15 Como se usa en el presente documento, el índice de utilidad de los síntomas de asma (AUSI) se refiere a una escala breve, administrada por el entrevistador, basada en las preferencias del paciente que evalúa la frecuencia y la gravedad de los síntomas relacionados con el asma seleccionados y los efectos secundarios del tratamiento.

20 Como se usa en el presente documento, las exacerbaciones clínicas del asma (CAE) se refieren a una intervención médica (ya sea terapia adicional más allá de la atención habitual del paciente y/o visita a la sala de emergencias o ingreso al hospital debido al asma) que se juzgó clínicamente (adjudicada por un comité independiente de Teva) precipitada por un deterioro de la función pulmonar y/o empeoramiento de los síntomas del paciente. Las intervenciones médicas que se consideraron definitivas de las exacerbaciones del asma incluyeron uno o ambos de:

25 1) uso de tratamiento con corticosteroide sistémico, o un aumento en el uso de inhalado, durante 3 días o más. Para pacientes que ya están siendo tratados con corticosteroides sistémicos o inhalados, la dosis de corticosteroides deberá aumentarse 2 o más veces durante al menos 3 o más días; y/o

2) tratamiento de emergencia relacionado con el asma que incluye al menos 1 de: una visita no programada al consultorio del médico para recibir tratamiento con nebulizador u otro tratamiento urgente para prevenir el empeoramiento de los síntomas de asma; una visita a la sala de emergencias para tratamiento relacionado con el asma; o una hospitalización relacionada con el asma.

30 En el presente documento se desvelan métodos para tratar el asma eosinofílica moderada a grave en un paciente que comprende: 1) identificar a un paciente con asma eosinofílica moderada a grave, en donde los síntomas del paciente no se controlan adecuadamente con una terapia terapéutica para el asma actual y en donde los niveles de eosinófilos en sangre del paciente son iguales o mayores que aproximadamente 400/ml; y 2) administrar a dicho paciente una dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab.

35 Los pacientes con asma eosinofílica tienen eosinófilos elevados en el pulmón, esputo y sangre. Como se usa en el presente documento, "asma moderada a grave" se define por un requisito de medicación de valor inicial de al menos dosis media de corticosteroide inhalado (por ejemplo, ICS \geq 440 microgramos de dosis diaria de fluticasona) con o sin otro controlador de asma. Como se describe en el presente documento, por ejemplo, el asma moderada a grave" puede ser un requisito de medicación de valor inicial de al menos dosis media de corticosteroide inhalado (por ejemplo, ICS \geq 440 microgramos de dosis diaria de fluticasona) con otro controlador de asma. Como se describe en el presente documento, el asma moderada a grave puede ser un requisito de medicación de valor inicial de al menos dosis media de corticosteroide inhalado (por ejemplo, ICS \geq 440 microgramos de dosis diaria de fluticasona) sin otro controlador de asma. Como se usa en el presente documento, "asma eosinofílica moderada a grave " se define como asma moderada a severa con un recuento de valor inicial de eosinófilos en sangre de al menos aproximadamente 400/ml.

45 Los pacientes adecuados para tratarse con los métodos desvelados son aquellos cuyos síntomas de asma no se controlan adecuadamente usando su tratamiento terapéutico actual para el asma. Como se usa en el presente documento, "controlado inadecuadamente" se refiere a una puntuación del Cuestionario de control del asma (ACQ) de \geq 1,5.

50 El tratamiento terapéutico actual del paciente puede ser un corticosteroide inhalado (ICS) con o sin otro controlador. Como se describe en el presente documento, el tratamiento terapéutico actual para el asma del paciente puede comprender un corticosteroide inhalado sin otro controlador. Como se describe en el presente documento, el tratamiento terapéutico actual para el asma del paciente puede comprender un corticosteroide inhalado con otro controlador. El tratamiento terapéutico actual del paciente puede ser una dosis media de corticosteroide inhalado. Por ejemplo, el corticosteroide inhalado puede ser al menos equivalente a aproximadamente 440 mg de fluticasona. De acuerdo con la invención, el tratamiento terapéutico actual del paciente incluye una dosis alta de corticosteroides inhalados. Se proporcionan límites para altas dosis de corticosteroides inhalados, por ejemplo, en la Tabla 18. De acuerdo con la invención, el tratamiento terapéutico para el asma actual del paciente comprende un corticosteroide inhalado con un agonista del adrenoceptor beta 2 de acción prolongada (LABA). Como se describe en el presente documento, el tratamiento terapéutico para el asma actual del paciente puede comprender igual o mayor que aproximadamente 440 mg de fluticasona y un agonista del adrenoceptor beta 2 de acción prolongada (LABA).

65 De acuerdo con la invención, los pacientes adecuados tienen un nivel elevado de eosinófilos en sangre. Un "nivel elevado de eosinófilos en sangre" se refiere a un nivel de eosinófilos que selecciona pacientes con inflamación de la

vía aérea eosinofílica actualmente activa con alta especificidad. Por ejemplo, un nivel elevado de eosinófilos en sangre puede incluir un mayor nivel de eosinófilos en sangre en el paciente en comparación con un individuo, o población de individuos, que no tiene asma. De acuerdo con la invención, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente es igual a o mayor que aproximadamente 400/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 450/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 500/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 550/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 600/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 650/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 700/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 750/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 800/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 850/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 900/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 950/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 1000/ml. En algunas realizaciones, el nivel de eosinófilos en sangre del paciente puede ser igual a o mayor que aproximadamente 1500/ml.

Como se usa en el presente documento, "reslizumab" se refiere a un anticuerpo monoclonal (mAb) divalente "humanizado" (de rata) con un isotipo IgG4 kappa, con afinidad de unión por un epítipo específico en la molécula humana de interleucina-5 (IL-5). Reslizumab es un anticuerpo neutralizante que se cree que bloquea la proliferación celular dependiente de IL-5 y/o la producción de eosinófilos. Reslizumab se describe en, por ejemplo, Walsh, GM (2009) "Reslizumab, a humanized anti-IL-5 mAb for the treatment of eosinophil-mediated inflammatory conditions" Current opinion in molecular therapeutics 11 (3): 329-36; documento US 6.056.957 (Chou); documento US 6.451.982 (Chou); documento US RE39.548 (Bodmer).

Las secuencias de las cadenas pesada y ligera de reslizumab son como sigue:

<p>Cadena pesada (SEQ ID NO:1)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAIVSGLSLTNSNVNWIRQAPGKGLEWV GLIWSNGD TDYNSAIKSRFTISRDTSKSTVYLQMNLSRAEDTAVYYCAR EYYGYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSL GK</p>
<p>Cadena ligera (SEQ ID NO:2)</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCLASEGISSYLA WYQQKPKAPKLLIYG ANSLQTGVPSRFGSGSATDYTLTISSLQPEDFATYYCQQSYKFPNTFGQ GTKVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>

De acuerdo con la invención, la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab es de 3 mg/kg administrada por vía intravenosa una vez cada 4 semanas.

Pueden usarse numerosos criterios para evaluar la efectividad de los métodos desvelados. Las determinaciones de efectividad adecuadas incluyen, pero no se limitan a, la frecuencia de exacerbaciones clínicas del asma (CAE), función pulmonar (volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁, capacidad vital forzada (FVC) y tasa de flujo espiratorio forzado (FEF)_{25 %-75 %})), puntuación del cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ), puntuación del cuestionario de control del asma (ACQ), tiempo para el primer CAE, puntuación de síntomas de asma (ASUI), uso de inhalador de rescate, recuentos de eosinófilos en sangre o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, por ejemplo, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora en la función pulmonar, según lo evaluado por las mejoras en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo, capacidad vital forzada, tasa de flujo medio espiratorio forzado (FEF_{25 %-75 %}) o cualquier combinación de los mismos en aproximadamente 5 % o más. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 5 % en la función pulmonar. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 10 % en la función pulmonar. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a

una mejora de aproximadamente un 15 % en la función pulmonar. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 20 % en la función pulmonar. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 25 % en la función pulmonar. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 30 % en la función pulmonar. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 35 % en la función pulmonar. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 40 % en la función pulmonar. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 45 % en la función pulmonar. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 50 % en la función pulmonar.

En otras realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 50 % en la función pulmonar. En otras realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 50 % en la función pulmonar. En otras realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 50 % en la función pulmonar. En otras realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 50 % en la función pulmonar. En otras realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab conduce a una mejora de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 50 % en la función pulmonar.

La administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab puede conducir a una reducción de las exacerbaciones clínicas del asma, uso reducido de corticosteroides sistémicos, puntuación mejorada del cuestionario de control del asma, puntuación mejorada en el cuestionario de calidad de vida para el asma, o cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, las exacerbaciones clínicas del asma pueden reducirse en aproximadamente un 50 % en comparación con un paciente que no recibe reslizumab. En otros aspectos, el uso de corticosteroides sistémicos puede reducirse en aproximadamente un 50 % en comparación con un paciente que no recibe reslizumab.

Los métodos desvelados pueden usarse para tratar a un paciente que tiene asma de aparición tardía. En consecuencia, como se describe en el presente documento, Los métodos para tratar el asma eosinofílica moderada a grave en un paciente pueden comprender: 1) identificar a un paciente con asma eosinofílica moderada a grave, en donde los síntomas del paciente no se controlan adecuadamente con un asma terapéutico actual, en donde los niveles de eosinófilos en sangre del paciente son iguales o mayores que aproximadamente 400/ml y en donde el paciente tiene asma de aparición tardía; y 2) administrar a dicho paciente una dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab.

Como se usa en el presente documento, "asma de inicio tardío" se refiere a un diagnóstico de asma en un paciente que tiene 40 años o más en el momento del diagnóstico inicial.

La administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab a un paciente con asma de aparición tardía puede conducir a una mejora en la función pulmonar en comparación con un paciente que no recibe reslizumab. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab a un paciente con asma de inicio tardío conduce a un cambio mayor de aproximadamente 90 ml en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (ΔFEV_1) en comparación con un paciente que no recibe reslizumab. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab a un paciente con asma de inicio tardío conduce a un cambio mayor de aproximadamente 105 ml en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (ΔFEV_1) en comparación con un paciente que no recibe reslizumab. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab a un paciente con asma de inicio tardío conduce a un cambio mayor de aproximadamente 125 ml en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (ΔFEV_1) en comparación con un paciente que no recibe reslizumab. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab a un paciente con asma de inicio tardío conduce a un cambio mayor de aproximadamente 135 ml en el ΔFEV_1 en comparación con un paciente que no recibe reslizumab. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab a un paciente con asma de inicio tardío conduce a un cambio mayor de aproximadamente 145 ml en el ΔFEV_1 en comparación con un paciente que no recibe reslizumab. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab a un paciente con asma de inicio tardío conduce a un cambio mayor de aproximadamente 155 ml en el ΔFEV_1 en comparación con un paciente que no recibe reslizumab. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab a un paciente con asma de inicio tardío conduce a un cambio mayor de aproximadamente 165 ml en el ΔFEV_1 en comparación con un paciente que no recibe reslizumab. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab a un paciente con asma de inicio tardío conduce a un cambio mayor de aproximadamente 175 ml en el ΔFEV_1 en comparación con un paciente que no recibe reslizumab. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab a un paciente con asma de inicio tardío conduce a un cambio mayor de aproximadamente 190 ml en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (ΔFEV_1) en comparación con un paciente que no recibe reslizumab. En algunas realizaciones, la administración de la dosis terapéuticamente eficaz de reslizumab a un paciente con asma de inicio tardío conduce a un cambio mayor de aproximadamente 205 ml en el

Ejemplos (los ejemplos indicados * están fuera del alcance de la invención).

* Ejemplo 1: Estudio 1 - tratamiento con placebo, reslizumab 0,3 mg/kg, o reslizumab 3,0 mg/kg una vez cada 4 semanas para un total de 4 dosis (16 semanas)

Objeto

Se realizaron estudios para determinar si el reslizumab, a una dosificación de 0,3 mg/kg o 3,0 mg/kg administrados una vez cada 4 semanas para un total de 4 dosis, es más eficaz que el placebo para mejorar la función pulmonar y el control del asma en pacientes con asma con niveles elevados de eosinófilos.

Diseño de estudio

Se realizó un estudio de Fase 3 global, multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de dosis fija para comparar la efectividad y seguridad de reslizumab (RES) frente al placebo (PBO) en sujetos con asma persistente moderada a grave, con niveles elevados de eosinófilos. Los sujetos elegibles fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir placebo, reslizumab 0,3 mg/kg o reslizumab 3,0 mg/kg administrados una vez cada 4 semanas para un total de 4 dosis. Los sujetos tenían la opción de inscribirse en un estudio de extensión abierto después de completar el período de tratamiento doble ciego de 16 semanas.

Sujetos

Los sujetos elegibles tenían entre 12 y 75 años y tenían asma moderada a grave basándose en los requisitos de medicación previa: ≥ 440 mg por día de fluticasona o equivalente 6 otro controlador (por ejemplo, LABA). El asma tuvo que estar inadecuadamente controlada basándose en una puntuación del Cuestionario de control del asma (ACQ) de $\geq 1,5$. Se requirió que los sujetos tuvieran un recuento basal de eosinófilos en sangre de ≥ 400 /ml. No hubo un volumen espiratorio forzado específico en 1 segundo (FEV₁) o exclusión por exacerbación del asma.

Variables de resultado

La variable de efectividad primaria fue el cambio desde el inicio en el FEV₁. Las variables de efectividad secundarias incluyeron: puntuación ACQ (la parte auto-administrada del ACQ-7 consiste en 5 artículos que califican los síntomas y 1 artículo que califica el uso de medicamentos de rescate, así como otras funciones pulmonares (mediciones de FEV₁ realizadas en la clínica; capacidad vital forzada (FVC); flujo espiratorio forzado 25-75 % (FEF₂₅₋₇₅ %); cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ); síntomas de asma (a través de la herramienta ASUI); uso del calmante beta agonista de acción corta (SABA); y seguridad (eventos adversos).

Estadísticas

Los análisis de efectividad se basaron en el conjunto de análisis completo (todos los pacientes aleatorizados que fueron tratados con al menos 1 dosis del fármaco del estudio) y el grupo de tratamiento aleatorizado. Las variables de efectividad se analizaron usando medidas repetidas de modelo mixto (MMRM) con efectos fijos (tratamiento, factores de estratificación, sexo, visita, interacción de tratamiento y visita), covariables (altura, valor basal) y el paciente como factor de bloqueo para las mediciones repetidas. Se usó una matriz de covarianza no estructurada para el modelado de correlación dentro del paciente. El efecto global del tratamiento para cada dosis de reslizumab se comparó con placebo usando una prueba de 2 lados al nivel de significancia de 0,05. Se usó una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) para analizar la proporción de pacientes que lograron al menos una reducción de 0,5 puntos en ACQ.

Resultados

De los 1025 sujetos que fueron examinados, 315 cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron aleatorizados. De los 315 pacientes que fueron aleatorizados, 268 (85 %) completaron el estudio (81 %, 89 % y 85 % en los grupos de placebo, reslizumab 0,3 mg/kg y reslizumab 3,0 mg/kg, respectivamente). En general, la razón más común para la interrupción fueron los eventos adversos (n = 19 en general; n = 11 placebo; n = 1 reslizumab 0,3 mg/kg; n = 7 reslizumab 3,0 mg/kg), seguido del consentimiento retirado (n = 7 en general; n = 2 placebo; n = 1 reslizumab 0,3 mg/kg; n = 4 reslizumab 3,0 mg/kg), falta de efectividad (n = 6 en general; n = 2 placebo; n = 3 reslizumab 0,3 mg/kg; n = 1 reslizumab 3,0 mg/kg) y violación del protocolo (n = 6 en general; n = 2 placebo; n = 3 reslizumab 0,3 mg/kg; n = 1 reslizumab 3,0 mg/kg). El conjunto de análisis completo y la población de seguridad incluyeron 311 sujetos (placebo: n = 105; reslizumab 0,3 mg/kg: n = 103; reslizumab 3,0 mg/kg: n = 103). Los resultados se basan en el conjunto de análisis completo, a menos que se especifique de otro modo. Las características demográficas de valor inicial de los sujetos y las características de la enfermedad se resumen en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1

	PBO (105)	Resli 0,3 mg/kg (104)	Resli 3,0 mg/kg (106)	Total (315)
Edad	44,2	44,5	43	43,9
12-17 n (%)	5(5)	5(5)	5(5)	15(5)
F/M (%)	59/41	57/43	58/42	58/42
Raza (%)				
Blanca	81	77	85	81
Negra	7	6	5	6
restante	12	17	10	13
Etnias predominantes				
No hispano no latino	70	70	71	70
Hispano o latino	28	28	29	28
IMC (kg/m ²)	27,7	27,6	27,4	27,6

Tabla 2

	PBO (105)	Resli 0,3 mg/kg (104)	Resli 3,0 mg/kg (106)	Total (315)
Tiempo desde Dx (año)	20	20,7	20,4	20,4
¿Asma EXAC antes de los 12 meses? Sí (%)	56	55	55	55
ACQ	2,5	2,5	2,6	2,5
AQLQ	4,374	4,479	4,164	-
ASUI	0,674	0,675	0,657	-
Reversibilidad (%)	25,2	24,2	26,2	25,3
FEV ₁ (L)	2,22	2,16	2,17	-
FEV ₁ % predicho	71,1	68,8	70,4	70,1
Uso de rescate (pulverización/día)	2,3	1,9	2,3	-
EOS en sangre x 10 ⁹ /l (intervalo)	0,6 (0,1-3,7)	0,6 (0,1-3,7)	0,6	0,6(0-1,6)
% en un LABA*	82	80	78	-
*Agonista beta de acción prolongada: no programado específicamente				

Cambio desde el valor inicial en FEV₁

5 El análisis de la variable de efectividad primaria, el cambio general desde el valor inicial en FEV₁ durante 16 semanas de tratamiento (obtenido de la estimación MMRM) mostró una mejora significativa (aumento) en el FEV₁ para pacientes en ambos grupos de tratamiento con reslizumab en comparación con placebo (Tabla 3). El cambio general desde el inicio en el FEV₁ fue 0,126 l, 0,242 l y 0,286 l para los pacientes en el placebo, 0,3 mg/kg de reslizumab y 3,0 mg/kg de grupos de tratamiento con reslizumab, respectivamente. El efecto global del tratamiento fue mayor para los 10 pacientes en el grupo de tratamiento con reslizumab 3,0 mg/kg (0,160 l, p = 0,0018) que para los pacientes en el grupo de tratamiento con reslizumab 0,3 mg/kg (0,115 l, p = 0,0237).

15 El efecto del tratamiento para el cambio en el FEV₁ desde el inicio hasta las semanas 4, 8, 12, 16 y el criterio de valoración para los pacientes en los grupos de tratamiento con reslizumab de 0,3 mg/kg y 3,0 mg/kg se analizaron de forma secundaria (Figura 1 y Tabla 3). Un efecto del tratamiento en el FEV₁ se observó después de la primera dosis de 3,0 mg/kg de reslizumab en la primera evaluación programada de 4 semanas (0,153 l, p = 0,003) que se mantuvo en la evaluación de 16 semanas (0,165 l, p = 0,0118). Las mejoras para los pacientes en el grupo de tratamiento con 20 0,3 mg/kg de reslizumab fueron más variables, pero numéricamente mayores que para los pacientes en el grupo de tratamiento con placebo en cada visita clínica.

Los efectos importantes del placebo no son inesperados dado que a los pacientes se les permitió continuar con SoC Tx y probablemente se volvieron más compatibles durante el estudio. Las mejoras significativas en FEV₁ se observaron en sujetos tan pronto como 4 semanas después del tratamiento con reslizumab 3,0 mg/kg en comparación con placebo 25 (diferencia de tratamiento: 153 ml, P = 0,003 y se mantuvo durante la duración del estudio.

Tabla 3

Variable (unidad)	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
Valor inicial de FEV ₁ (litros)	Media	2,222	2,157	2,169
	SD	0,8125	0,8506	0,7815
	SE de media	0,0793	0,0838	0,0770

(continuación)

Variable (unidad)	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
	Mediana	2,120	2,060	2,140
	Mín, máx	0,600, 4,510	0,560, 4,500	0,570, 4,022
Cambio en FEV ₁ , (litros) Durante 16 semanas	n ^a)	103	101	102
	LS de media	0,126	0,242	0,286
	SE de LS de media	0,0549	0,0556	0,0548
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		0,115	0,160
	SE de diferencia		0,0508	0,0507
	95 % CI		(0,016, 0,215)	(0,060, 0,259)
	valor p		0,0237	0,0018
Cambio de la Semana 16 en FEV ₁ (litros)	n	84	92	91
	Media	0,052	0,188	0,243
	SD	0,3944	0,5568	0,4782
	SE de media	0,0430	0,0581	0,0501
	Mediana	0,000	0,105	0,170
	Mín, máx	-0,760, 1,430	-1,080, 2,670	-0,890, 1,970
	LS de media	0,137	0,266	0,302
	SE de LS de media	0,0622	0,0624	0,0616
	Diferencia de tratamiento (Activo - Placebo)		0,129	0,165
	SE de diferencia		0,0651	0,0651
	95 % CI		(0,001, 0,257)	(0,037, 0,293)
	valor p		0,0481	0,0118

^a)n denota el número de pacientes que contribuyeron al menos una vez al análisis.
 FEV₁= volumen espiratorio forzado en 1 segundo; SD =desviación estándar; SE = error estándar;
 mín = mínimo; máx = máximo; LS = mínimos cuadrados; CI = intervalo de confianza
 Nota: Criterio de valoración = Semana 16 o retiro anticipado.

Cambio desde la línea de base en FVC por visita

- 5 El cambio global desde el inicio en el FVC durante 16 semanas de tratamiento mostró una mejoría (aumento) en el grupo de tratamiento con reslizumab 3,0 mg/kg en comparación con placebo (0,130 l, p = 0,0174) (Tabla 4). El efecto global del tratamiento para el grupo de 0,3 mg/kg de reslizumab en comparación con placebo fue de 0,048 l (p = 0,3731). Se observó una mejoría en el FVC por visita para los pacientes en el grupo de tratamiento con reslizumab 3,0 mg/kg a las 8 semanas después de la segunda dosis de reslizumab (0,153 l, p = 0,0190) que se mantuvo durante el período de tratamiento de 16 semanas. Las mejoras para los pacientes en el grupo de tratamiento con reslizumab 0,3 mg/kg fueron numéricamente mayores que el placebo en cada visita clínica (Figura 2).

Tabla 4

Variable (unidad)	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
Valor inicial FVC	Media	3,288	3,289	3,199
	SD	1,0503	1,1232	1,0097
	SE de media	0,1025	0,1107	0,0995
	Mediana	3,200	3,230	3,020
	Mín, máx	0,880, 6,180	1,290, 6,010	0,660, 5,640
Cambio global en FVC	n ^a)	103	101	102
	LS de media	0,172	0,220	0,301
	SE de LS de media	0,0614	0,0623	0,0613
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		0,048	0,130
	SE de diferencia		0,0543	0,0543
	95 % CI		(-0,058, 0,155)	(0,023, 0,237)
	valor p		0,3731	0,0174
Cambio en la semana 16 en FVC	n	84	92	90
	LS de media	0,201	0,233	0,315

(continuación)

Variable (unidad)	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
	SE de LS de media	0,0678	0,0681	0,0672
	Diferencia de tratamiento (Activo - Placebo)		0,032	0,114
	SE de diferencia		0,0675	0,0676
	95 % CI		(-0,101, 0,165)	(-0,019, 0,247)
	valor p		0,6382	0,0930

^a)n denota el número de pacientes que contribuyeron al menos una vez al análisis.

SD =desviación estándar; SE = error estándar; mín = mínimo; máx = máximo; LS = mínimos cuadrados; CI = intervalo de confianza.

Cambio desde el valor basal en FEF_{25%-75%} por visita

- 5 El cambio medio general de LS desde el valor inicial en FEF_{25%-75%} durante 16 semanas de tratamiento mejoró numéricamente para los pacientes en el grupo de tratamiento con reslizumab 3,0 mg/kg en comparación con placebo (0,233 l/segundo, p = 0,0552). El efecto global del tratamiento para el grupo de tratamiento con 0,3 mg/kg de reslizumab fue pequeño (0,030 l/segundo, p = 0,8020) (Tabla 5). Las diferencias de tratamiento no fueron considerables para ninguno de los grupos de tratamiento con reslizumab en comparación con el placebo en ninguna de las visitas de 4 semanas posteriores a la semana 4 (Figura 3).
- 10

Tabla 5

Variable (l/s)	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
Valor inicial de FEF _{25%-75%}	Media	1,657	2,337	1,705
	SD	0,9201	8,9642	1,5396
	SE de media	0,0898	0,8833	0,1517
	Mediana	1,510	1,250	1,450
	Mín, máx	0,270, 4,370	0,210, 92,000	0,360, 14,600
Cambio global en FEF _{25%-75%}	n ^a)	103	101	102
	LS de media	-0,145	-0,114	0,089
	SE de LS de media	0,1342	0,1361	0,1342
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		0,030	0,233
	SE de diferencia		0,1215	0,1212
	95 % CI		(-0,209, 0,270)	(-0,005, 0,472)
	valor p		0,8020	0,0552
Cambio en la semana 16 en FEF _{25%-75%}	n	84	92	90
	LS de media	-0,147	-0,095	0,069
	SE de LS de media	0,1372	0,1384	0,1366
	Diferencia de tratamiento (Activo - Placebo)		0,052	0,216
	SE de diferencia		0,1276	0,1276
	95 % CI		(-0,199, 0,303)	(-0,035, 0,468)
	valor p		0,6818	0,0908

^a)n denota el número de pacientes que contribuyeron al menos una vez al análisis.

FEF_{25%-75%} = flujo espiratorio forzado del 25 % al 75 % de la capacidad vital forzada; SD =desviación estándar; SE = error estándar; mín = mínimo; máx = máximo; LS = mínimos cuadrados; CI = intervalo de confianza

Cambio general desde el valor inicial en la subpoblación FEV₁ (FEV₁ % predicho ≤85 %)

- 15 No se obligó un criterio de inclusión de valor inicial FEV₁ específico para este estudio. Por tanto, un análisis secundario obtenido de la estimación MMRM, se realizó para la variable de eficacia primaria para pacientes incluidos en el FEV₁ FAS con % de FEV₁ predicho de ≤85 % al inicio del estudio para obtener información sobre la efectividad en pacientes con una función pulmonar más deteriorada (es decir, subpoblación FEV₁). El cambio general desde el valor inicial en el FEV₁ por análisis de subpoblación fue de 0,199 l, 0,285 l y 0,364 l para los pacientes en el placebo, 0,3 mg/kg de reslizumab y 3,0 mg/kg de grupos de tratamiento con reslizumab, respectivamente. Los resultados mostraron una
- 20

mejora numérica en el FEV₁ para ambos grupos de tratamiento con reslizumab en comparación con placebo (Tabla 6); sin embargo, solo se observó una mejoría significativa para el grupo de tratamiento con reslizumab 3,0 mg/kg (diferencia de tratamiento 0,165 l, p = 0,0066) (Figura 4). Cabe destacar que, este análisis se realizó en una población más pequeña para la cual el estudio no tenía poder.

5

Tabla 6

Variable (unidad)	Estadística	Placebo (N = 81)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 86)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 82)
Cambio global en FEV ₁ (litros)	n ^a)	79	84	81
	LS de media	0,199	0,285	0,364
	SE de LS de media	0,0692	0,0661	0,0666
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		0,087	0,165
	SE de diferencia		0,0597	0,0603
	95 % CI		(-0,031, 0,204)	(0,046, 0,284)
	valor p		0,1479	0,0066

Cambio desde el valor inicial en el cuestionario de control del asma

10 El cambio medio general del análisis desde el inicio en la puntuación ACQ durante 16 semanas de tratamiento mostró una mejoría (disminución) para los pacientes en los grupos de tratamiento con reslizumab 0,3 mg/kg y 3,0 mg/kg en comparación con placebo (-0,238 unidades, p = 0,0329 y -0,359 unidades, p = 0,0014, respectivamente) (Tabla 7). También se analizó el efecto del tratamiento para el cambio en ACQ desde el inicio hasta las semanas 4, 8, 12 y 16 para los grupos de tratamiento con reslizumab de 0,3 mg/kg y 3,0 mg/kg (Figura 5). Se observó una mejoría en ACQ
15 después de la primera dosis de reslizumab 3,0 mg/kg en la primera evaluación programada de 4 semanas (p = 0,0153) que se mantuvo durante todo el período de tratamiento de 16 semanas. Las mejoras para los pacientes en el grupo de tratamiento con reslizumab 0,3 mg/kg fueron más variables, pero numéricamente mayor que el placebo en cada visita a la clínica. Se observó una mejoría en las puntuaciones de ACQ a las 16 semanas para el nivel de dosis de 3 mg/kg pero no para el nivel de dosis de 0,3 mg/kg (p = 0,0129 y p = 0,1327, respectivamente).

20 En un análisis de los sujetos restantes en la prueba en cada visita, la proporción de sujetos que alcanzaron la mínima diferencia clínicamente importante en la puntuación ACQ (0,5 unidades) fue significativamente mayor con cualquiera de las dosis de reslizumab (51-59 %) en comparación con placebo (37 %) en la semana 4 (Figura 6). Las diferencias numéricas observadas frente a placebo en visitas posteriores no fueron significativas, señalando que los resultados
25 de placebo mejoraron con el tiempo ya que un número desproporcionado de sujetos con placebo se retiró del estudio.

Tabla 7

Variable (unidad)	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
Valor inicial de puntuación ACQ	Media	2,471	2,499	2,591
	SD	0,8301	0,8903	0,8861
	SE de media	0,0810	0,0877	0,0873
	Mediana	2,286	2,429	2,429
	Mín, máx	0,857, 5,286	0,429, 5,000	0,429, 5,286
Cambio global	n ^a)	103	101	101
	LS de media	-0,494	-0,732	-0,853
	SE de LS de media	0,1231	0,1250	0,1233
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		-0,238	-0,359
	SE de diferencia		0,1108	0,1110
	95 % CI		(-0,456, -0,019)	(-0,577, -0,140)
	valor p		0,0329	0,0014
Cambio en la semana 16 en la puntuación ACQ	n ^a)	84	92	91
	LS de media	-0,584	-0,795	-0,935
	SE de LS de media	0,1377	0,1381	0,1366
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		-0,211	-0,351
	SE de diferencia		0,1399	0,1402

(continuación)

Variable (unidad)	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
	95 % CI		(-0,487, 0,064)	(-0,627, -0,075)
	valor p		0,1327	0,0129

^an denota el número de pacientes que contribuyeron al menos una vez al análisis.
SD =desviación estándar; SE = error estándar; mín = mínimo; máx = máximo; LS = mínimos cuadrados; CI = intervalo de confianza

Cambio desde el valor inicial a la semana 16 en el cuestionario de calidad de vida del asma

- 5 El AQLQ evalúa el efecto de reslizumab en las métricas de calidad de vida, incluyendo actividad global, síntomas de asma, función emocional y respuesta a estímulos ambientales. La puntuación AQLQ solo se evaluó una vez durante el estudio en la semana 16 o en la retirada temprana si cumplía con los criterios de valoración para las evaluaciones de efectividad: es decir, última evaluación posterior al valor inicial si está dentro de las 3 a 5 semanas de la última dosis del fármaco de estudio. Se observó una diferencia de tratamiento en la puntuación total de AQLQ en comparación con el placebo para el grupo de tratamiento con reslizumab de 3,0 mg/kg (0,359 unidades, $p = 0,0241$); (Figura 7 y
- 10 Tabla 8). Las puntuaciones de AQLQ para los subdominios de síntomas de asma y las puntuaciones de función emocional también mejoraron (aumentaron) para los grupos de tratamiento con reslizumab 0,3 mg/kg y 3,0 mg/kg en comparación con placebo. La proporción de pacientes que logran al menos 0,5 de mejoría desde el inicio hasta la semana 16 en AQLQ (Figura 7B).

15

Tabla 8

Variable (unidad)	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
Puntuación de valor inicial de AQLQ de referencia	n	105	102	103
	Media	4,374	4,479	4,164
	SD	1,2047	1,2266	1,2233
	SE de media	0,1176	0,1215	0,1205
	Mediana	4,531	4,578	4,250
	Mín, máx	1,375, 6,563	1,438, 6,875	1,156, 6,531
Cambio de la semana 16 en la puntuación total de AQLQ	n ^a)	101	96	99
	LS de media	0,779	1,057	1,138
	SE de LS de media	0,1817	0,1881	0,1829
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		0,278	0,359
	SE de diferencia		0,1591	0,1582
	95 % CI		(-0,036, 0,591)	(0,047, 0,670)
	valor p		0,0822	0,0241

^an denota el número de pacientes que contribuyeron al menos una vez al análisis.
SD =desviación estándar; SE = error estándar; mín = mínimo; máx = máximo; LS = mínimos cuadrados; CI = intervalo de confianza.

Cambio desde el valor inicial en el índice de utilidad de síntomas de asma por visita

- 20 El cambio medio general de LS desde el valor inicial en ASUI (las puntuaciones varían de 0 [peores síntomas posibles] a 1 [sin síntomas]) durante las 16 semanas de tratamiento mejoró (aumentó) en comparación con placebo para 0,3 mg/kg (0,051 unidades, $p = 0,0094$) y 3,0 mg/kg (0,047 unidades, $p = 0,0160$) grupos de tratamiento con reslizumab (Tabla 9) (Figura 8). Esto indica que los pacientes en los grupos de tratamiento con reslizumab tenían síntomas relacionados con el asma menos frecuentes y menos graves que los pacientes tratados con placebo, aunque
- 25 la diferencia general no alcanzó la mínima diferencia importante (MID) de la ASUI, que recientemente se determinó que era 0,09 (Bime et al 2012).

- Se observó una mejoría en los síntomas relacionados con el asma en la primera evaluación programada de 4 semanas ($p \leq 0,05$) después de la primera dosis de reslizumab 0,3 mg/kg y 3,0 mg/kg que generalmente se mantuvo durante el
- 30 período de tratamiento de 16 semanas (Figura 8).

Tabla 9

Variable (unidad)	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
Valor inicial de puntuación ASUI	Media	0,674	0,675	0,657
	SD	0,1897	0,2061	0,1913
	SE de media	0,0185	0,0203	0,0188
	Mediana	0,692	0,694	0,686
	Mín, máx	0,088, 1,000	0,128, 1,000	0,101, 0,982
Cambio global en la puntuación ASUI	n ^a)	103	101	101
	LS de media	0,082	0,132	0,129
	SE de LS de media	0,0218	0,0221	0,0218
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		0,051	0,047
	SE de diferencia		0,0193	0,0193
	95 % CI		(0,012, 0,089)	(0,009, 0,085)
	valor p		0,0094	0,0160
Cambio en la semana 16 en la puntuación ASUI	n ^a)	84	93	91
	LS de media	0,94	0,134	0,134
	SE de LS de media	0,0250	0,0250	0,0247
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		0,040	0,040
	SE de diferencia		0,0257	0,0258
	95 % CI		(-0,010, 0,091)	(-0,011, 0,091)
	valor p		0,1177	0,1215

^a)n denota el número de pacientes que contribuyeron al menos una vez al análisis.
SD = desviación estándar; SE = error estándar; mín = mínimo; máx = máximo; LS = mínimos cuadrados; CI = intervalo de confianza.

Cambio desde el valor inicial en el uso del agonista beta de corta acción (SABA) por visita

- 5 Durante cada visita programada, se les pidió a los pacientes que recordaran el número total de inhalaciones de SABA que usaron durante los 3 días previos a cada visita clínica programada. Hubo una reducción general en el uso diario de SABA (número de inhalaciones por día) para los grupos de tratamiento con reslizumab de 0,3 mg/kg y 3,0 mg/kg en comparación con el grupo de tratamiento con placebo durante 16 semanas de tratamiento (1,0 inhalación/día, p = 0,0119 y 0,9 bocanadas/día, p = 0,0151, respectivamente) (Tabla 10, Figura 9). En comparación con los pacientes tratados con placebo, se observó una disminución en el requerimiento de SABA de rescate para los pacientes tratados con reslizumab en la primera evaluación en la semana 4 y se mantuvo hasta la semana 16.

Tabla 10

Variable (unidad)	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
Uso promedio diario de valor inicial de SABA	n	104	103	103
	Media	2,3	1,9	2,3
	SD	2,20	2,45	2,58
	SE de media	0,22	0,24	0,25
	Mediana	2,0	1,3	1,7
	Mín, máx	0,0, 12,0	0,0, 15,0	0,0, 13,7
Cambio global en el uso promedio diario de SABA (n.º inhalaciones/día)	n ^a)	102	101	102
	LS de media	-0,3	-1,0	-0,9
	SE de LS de media	0,28	0,28	0,27
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		-0,648	-0,624
	SE de diferencia		0,2559	0,2551
	95 % CI		(-1,152, -0,144)	(-1,126, -0,121)
	valor p		0,0119	0,0151

(continuación)

Variable (unidad)	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
Cambio de la semana 16 en el uso promedio diario de SABA (n.º inhalaciones/día)	n ^a)	83	93	91
	LS de media	-0,3	-0,9	-1,0
	SE de LS de media	0,31	0,31	0,30
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		-0,648	-0,708
	SE de diferencia		0,3200	0,3201
	95 % CI		(-1,278, -0,017)	(-1,339, -0,077)
	valor p		0,0442	0,0280
^a n denota el número de pacientes que contribuyeron al menos una vez al análisis. SD =desviación estándar; SE = error estándar; mín = mínimo; máx = máximo; LS = mínimos cuadrados; CI = intervalo de confianza.				

Cambio desde el valor inicial en el recuento de eosinófilos en sangre

- 5 Cambio global desde el valor inicial en el recuento de eosinófilos en sangre ($10^9/l$) durante las 16 semanas de tratamiento mostró diferencias de tratamiento (reducciones en el recuento de eosinófilos en sangre) para los grupos de tratamiento con reslizumab de 0,3 mg/kg ($p = 0,0000$) y 3,0 mg/kg ($p = 0,0000$) en comparación con placebo, que fueron los mayores para el grupo de 3,0 mg/kg (Tabla 11, Figura 10).

10

Tabla 11

Variable (unidad)	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
Valor inicial del recuento de eosinófilos ($10^9/l$)	Media	0,601	0,644	0,595
	SD	0,4331	0,4926	0,3931
	SE de media	0,0423	0,0485	0,0387
	Mediana	0,504	0,500	0,500
	Mín, máx	0,100, 3,700	0,100, 3,700	0,100, 2,300
Cambio global en el recuento de eosinófilos ($10^9/l$)	n ^a)	103	101	102
	LS de media	-0,035	-0,358	-0,529
	SE de LS de media	0,0271	0,0277	0,0270
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		-0,323	-0,494
	SE de diferencia		0,0243	0,0242
	95 % CI		(-0,370, -0,275)	(-0,542, -0,447)
	valor p		0,0000	0,0000
Cambio de la semana 16 en el recuento de eosinófilos ($10^9/l$)	n ^a)	81	90	87
	LS de media	-0,078	-0,398	-0,538
	SE de LS de media	0,0310	0,0313	0,0308
	Diferencia de tratamiento (activo - placebo)		-0,320	-0,460
	SE de diferencia		0,0320	0,0322
	95 % CI		(-0,383, -0,257)	(-0,523, -0,396)
	valor p		0,0000	0,0000
^a n denota el número de pacientes que contribuyeron al menos una vez al análisis. SD =desviación estándar; SE = error estándar; mín = mínimo; máx = máximo; LS = mínimos cuadrados; CI = intervalo de confianza.				

- 15 También se observaron diferencias de tratamiento para los grupos de tratamiento con reslizumab de 0,3 mg/kg y 3,0 mg/kg en comparación con placebo en cada visita independiente (semanas 4, 8, 12 y 16) ($p = 0,0000$, todas las comparaciones). Como la gran mayoría de los pacientes tratados eligieron continuar con la extensión de marcador abierto del Estudio C38072/3085 después de completar el tratamiento en la semana 16 (86 %), o no pudieron proporcionar seguimiento por otros motivos, los datos de eosinófilos en sangre para la visita de seguimiento de 90 días (6, 9 y 8 pacientes en los grupos de tratamiento de placebo, 0,3 mg/kg y 3 mg/kg grupos, respectivamente), fueron

muy limitados. Los cambios medios en los recuentos de eosinófilos en sangre desde el valor inicial hasta la visita de seguimiento fueron de $-0,197 \times 10^9/l$, $0,119 \times 10^9/l$ y $0,133 \times 10^9/l$ para pacientes en el placebo, el grupo reslizumab 0,3 mg/kg y el grupo reslizumab 3,0 mg/kg, respectivamente. Estos datos limitados indican que los eosinófilos en sangre en ambos grupos de reslizumab volvieron al valor inicial en la visita de seguimiento (es decir, aproximadamente 4 meses después de la última dosis de reslizumab).

Biomarcadores

La proteína catiónica de eosinófilos (ECP), la neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y la peroxidasa de eosinófilos (EP) presentes en suero y plasma se caracterizaron como biomarcadores potenciales. ECP y EDN, indicadores de inflamación eosinofílica, pueden ayudar a los médicos en el diagnóstico, el tratamiento y la monitorización de sus pacientes con asma (Kim 2013). Las concentraciones séricas de ECP y EDN se presentan en la Tabla 12. Los análisis de EP no se realizaron debido a la falta de disponibilidad de un método confiable, robusto.

Se incluyeron todos los datos disponibles de ECP y EDN para la evaluación y no se estimaron los resultados faltantes o inválidos para los análisis de biomarcadores. Los análisis de biomarcadores incluyeron solo pacientes en el FAS a quienes se les extrajeron muestras de sangre para la determinación de biomarcadores.

Doce mediciones de biomarcadores obtenidas de 5 pacientes (422102, placebo; 004112 y 181102, 0,3 mg/kg de reslizumab; 019136 y 504113, 3,0 mg/kg de reslizumab) se excluyeron debido a una fecha que faltaba de una visita programada posterior a la detección.

Los niveles séricos de ECP y EDN fueron similares en los pacientes en los 3 grupos de estudio en el valor inicial. Desde el valor inicial hasta la semana 16, ambos niveles de biomarcadores se mantuvieron casi iguales en pacientes en el grupo de placebo, disminuyeron ligeramente en los pacientes tratados con 0,3 mg/kg de reslizumab y disminuyó más en los pacientes tratados con 3,0 mg/kg de reslizumab (Tabla 12). El porcentaje disminuye en los niveles de ECP en suero desde el valor inicial hasta la semana 16 fue del 8,5 %, el 52,0 % y 74,1 % en el placebo, 0,3 mg/kg de reslizumab y 3,0 mg/kg de grupos con reslizumab, respectivamente. El porcentaje disminuye en los niveles de EDN en suero desde el valor inicial hasta la semana 16 fue del 6,3 %, el 51,4 % y 73,9 % en el placebo, 0,3 mg/kg de reslizumab y 3,0 mg/kg de grupos con reslizumab, respectivamente. Los cambios medios desde el valor inicial en los niveles séricos de ECP y EDN se representan gráficamente en la Figura 11A y la Figura 11B, respectivamente.

Tabla 12

Ensayo	Punto temporal	Estadística	Placebo (N = 105)	Reslizumab 0,3 mg/kg (N = 103)	Reslizumab 3,0 mg/kg (N = 103)
ECP en suero (ng/ml)	Valor inicial	n ^{a)}	103	100	100
		Media	88,2	92,7	94,6
		SD	98,09	93,27	114,87
		SE de media	9,67	9,33	11,49
		Mediana	58,7	64,4	61,6
		Mín, máx	4,0, 675,1	4,0, 728,3	4,1, 694,3
	Semana 16	n	93	94	94
		Media	80,7	44,5	24,5
		SD	68,42	50,28	18,70
		SE de media	7,09	5,19	1,93
EDN en suero (ng/ml)	Valor inicial	n ^{a)}	103	100	100
		Media	89,3	93,9	97,9
		SD	59,71	60,17	82,82
		SE de media	5,88	6,02	8,28
		Mediana	73,2	81,9	74,6
		Mín, máx	22,2, 455,4	26,7, 434,9	22,8, 593,5
	Semana 16	n	93	94	94
		Media	83,7	45,6	25,6
		SD	48,31	32,32	12,87
		SE de media	5,01	3,33	1,33
	Mediana	72,3	36,2	21,9	
	Mín, máx	22,2, 288,5	11,4, 205,7	7,5, 78,4	

^{a)}n denota el número de pacientes que contribuyeron al menos una vez al análisis.
SD =desviación estándar; SE = error estándar; mín = mínimo; máx = máximo.

5 Los eventos adversos más comunes fueron asma, dolor de cabeza, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis (Tabla 13). Los eventos adversos graves incluyeron: infarto agudo de miocardio (n = 1; placebo); neumonía (n = 1; reslizumab 3,0 mg/kg) producida 11 días después de la primera dosis de reslizumab, paciente interrumpido (durante el seguimiento de 90 días en el mismo paciente: accidente de tráfico; fractura de costilla; exacerbación del asma); sinusitis (n = 1; reslizumab 3,0 mg/kg); y asma (n = 2; reslizumab 3,0 mg/kg). No se produjeron muertes durante el estudio.

Tabla 13

n evento adverso (%)	Placebo n = 105	Reslizumab 0,3 mg/kg n = 103	Reslizumab 3,0 mg/kg n = 103
≥ 1 AE, ANY	66 (63)	59 (57)	61 (59)
≥ 1 tratamiento relacionado con AE	8(8)	6(6)	12 (12)
≥ 1 AE graves	1 (<1)	0	4(4)
≥ 1 interrupción AE	10 (10)	1 (<1)	6(6)
Eventos adversos en > 2 % de los sujetos en cualquier grupo de reslizumab (término preferido)			
Asma	20 (19)	6(6)	16 (16)
Dolor de cabeza	6(6)	8(8)	11 (11)
Nasofaringitis	4(4)	6(6)	6(6)
Infecciones del tracto respiratorio superior	3(3)	3(3)	5(5)
Sinusitis	3(3)	3(3)	4(4)
Bronquitis	5(5)	5(5)	2(2)
Rinitis alérgica	4(4)	4(4)	1 (<1)
Faringitis	3(3)	3(3)	1 (<1)
Disnea	1 (<1)	1 (<1)	4(4)
Sinusitis aguda	2(2)	3(3)	1 (<1)
Náuseas	0	3(3)	2(2)
Vómitos	0	3(3)	0
Tejido musculoesquelético y conectivo ¹	4(4)	3(3)	7(7)
Trastornos del sistema nervioso ²	11 (10)	10 (10)	16 (16)
¹ 3 mg/grupo acumularon casos adicionales (<1 % cada uno) de artralgia, rigidez de las articulaciones, Dolor musculoesquelético en el pecho, Mialgia y tendinitis.			
² Principalmente explicado por dolores de cabeza adicionales: PBO, 0,3 y 3 mg/kg a 6, 8 % y 11 % respectivamente.			

10 La frecuencia de AE globales se equilibró esencialmente en todos los SOC, excepto. AE relacionada con el tratamiento (según lo evaluado por el investigador): el ligero exceso de AE relacionado con el tratamiento observado en el grupo de 3 mg/kg de reslizumab (12 %) frente a placebo (8 %) generalmente se relacionó con la acumulación de eventos adversos únicos (incidencia <1 %) en múltiples SOC sin patrón aparente. Las AE graves para reslizumab se produjeron todas en la dosis de 3 mg/kg; ninguna relacionada. Mismo paciente: 1 cada uno - neumonía; accidente de carretera/fractura de costilla; exacerbación del asma - no relacionada; 1 sinusitis - no relacionada; 2 exacerbación del asma: no relacionada. La interrupción de AE para reslizumab incluyó asma (4), mialgia (1) y neumonía (1). Conclusión: No hay preocupaciones específicas de seguridad. Los resultados de seguridad de la línea superior para 3081 son consistentes con el perfil de seguridad conocido para reslizumab

20 *Conclusión*

25 En sujetos con eosinófilos en sangre elevados, 4 dosis mensuales de reslizumab fueron bien toleradas y se asociaron a mejoras en la función pulmonar y el control del asma informado por el paciente además de las terapias de normativas de atención. La efectividad primaria se alcanzó tanto para 0,3 mg/kg como para 3 mg/kg. Sin embargo, las mejoras fueron generalmente mayores para la dosis de 3 mg/kg y cumplió la significancia estadística, para todas las métricas clínicamente importantes. El inicio de acción de reslizumab se produjo en un mes a través de tanto la función pulmonar como las medidas centradas en el paciente. La dosis de 3 mg/kg produjo un mayor efecto sobre la disminución de eosinófilos en sangre que la dosis de 0,3 mg/kg.

30 Ejemplo 2: Estudios 2 y 3 - tratamiento con placebo o reslizumab 3,0 mg/kg una vez cada 4 semanas para un total de 13 dosis (52 semanas)

35 *Fármacos de estudio*

40 Los fármacos del estudio se proporcionaron como soluciones estériles para perfusión. El reslizumab se presentó como 100 miligramos (10 mililitros) por vial, formulado a 10 miligramos por mililitro en acetato sódico 20 milimolar, sacarosa al 7 % de sacarosa y tampón pH 5,5. El placebo se presentó como 10 mililitros por vial, formulado en acetato sódico 20 milimolar, sacarosa al 7 % de sacarosa y tampón pH 5,5. Ambos fármacos del estudio se añadieron y se mezclaron con solución salina estéril para infusión y luego se administraron a través de una línea de infusión intravenosa equipada

con un filtro de unión bajo en proteínas, estéril, de infusión no pirogénica, de un solo uso (0,20 a 1 micrómetro de diámetro). Antes de usarse, el reslizumab y el placebo se almacenaron en un refrigerador a una temperatura controlada (2 ° a 8 °Celsius).

5 Criterios de inclusión y exclusión y pacientes

Se llevaron a cabo dos pruebas de grupos paralelos, aleatorizados duplicados, de doble ciego, controlados con placebo (estudios 2 y 3).

10 Los pacientes incluidos en cualquiera de los estudios tuvieron que cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes masculinos o femeninos de 12 a 75 años con diagnóstico previo de asma;
- Al menos una exacerbación del asma que requiere uso de corticosteroides por vía oral, intramuscular o intravenosa durante ≥ 3 días en los últimos 12 meses antes de la detección;
- 15 • Nivel actual de eosinófilos en sangre de ≥ 400 por microlitro (en la detección);
- Reversibilidad de la vía aérea de $\geq 12\%$ a la administración de beta-agonista (la reversibilidad de la vía aérea se demostró reteniendo la terapia de beta-agonista de acción prolongada (LABA) durante ≥ 12 horas y la terapia de beta-agonista de acción corta (SABA) durante ≥ 6 horas antes de medir el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) y repitiendo después la medición de FEV₁ después de recibir la terapia SABA (hasta cuatro inhalaciones). Si el FEV₁ de un paciente mejoró en $\geq 12\%$ entre las dos pruebas, se consideró que el paciente tenía reversibilidad de la vía aérea. Se permitió una nueva prueba durante el período de selección);
- 20 • Puntuación del Cuestionario de control del asma (ACQ) de $\geq 1,5$ en la detección y en el valor inicial (antes de la primera dosis del fármaco del estudio);
- Uso de fluticasona inhalada a una dosis de ≥ 440 microgramos, o equivalente, se permitió el uso diario crónico de corticosteroides orales (≤ 10 miligramos por día de prednisona o equivalente). Si un paciente recibía una dosis estable (por ejemplo, ≥ 2 semanas de tratamiento con corticosteroides orales) al momento de la inscripción, el paciente tuvo que permanecer con esta dosis durante todo el estudio. El régimen de terapia de asma de valor inicial del paciente (incluyendo, pero no limitado a, corticosteroides inhalados, corticosteroides orales [hasta una dosis máxima de 10 miligramos de prednisona al día o equivalente], antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, o cromolina sódica) tuvieron que ser estables durante 30 días antes de la detección y el valor inicial y tuvieron que continuar sin cambios de dosis durante todo el estudio);
- 25 • Todas las pacientes tenían que estar quirúrgicamente estériles, 2 años después de la menopausia o tener una prueba de embarazo de gonadotropina coriónica beta-humana (β -HCG) negativa en el cribado (suero) y en el valor basal (orina);
- 30 • Las pacientes en edad fértil (no quirúrgicamente estériles o 2 años después de la menopausia) tuvieron que usar un método anticonceptivo médicamente aceptado y aceptar el uso continuado de este método durante el estudio y durante 30 días después de completar la prueba (los métodos aceptables de la anticoncepción incluyeron el método de barrera con espermicida, abstinencia, un dispositivo intrauterino (DIU) y anticonceptivos esteroideos (orales, transdérmicos, implantados o inyectados). La esterilidad de la pareja por sí sola no era aceptable para la inclusión);
- 35 • Provisión de consentimiento informado por escrito (los pacientes de 12 a 17 años tuvieron que dar su consentimiento);
- Salud razonable (excepto para el diagnóstico de asma), según lo juzgue el investigador, y según lo determine un historial médico, examen médico, evaluación de electrocardiograma (en la detección) y química del suero,
- 40 • hematología y análisis de orina;
- 45 • Estar dispuesto y ser capaz de comprender y cumplir con las restricciones, los requisitos y los procedimientos del estudio, según lo especificado por el centro de estudio, y permanecer en el centro de estudio durante la duración requerida durante el período de estudio, y estar dispuesto a regresar al centro para la evaluación de seguimiento como se especifica en el protocolo; y
- 50 • Se consideró que los pacientes que experimentaron una exacerbación del asma durante el período de detección no tuvieron éxito en la detección y no se asignaron al azar al tratamiento del estudio (los pacientes solo se pudieron volver a evaluar una vez).

55 Los pacientes que cumplieron cualquiera de los siguientes criterios fueron excluidos de los estudios: Cualquier comorbilidad clínicamente significativa que pueda interferir con el cronograma o procedimientos del estudio, o comprometer la seguridad; Síndrome hipereosinofílico conocido; Otro trastorno pulmonar subyacente confuso (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar o cáncer de pulmón) (Se excluyeron los pacientes con afecciones pulmonares con síntomas de asma y eosinofilia en sangre (por ejemplo, Síndrome de Churg-Strauss o aspergilosis broncopulmonar alérgica)); Fumador actual (es decir, había fumado en los últimos 6 meses antes de la detección); Uso actual de inmunosupresores sistémicos, inmunomoduladores u otros agentes biológicos (incluyendo, pero no limitados a, anticuerpos monoclonales anti-inmunoglobulina E, metotrexato, ciclosporina, interferón-a o anticuerpos monoclonales anti-factor de necrosis tumoral [anti-TNF] dentro de los 6 meses previos a la detección); Uso previo de un anticuerpo monoclonal anti interleucina-5 humana (por ejemplo, reslizumab, mepolizumab o benralizumab); cualquier factor médico agravante inadecuadamente controlado (por ejemplo, rinitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico o diabetes no controlada); Participación en cualquier estudio de investigación de fármacos o dispositivos dentro de los 30 días anteriores al examen o cualquier estudio de biología de investigación dentro de los

6 meses anteriores al examen; Pacientes embarazadas, lactantes o, si tienen potencial de maternidad, que no usen un método anticonceptivo eficaz aceptado médicamente (por ejemplo, método de barrera con espermicida, abstinencia, DIU o anticonceptivo esteroideo [oral, transdérmico, implantado o inyectado]); Infección o enfermedad concurrente que impidiera la evaluación del asma activa; Historial de inmunodeficiencia concurrente (virus de inmunodeficiencia humana [VIH], síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA] o inmunodeficiencia congénita); Sospecha actual de abuso de drogas y alcohol, como se especifica en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición, Revisión de texto (DSM-IV-TR); Infección parasitaria activa en los 6 meses previos a la detección; Recibo de cualquier vacuna viva atenuada dentro del período de 12 semanas antes del examen; Historial de reacciones alérgicas o hipersensibilidad a cualquier componente del fármaco del estudio; Una infección en las 4 semanas previas a la detección o durante el período de detección que requiera ingreso hospitalario durante \geq 24 horas o tratamiento con antibióticos intravenosos u orales; Antecedentes de exposición a parásitos transmitidos por el agua en las 6 semanas previas a la detección o durante el período de detección o antecedentes de enfermedad diarreica de etiología indeterminada en los 3 meses previos a la detección o durante el período de detección; y Requisito de tratamiento para una exacerbación del asma en las 4 semanas de la detección o durante el período de detección.

Tratamiento

Los pacientes fueron estratificados por el uso regular de mantenimiento de corticosteroides orales en el momento de la inscripción ('sí' frente a 'no') y por región ('Estados Unidos' frente a 'Otro') y se aleatorizaron 1:1 para recibir una infusión intravenosa de reslizumab 3 mg/kg o placebo equivalente, cada 4 semanas (13 dosis; última dosis en la semana 48). La aleatorización se realizó usando tecnología de respuesta interactiva con aleatorización central computarizada. Los fármacos de estudio (analizados anteriormente) se proporcionaron por el patrocinador. Se requirió que los pacientes continuaran su tratamiento contra el asma habitual, incluyendo pero no limitado a, beta agonistas de acción prolongada (LABA), corticosteroides inhalados (ICS), OCS (\leq 10 mg por día de prednisona o equivalente), modificadores de leucotrienos y cromolina sódica, a dosis constantes. Se requirió que los tratamientos fueran estables durante 30 días antes de la selección.

Criterios de valoración y evaluaciones

La efectividad, la seguridad y la inmunogenicidad del tratamiento con reslizumab se evaluaron para pacientes adolescentes y adultos con asma eosinofílica cuyos síntomas no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados. La eficacia primaria se determinó por la frecuencia anual de exacerbaciones clínicas del asma (CAE), con eventos adjudicados por un comité de revisión independiente. Las CAE se definieron como un empeoramiento del asma que resulta en el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes que aún no reciben tratamiento, o un aumento de dos veces en la dosis de ICS o corticosteroides sistémicos durante \geq 3 días, y/o la necesidad de una emergencia relacionada con el tratamiento del asma (visita a la sala de emergencias, hospitalización o visita al consultorio del médico no programada para nebulizador u otro tratamiento urgente). La definición por protocolo de las exacerbaciones fue que se requería que se asociaran con \geq 1 de los siguientes: disminución del FEV₁ \geq 20 % del valor inicial; reducción en la tasa de flujo espiratorio máximo en \geq 30 % desde el inicio en 2 días consecutivos; o empeoramiento de los signos o síntomas según la evaluación del médico. Los pacientes que experimentan una exacerbación podrían continuar en el estudio después de recibir la terapia médica adecuada, a menos que el investigador principal decida lo contrario.

Las determinaciones de efectividad secundarias incluyeron la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁), Puntuación total del Cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ), Puntuación del Cuestionario de control del asma (ACQ-7), Puntuación del índice de utilidad de síntomas de asma (ASUI), tiempo para el primer CAE, uso de rescate del agonista beta de acción corta (SABA), recuento de eosinófilos en sangre, capacidad vital forzada (FVC) y tasa de flujo espiratorio forzado (FEF_{25%-75%}). El uso de SABA se basó en el recuerdo del paciente del tratamiento usado en los 3 días previos a cada visita. Los recuentos de eosinófilos en sangre se midieron usando un recuento sanguíneo completo convencional con análisis de sangre diferencial: los resultados del diferencial se redactaron después del inicio del tratamiento para garantizar que se mantuviera la integridad del doble cegamiento. Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron seguridad (basada en la evaluación de eventos adversos, pruebas de laboratorio, constantes vitales, electrocardiografía, exámenes físicos y uso concomitante de medicamentos) e inmunogenicidad.

Espirometría prebroncodilatadora, puntuaciones ASUI y ACQ, uso de SABA, recuento de eosinófilos en sangre y los parámetros de seguridad se evaluaron cada 4 semanas. La puntuación AQLQ se evaluó al inicio del estudio y en las semanas 16, 32 y 52/retiro temprano. Los anticuerpos anti-reslizumab se midieron en las semanas 16, 32 y 52/retiro temprano, y también en cualquier paciente que experimente un evento adverso grave, un evento adverso que conduce a la interrupción o exacerbación clínica del asma.

Análisis estadísticos

Los criterios de valoración de eficacia se evaluaron en la población por intención de tratar (todos los pacientes asignados al azar) y los criterios de valoración de seguridad se evaluaron en la población segura (todos los pacientes que recibieron \geq 1 dosis de medicación del estudio). La frecuencia de exacerbación (criterio de valoración primario) se

5 analizó usando un modelo de regresión binomial negativa, incluyendo el brazo de tratamiento y los factores de
 10 estratificación de aleatorización como factores modelo, y el logaritmo del tiempo de seguimiento excluyendo la
 15 duración sumada de las exacerbaciones en el período de tratamiento como una variable de compensación. Los índices
 de tasas frente a placebo y los intervalos de confianza (IC) del 95 % se estimaron a partir del modelo. Las pruebas de
 Chi-cuadrado basadas en la probabilidad (de dos lados, $\alpha = 0,05$) se usaron para evaluar las diferencias entre grupos.
 El análisis de las variables de efectividad secundarias se especificó previamente para el punto de tiempo de
 16 semanas para el análisis del FEV₁ y para el efecto general a las 16 semanas para la función pulmonar, resultados
 de asma informados por el paciente, uso de SABA, recuentos de eosinófilos en sangre, tiempo hasta la primera CAE
 y CAE que requiere el uso de corticosteroides sistémicos. El error tipo I solo se controló en estos puntos de tiempo
 10 secundarios predefinidos. Se usó un modelo de análisis de covarianza para comparar los cambios medios de mínimos
 cuadrados desde el valor inicial hasta el punto final del tratamiento para los resultados anteriores. Se usó una prueba
 estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel para analizar la proporción de pacientes que lograron una mejora $\geq 0,5$
 puntos desde el inicio en la puntuación total AQLQ y una reducción $\geq 0,5$ puntos en la puntuación ACQ. Estos cambios
 15 representan diferencias mínimas clínicamente importantes. Los datos agrupados se usaron para realizar análisis de
 subgrupos (Tabla 19) para análisis de CAE y FEV₁.

*Demografía de valor inicial y características de valor inicial del estado de la enfermedad en la población de pacientes
 aleatorizados*

20 En general, 489 pacientes fueron aleatorizados a reslizumab (n = 245) o placebo (n = 244) en el Estudio 2 y 464 fueron
 aleatorizados a reslizumab (n = 232) o placebo (n = 232) en el Estudio 3 (poblaciones con intención de tratar). Todos
 excepto un paciente en el grupo de placebo en el Estudio 2 recibieron el tratamiento del estudio asignado; este paciente
 fue excluido de los análisis de seguridad.

25 La demografía de valor inicial y características de valor inicial del estado de la enfermedad en la población de pacientes
 aleatorizados para los estudios 2 y 3 se resumen en la Tabla 14 a continuación.

30 En cada prueba, las características demográficas basales estaban bien equilibradas entre los brazos de reslizumab y
 placebo. Las características basales también estaban generalmente bien equilibradas entre los estudios, a excepción
 de las diferencias numéricas en la raza, el uso de corticosteroides orales y FEV₁. Los recuentos basales de eosinófilos
 fueron similares en ambos ensayos (660 y 649 células/ml para el Estudio 2 y 3, respectivamente). En el Estudio 2, el
 85 % de todos los pacientes aleatorizados (placebo 84 %, reslizumab 85 %) recibieron las 13 dosis de medicación del
 estudio; En el Estudio 3, el 83 % de los pacientes (placebo 83 %, reslizumab 82 %) recibieron todas las dosis
 35 planificadas. La mayoría de los pacientes en ambos ensayos recibían un LABA (86 % Estudio 2; 82 % Estudio 3).

Tabla 14

Parámetro	Estudio 2		Estudio 3	
	Placebo (n = 244)	Reslizumab (n = 245)	Placebo (n = 232)	Reslizumab (n = 232)
Edad media (intervalo) - año	49 (12-75)	48 (12-76)	48 (12-73)	48 (12-74)
Subgrupo - n.º (%)				
Hombre - n.º (%)	83 (34)	103 (42)	82 (35)	88 (38)
Raza - n.º (%)				
Blanca	182 (75)	173 (71)	169 (73)	168 (72)
Negra	20 (8)	14(6)	4(2)	6(3)
Asiática	33 (14)	50 (20)	21 (9)	16(7)
Otras	9(4)	8(3)	38 (16)	42 (18)
Índice de masa corporal - kilogramo por metro cuadrado	28,0 ± 6,2	27,7 ± 6,3	27,0 ± 5,1	27,0 ± 5,3
Tiempo desde el diagnóstico - año	18,8 ± 14,2	19,7 ± 15,2	18,7 ± 13,3	18,2 ± 14,4
Todo (media) el uso de ICS en la inscripción: microgramos †	847,7± 442,13	824,1± 380,28	756,9± 274,23	856,0± 588,40
Uso de corticosteroides orales ‡				
Uso en la inscripción - n.º (%)	46 (19)	46 (19)	27 (12)	27 (12)
Uso de LABA en la inscripción - n.º (%)	207 (85)	214 (87)	192 (83)	190 (82)
FEV ₁				
Prebroncodilatación - litros	1,93 ± 0,80	1,89 ± 0,73	2,00 ± 0,67	2,13 ± 0,78
Porcentaje de valor de prebroncodilatación predicho	65,0 ± 19,8	63,6 ± 18,6	68,0 ± 18,9	70,4 ± 21,0
Reversibilidad - %	26,3 ± 18,1	26,1 ± 15,5	28,7 ± 23,8	28,1 ± 16,1
FVC - litros	3,02 ± 1,13	2,96 ± 0,96	3,00 ± 0,91	3,19 ± 1,05
Puntuación total AQLQ§	4,16 ± 1,09	4,30 ± 1,12	4,22 ± 1,08	4,35 ± 1,02
Puntuación ACQ	2,76 ± 0,88	2,66 ± 0,85	2,61 ± 0,79	2,57 ± 0,89
Puntuación ASUI**	0,61 ± 0,20	0,63 ± 0,19	0,65 ± 0,19	0,66 ± 0,20
Uso de SABA en los últimos 3 días				

(continuación)

	Estudio 2		Estudio 3	
N.º (%)	188 (77)	170 (69)	181 (78)	182 (78)
Inhalaciones por día	2,7 ± 3,2	2,4 ± 2,8	2,7 ± 2,4	2,9 ± 2,8
Recuento medio de eosinófilos en sangre, SD - células por microlitro	624 ± 590	696 ± 768	688 ± 682	610 ± 412
CAE en los últimos 12 meses - n.º/paciente††	2,1 ± 2,3	1,9 ± 1,6	2,0 ± 1,8	1,9 ± 1,6
<p>*Los valores más-menos se dan como medias ± desviación estándar. †Propionato de fluticasona o equivalente en la visita de detección. ‡Equivalente a prednisona en la visita de detección. §Las puntuaciones del total y de dominio del cuestionario de calidad de vida del asma varían de 1 a 7, con puntuaciones más altas que indican una mejor calidad de vida; un cambio de 0,5 puntos representa la mínima diferencia clínicamente importante. La puntuación del Cuestionario de control del asma varía de 0 a 6, con puntuaciones más altas que indican un peor control; un cambio de 0,5 puntos representa la mínima diferencia clínicamente importante (<i>Id.</i>). **La puntuación sumario del índice de utilidad de síntomas de asma varía de 0 a 1, indicando las puntuaciones más bajas síntomas peores; un cambio de 0,09 puntos representa la mínima diferencia clínicamente importante. ††Las CAE se definieron como un empeoramiento del asma que requiere el uso de corticosteroides (si no está aún recibiendo tratamiento) o un aumento de dos veces en la dosis de corticosteroides inhalados o sistémicos durante ≥3 días, y/o la necesidad de una emergencia relacionada con el tratamiento del asma (visita a la sala de emergencias, hospitalización o visita al consultorio del médico no programada para nebulizador u otro tratamiento urgente).</p>				

Efectividad

- 5 Reslizumab se asoció a reducciones del 50 % (Estudio 2, índice de tasa de CAE de 0,90 frente a 1,80; CI 0,37-0,67) y del 59 % (Estudio 3, 0,86 frente a 2,11; CI 0,28-0,59) en la tasa de exacerbación clínica del asma adjudicada en comparación con placebo durante 52 semanas (ambos P<0,0001; criterios de valoración primarios) (Tabla 15). La reducción en CAE definidas por el uso de corticosteroides sistémicos durante ≥ 3 días (el subgrupo mayoritario en ambos estudios) fue consistente con el resultado primario de eficacia (Estudio 2, reducción del 55 % [0,72 (CI 0,53-0,99) frente a 1,60 (IC 1,20-2,15)]; Estudio 3, reducción del 61 % [0,65 (CI 0,40-1,05) frente a 1,66 (CI 1,00-2,74)]. No se observaron diferencias significativas entre los brazos en términos de pacientes que requieren hospitalización o tratamiento en el departamento de emergencias.
- 10
- 15 El tiempo hasta la primera exacerbación fue significativamente más prolongado después del tratamiento con reslizumab en comparación con el placebo (Figura 12). La probabilidad de no experimentar una exacerbación en la semana 52 fue del 44 % (CI 38, 51) con placebo y 61 % (CI 55, 67) con reslizumab y 52 % (CI 45,0, 58) y 73 % (CI 66,8, 78,6), en los Estudios 2 y 3, respectivamente.
- 20 Los subanálisis agrupados indicaron que las tasas de exacerbación de asma de fondo (placebo) estaban influenciadas por la gravedad de la enfermedad en función de la medicación de fondo (1,63, 1,84 y 2,04 eventos por paciente por año para ICS, ICS más un LABA y categorías dependientes de OCS, respectivamente); los pacientes que recibieron reslizumab lograron mejores tasas de exacerbación en comparación con el placebo, independientemente del tratamiento que recibían al inicio del estudio (Figura 12C; Tabla 16).
- 25 En ambos ensayos, la mejora en el FEV₁ fue evidente para reslizumab frente a placebo en la primera evaluación en tratamiento en la semana 4 con mejoras significativas observadas a las 16 y 52 semanas (Tabla 15; FIGURA 13). Los resultados de los estudios 2 y 3 confirman las mejoras de 16 semanas en la función pulmonar observadas para el estudio 1. Adicionalmente, los estudios 2 y 3 demuestran que las mejoras en la función pulmonar se mantienen hasta la semana 52.
- 30 El tratamiento con reslizumab también produjo mejoras marcadas frente al placebo en la puntuación total de AQLQ, la puntuación ACQ y la puntuación ASUI (Tabla 15). También se observaron mejoras desde la primera evaluación en tratamiento (Semana 4 para ACQ y ASUI; Semana 16 para AQLQ) y el efecto general frente a placebo se demostró durante los períodos de tratamiento de 16 y 52 semanas (Tabla 15; FIGURA 13; FIGURA 14; FIGURA 15). La proporción de pacientes con una mejora de ≥0,5 puntos desde el inicio hasta el final del tratamiento en la puntuación total de AQLQ fue mayor en los brazos de reslizumab frente a los brazos de placebo (Estudio 2: 74 % frente al 65 %, P=0,03; Estudio 3: 73 % frente al 62 %, P=0,02). De forma similar, la proporción de pacientes que lograron una reducción de ≥0,5 puntos desde el inicio hasta el final del tratamiento en la puntuación ACQ fue significativamente mayor en los brazos de reslizumab (Estudio 2: 76 % frente al 63 %, P≤0,002; Estudio 3: 77 % frente al 61 %, P<0,002).
- 35 El cambio en el uso de SABA no fue significativamente diferente entre los brazos (Tabla 15; FIGURA 13).
- 40

El reslizumab se asoció a una reducción en los recuentos de eosinófilos en sangre en comparación con el placebo (Tabla 15), que fue evidente en la primera evaluación en el tratamiento en la semana 4 y se mantuvo durante la

duración de los estudios (FIGURA 16).

Los subanálisis agrupados demostraron una tendencia a aumentar la mejora del FEV₁ con el aumento de la gravedad de la enfermedad en función de la medicación de fondo, que fue más evidente a las 52 semanas (0,081 l, 0,113 l y 0,151 l para ICS, ICS/LABA y pacientes dependientes de OCS, respectivamente). (FIGURA 17; Tabla 16).

5

Tabla 15

Criterio de valoración principal	Estudio 2			Estudio 3		
	Placebo	Reslizumab	Relación de tasa (95 % de CI) ^t	Placebo	Reslizumab	Relación de tasa (95 % de CI) ^t
Número de pacientes con al menos 1 CAE - n (%)	132 (54,1 %)	92 (37,6 %)		105 (45,3 %)	59 (25,4 %)	
Tasa de CAE adjudicada						
Todos los episodios	1,80	0,90	0,50(0,37, 0,67) ^{***}	2,11	0,86	0,41 (0,28, 0,59) ^{***}
Episodios que requieren corticosteroides sistémicos durante ≥ 3 días	1,60	0,72	0,45(0,33, 0,62) ^{***}	1,66	0,65	0,39 (0,26, 0,58) ^{***}
Episodios que requieren hospitalización o tratamiento de urgencias	0,21	0,14	0,66(0,32, 1,36)	0,05	0,03	0,69 (0,29, 1,65)
Criterios de valoración secundarios [‡]	Placebo	Reslizumab	Δ (95 % CI) [§]	Placebo	Reslizumab	Δ (95 % CI) [§]
Cambio en FEV ₁ - litros						
Semana 16	0,110	0,248	0,137(0,08, 0,198) ^{***}	0,094	0,187	0,093 (0,003, 0,155) ^{**}
Semana 52	0,109	0,235	0,126(0,06, 0,188) ^{***}	0,111	0,201	0,090 (0,003, 0,153) ^{**}
Cambio en la puntuación total de AQLQ						
Semana 16 ^{nota de pie}						
Semana 52	0,79	1,09	0,30(0,14, 0,47) ^{***}	0,89	1,12	0,23 (0,07, 0,40) ^{**}
Cambio en la puntuación ACQ						
Semana 16	-0,68	-0,94	-0,27 (0,40, -0,13) ^{***}	-0,66	-0,86	-0,20(-0,33, -0,07) ^{**}
Semana 52	-0,76	-1,02	-0,26 (0,39, -0,12) ^{***}	-0,80	-1,04	-0,24(-0,37, -0,11) ^{***}
Cambiar puntuación m ASUI						
Semana 16	0,11	0,17	0,06(0,03, 0,08) ^{***}	0,08	0,12	0,04 (0,01, 0,06) ^{**}
Semana 52	0,13	0,19	0,06(0,04, 0,08) ^{***}	0,11	0,15	0,04 (0,01, 0,06) ^{**}
Cambio en el uso de SABA - inhalaciones por día						
Semana 16	-0,36	-0,64	-0,28 (0,60, 0,05)	-0,44	-0,50	-0,06(-0,41, 0,29)
Semana 52	-0,42	-0,58	-0,15 (0,47, 0,16)	-0,55	-0,73	-0,18(-0,50, 0,14)
cambio en el recuento de eosinófilos en sangre - células por microlitro						
Semana 16	-118	-584	-466 (-514, -418) ^{***}	-76	-555	-479 (-519,439) ^{***}
Semana 52	-127	-582	-455 (-491, -419) ^{***}	-76	-565	-489 (-525,453) ^{***}

*P ≤ 0,05, **P ≤ 0,01, *** P ≤ 0,001. ††La relación de tasa representa la relación de las tasas de CAE adjudicadas entre los brazos de reslizumab y placebo. ‡Los valores mostrados son cambios de la media de mínimos cuadrados durante el período especificado desde el valor inicial, a excepción de la semana 16 AQLQ que representa el cambio a la semana 16. La semana 16 fue el primer momento en que se evaluó AQLQ. §La diferencia entre grupos es la reducción absoluta en el brazo de reslizumab frente al brazo de placebo.

Tabla 16

10

Análisis de subpoblación (resultados agrupados del Estudio 2 y del Estudio 3)					
Tasa de CAE adjudicada	Placebo (n)		Reslizumab		Relación de tasa (95 % de CI)†
	n	resultado	n	resultado	
TODOS los pacientes	476	1,8118	477	0,8359	0,4613 (0,37, 0,58)***
LABA SÍ	383	1,84	397	0,83	0,45(0,35, 0,58)
LABA NO	93	1,63	80	0,84	0,51(0,29, 0,89)
OCS dependiente SÍ	73	2,04	404	0,69	0,32(0,18, 0,55)
FEV ₁ ‡					Δ (95 % CI)§
Cambio general en el FEV ₁ TODOS los pacientes (l)					
Semana 16	468	0,109	473	0,226	0,117 (0,073, 0,160)***
Semana 52		0,115		0,224	0,110(0,066, 0,154)***
pacientes LABA NO					
Semana 16	92	0,148	78	0,241	0,093(-0,001, 0,188)
Semana 52		0,140		0,221	0,081(-0,020, 0,182)
pacientes LABA YES					
Semana 16	376	0,109	395	0,230	0,120 (0,071, 0,169)
Semana 52		0,114		0,227	0,113(0,063, 0,162)
pacientes OCS YES					
Semana 16	70	0,246	72	0,375	0,129(-0,005, 0,263)
Semana 52		0,255		0,406	0,151(0,016, 0,286)

*P ≤ 0,05, **P ≤ 0,01, *** P ≤ 0,001. Los valores p solo se calcularon para toda la población: no se calculó para análisis de subgrupos. † La relación de tasa representa la relación de las tasas de CAE adjudicadas entre los brazos de reslizumab y placebo. ‡ Los valores mostrados son los cambios de la media de mínimos cuadrados desde el valor inicial. § La diferencia entre grupos es la reducción absoluta en el brazo de reslizumab frente al brazo de placebo.

Tabla 17

Estudio	ΔFEV ₁ : Reslizumab 3 mg/kg - Placebo (litros)			
	Cambio global		Cambiar a punto de tiempo	
	16 semanas	52 semanas	16 semanas	52 semanas
Estudio 2	0,137 (p < 0,0001)	0,126 (p < 0,0001)	0,072 (p = 0,0483)	0,145 (p=0,0004)
Estudio 3	0,093 (p=0,0037)	0,090 (p=0,0057)	0,101 (p=0,0109)	0,123 (p=0,0016)
Estudio 1*	0,160 (p= 0,0018)	-	0,165 (p= 0,018)	-

El cambio global tiene en cuenta todos los puntos de tiempo hasta 16 o 52 semanas

5 *Influencia de la gravedad de la enfermedad (basada en la medicación de controlador de fondo) en la efectividad de reslizumab*

10 Como se ilustra en las FIGURAS 21A y 21B, los sujetos que comenzaron el tratamiento con reslizumab con una dosificación alta de corticosteroides inhalados (aquellos sujetos que requieren una dosificación más alta de esteroides para mantener el control antes del tratamiento con reslizumab) se beneficiaron más del tratamiento con reslizumab que aquellos que recibieron una dosis media de corticosteroides inhalados. "ICS" "ICS medio", e "ICS alto" como se usa en la FIGURA 21A y 21B abarca los seis ICS en la Tabla 18. La definición de dosis media y alta de ICS se proporciona en la Tabla 18.

15 Tabla 18. Puntos de corte de ICS para análisis de subgrupos

	Dosis diaria total (meg)		
	ICS bajo/medio	ICS alto (GINA/NAEPP)	Alto ^e (Guía de asma grave ATS/ERS)
Fluticasona ^a	≤ 500	> 500	≥ 1000
Mometasona ^b	≤ 440	> 440	> 800
Budesonida ^c	≤ 800	> 800	≥ 1600
Ciclesonida	≤ 320	> 320	≥ 320
Beclometasona ^d	≤ 400	> 400	≥ 1000
Triamcinolona	≤ 2000	>2000	≥2000

(continuación)

	Dosis diaria total (meg)		
	ICS bajo/medio	ICS alto (GINA/NAEPP)	Alto ^e (Guía de asma grave ATS/ERS)
ICS (corticosteroide inhalado); ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society); GINA/NAEPP (Global Initiative on Asthma/ National Asthma Education and Prevention Program)			
^a Aunque HFA MDI de fluticasona tiene un valor de corte de 440 mcg y DPI de fluticasona tiene un valor de corte de 500 mcg, se seleccionó el valor de corte más alto de 500 mcg para evitar que se cuenten las dosis medias en el grupo alto.			
^b Mometasona tuvo valores de corte de 400 mcg en NAEPP y 440 mcg en GINA. Asmanex se dosificó como 110 mcg o 220 mcg, entonces el valor de corte de 440 mcg tiene más sentido.			
^c Budesonida, nótese: La dosis baja de Symbicort es 80 mcg 2 inhalaciones BID = 320 mcg y la dosis alta es 160 mcg 2 inhalaciones BID = 640 mcg, pero 800 es el valor de corte tanto en GINA como en NAEPP, por lo que se dejó en la tabla.			
^d CFC de Beclometasona parece haberse descontinuado. HFA de beclometasona fue de 480 mcg en NAEPP y 400 mcg en GINA. Easyhaler y Clenil son habitualmente 200 mcg por dosis y la dosis inicial alta de Qvar es de 160 mcg BID, entonces un corte de 400 mcg parece razonable.			
^e La última tabla de las directrices internacionales ERS/ATS sobre definición, evaluación y tratamiento del asma grave 2014 (Chung, K.F., <i>et al.</i> "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma". Eur Respir J (2014) 43:343-373; tabla 4 - reproducida a continuación).			

Definición de dosis diaria alta de diversos corticosteroides inhalados en relación con la edad del paciente		
Corticosteroide inhalado	Dosis diaria umbral en mg considerada alta	
	Edad 6-12 años	Edad >12 años
Dipropionato de beclometasona	≥800 (DPI o CFC MDI) ≥320 (HFA MDI)	≥2000 (DPI o CFC MDI) ≥ 1000 (HFA MDI)
Budesonida	≥800 (MDI o DPI)	≥ 1600 (MDI o DPI)
Ciclesonida	≥ 160 (HFA MDI)	≥320 (HFA MDI)
Propionato de fluticasona	≥500 (HFA MDI o DPI)	≥ 1000 (HFA MDI o DPI)
Furoato de mometasona	≥500 (DPI)	≥800 (DPI)
Acetonido de triamcinolona	≥ 1200	≥2000

Notas: 1) La designación de dosis altas se proporciona a partir de las recomendaciones de los fabricantes cuando sea posible. 2) Como las preparaciones de clorofluorocarbono (CFC) se están tomando del mercado, los insertos de medicamentos para preparaciones de hidrofluoroalcano (HFA) deben ser cuidadosamente revisados por el médico para obtener la dosificación correcta equivalente. DPI: inhalador de polvo seco; MDI: inhalador de dosis medida

Perfil de seguridad

- 5 Los eventos adversos más comúnmente informados (> 5 %) en cualquiera de los estudios fueron asma, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, gripe y dolor de cabeza. Cabe destacar que, los empeoramientos de asma fueron de especial interés y se informaron como eventos adversos, por protocolo. La frecuencia de eventos adversos graves para placebo frente a reslizumab en los estudios 2 y 3 fue del 14 % frente al 10 % y del 10 % frente al 8 %, respectivamente. El evento adverso grave más común fue el empeoramiento del asma. La frecuencia de eventos adversos de discontinuación para los estudios 2 y 3 para placebo frente a reslizumab fue del 3 % y el 2 % y el 4 % frente al 3 %, respectivamente. Las infecciones fueron igualmente equilibradas entre los pacientes que recibieron placebo o reslizumab y no se informaron infestaciones helmínticas.
- 10
- 15 Dos pacientes en el brazo de reslizumab en el Estudio 3 experimentaron reacciones anafilácticas que respondieron a la terapia convencional en el sitio del estudio. No hubo reacciones graves a la infusión. Las neoplasias malignas fueron poco frecuentes en placebo (Estudio 2: cáncer de colon (n = 1) y cáncer de vejiga (n = 1); Estudio 3: ninguno) y en grupos de reslizumab (Estudio 2: cáncer de pulmón (n = 2) y cáncer de próstata (n = 1); Estudio 3: plasmacitoma (n = 1)). Un paciente tratado con placebo en el Estudio 2 murió por intoxicación por múltiples medicamentos.
- 20

Tabla 19

AE - n.º (%)	Estudio 2		Estudio 3	
	Placebo (n = 243)	Reslizumab (n = 245)	Placebo (n = 232)	Reslizumab (n = 232)
AE de todas las clases	206 (85)	197 (80)	201 (87)	177 (76)
Asma	127 (52)	97 (40)	119 (51)	67 (29)
Infecciones del tracto respiratorio superior	32 (13)	39 (16)	16(7)	8(3)
Nasofaringitis	33 (14)	28 (11)	56 (24)	45 (19)
Sinusitis	29 (12)	21 (9)	10 (4)	9(4)
Dolor de cabeza	30 (12)	19 (8)	17(7)	33 (14)
Gripe	23 (9)	18(7)	7(3)	6(3)

(continuación)

	Estudio 2		Estudio 3	
Náuseas	10 (4)	12(5)	3(1)	2(<1)
Bronquitis	24 (10)	13(5)	14(6)	2(<1)
Infección del tracto urinario	11 (5)	13(5)	1 (<1)	0
Rinitis alérgica	6(2)	13(5)	10 (4)	6(3)
Dolor orofaríngeo	8(3)	13(5)	3(1)	5(2)
Dolor de espalda	13(5)	13(5)	8(3)	12(5)
Faringitis	13(5)	10 (4)	8(3)	7(3)
Tos	13(5)	11 (4)	7(3)	3(1)
Disnea	12(5)	10 (4)	5(2)	2(<1)
Infección del tracto respiratorio	5(2)	6(2)	8(3)	9(4)
Mareo	13(5)	5(2)	4(2)	6(3)
AE graves	34 (14)	24 (10)	23 (10)	18 (8)
Asma	13(5)	11 (4)	6(3)	3(1)
Neumonía	0	2(<1)	6(3)	2(<1)
Accidente de tráfico	0	0	3(1)	1 (<1)
AE que da lugar a la interrupción	8(3)	4(2)	9(4)	8(3)
Muertes	1 (<1)	0	0	0

* El conjunto de seguridad incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de cualquier fármaco del estudio. Se enumeran los AE que se produjeron en $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquier brazo durante el período de tratamiento del estudio, al igual que los efectos adversos graves que se produjeron en $\geq 1\%$ de los pacientes en cualquier brazo. La incidencia se basa en el número de pacientes que experimentan al menos un AE.

Los AE de interés especial se resumen a continuación.

- 5 - La hipersensibilidad/anafilaxia sigue siendo un riesgo conocido: incidencia $< 1\%$. En el estudio 3, 2 los eventos se informaron como graves y que resultan en d/c.
- Neoplasia: En el estudio 2, se observaron 1 cáncer de próstata y 2 de pulmón. La latencia corta tiende a ir en contra de la relación. En el estudio 3, se observó 1 caso de plasmacitoma.
- 10 - Infección: No hay preocupación específica, no se informaron infestaciones helmínticas.
- Sitio de administración AE: similar al placebo.
- 15 - Reacciones de infusión: no hubo eventos graves aparentes. Investigador CRF relación de re infusión - pendiente.

Immunogenicidad

- 20 La incidencia de una respuesta positiva de anticuerpos anti-fármaco en los grupos de tratamiento con reslizumab para el Estudio 2 y el Estudio 3 fue del 2 % y del 5 % al inicio del estudio (antes de la administración de reslizumab), con ≥ 1 respuesta positiva durante el período de tratamiento observado en 3 % y 7 %, respectivamente. La mayoría de las respuestas positivas de ADA fueron de bajo título y transitorias (la mayoría fueron observaciones únicas que se resolvieron). El perfil de seguridad de los pacientes positivos a anticuerpos anti-fármacos (ADA) no fue diferente del observado en la población general.

- 25 **Conclusiones**
- Estos estudios gemelos demostraron consistentemente que el reslizumab mejoró significativamente los resultados en pacientes con asma y eosinófilos en sangre controlados inadecuadamente $\geq 400/\text{ml}$. Estos resultados se lograron a pesar del uso continuo de terapias previas en todo momento. En el análisis primario, el reslizumab redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones clínicas del asma en un 50-59 % en comparación con el placebo. El tiempo hasta la primera exacerbación clínica del asma también aumentó con reslizumab frente al placebo.

- 35 Ambos estudios 2 y 3 cumplieron los criterios de valoración primarios y secundarios clave de reducción. en la tasa anual de CAE y mejora en la función pulmonar ($\text{FEV}_{1,1}$). El perfil de seguridad de reslizumab respalda un perfil favorable de riesgo-beneficio en pacientes con asma eosinofílica moderada a grave cuyos síntomas no se controlan adecuadamente con un ICS 6 otro controlador.

- 40 Los AE comunes fueron consistentes con los esperados en una población de asma moderada a grave y generalmente similares al placebo. Los AE graves y discontinuados tuvieron un perfil global similar al placebo. Las pruebas de laboratorio, ECG, los signos vitales y el examen físico en global fueron similares al placebo en el estudio 1 (estos datos están pendientes para los estudios 2 y 3). Los AE de especial interés incluyen: la hipersensibilidad/anafilaxia sigue

siendo un riesgo conocido - incidencia <1 %; las neoplasias malignas para el programa fueron ligeramente más comunes con reslizumab que con placebo (origen diverso/frecuente; no es estadísticamente diferente de todos los cánceres en la base de datos de Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) de junio de 2014); un perfil de infección similar al placebo, sin preocupaciones específicas; el sitio de administración/los perfil de reacciones a la infusión fueron similares al placebo en el estudio 1 (el análisis completo de los datos 2 y 3 está pendiente).

* Ejemplo 3: Estudio 4 - caracterizar la efectividad de reslizumab (3,0 mg/kg) en las medidas de control del asma en relación con el valor inicial de los eosinófilos en sangre

Objeto

El objeto del estudio 4 fue caracterizar la efectividad del reslizumab (3,0 mg/kg mensuales) en las medidas de control del asma en relación con los eosinófilos sanguíneos basales en sujetos con asma moderada a grave. El criterio de valoración primario fue el cambio en el FEV₁ desde el inicio hasta la semana 16. Los criterios de valoración secundarios incluyen: ACQ-7, Uso del inhalador de rescate (SABA), FVC y medidas de seguridad.

Criterios de inclusión/exclusión

El estudio se realizó en adultos de 18 a 65 años con asma moderada a grave no controlada (puntuación ACQ ≥1,5; al menos ICS (≥440 mg de fluticasona o equivalente) 6 otro controlador (por ejemplo, LABA); y reversibilidad de la vía aérea (≥12 % al beta-agonista)). No hubo requisitos para niveles elevados de EOS en sangre. No hubo exclusión de FEV₁ o de exacerbación del asma específica.

Diseño del estudio y demografía de referencia

El estudio fue un estudio controlado con placebo, de fase 3, de doble ciego, de 16 semanas, aleatorizado, en el que los pacientes se trataron con reslizumab 3,0 mg/kg o placebo cada 4 semanas durante 16 semanas. La demografía de valor inicial de los pacientes se muestra en la Tabla 20. Las características de valor inicial del asma se muestran en la Tabla 21.

Tabla 20

Característica	Placebo (n = 98)	Reslizumab 3,0 mg/kg (n = 398)	Total (N = 496)
Edad, media, y	45,1	44,9	44,9
Hombres, %	45	34	36
Mujeres, %	55	66	64
Raza, %			
Caucásica	74	65	67
Ascendencia africana	21	28	27
Asiática	2	3	2
Etnia, %			
No hispana, no latina	92	89	90
Hispana	8	11	10
IMC, media, kg/m ²	31,6	32,3	32,2

Tabla 21

Característica*	Placebo (n = 98)	Reslizumab 3,0 mg/kg (n = 398)	Total (N = 496)
Años desde el diagnóstico, media	25,8	26,2	26,1
Exacerbación en los 12 meses anteriores, %	38	42	41
Puntuación ACQ, media	2,6	2,6	2,6
Reversibilidad de la vía aérea, %	24,2	26,0	25,6
FEV ₁ , media, l	2,2	2,1	2,1
FEV ₁ , % predicho	66,5	66,8	66,7
Uso de medicamentos de rescate: Inhalaciones medias/3 días anteriores	2,0	1,9	1,9
EOS en sangre, media (intervalo), x10 ⁹ células/l	0,3 (0-1,3)	0,3 (0-1,6)	0,3 (0-1,6)
Tratado con LABA, %	82	77	78

ACQ = Cuestionario de control del asma; EOS, eosinófilo; FEV₁= volumen espiratorio forzado en 1 segundo; LABA = beta-agonista de acción prolongada.

Resultados

Los resultados del estudio 4 se resumen en la Tabla 22 y la FIGURA 18. El análisis de efectividad primario (regresión lineal) no pudo mostrar una interacción significativa entre el recuento basal de eosinófilos en sangre y el cambio en el FEV₁ en la semana 16 (p = 0,2407; FIGURA 18B). El cambio global en el FEV₁ y los análisis categóricos basados en diferentes valores de corte de eosinófilos en sangre fueron especificados previamente. Después de 16 semanas de terapia, se observaron mejoras pequeñas, no significativas en el control del asma en la población general. Los pacientes con eosinófilos basales <400/ml, como grupo, mostraron pequeñas mejoras después de la adición de reslizumab que no se considerarían clínicamente significativas. Por el contrario, en general, se observaron grandes efectos del tratamiento en pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre ≥ 400/ml; el bajo número de pacientes en el grupo de placebo que cumplió con este criterio limita la interpretación (Tabla 22 y Figura 18).

5
10

Tabla 22

Pacientes aleatorizados variables de efectividad	Población global		Eosinófilos basales (<400 x10 ⁹ /l)		Eosinófilos basales (≥ 400 x 10 ⁹ /l)	
	Placebo N=97	3 mg/kg N=395	Placebo	3 mg/kg	Placebo	3 mg/kg
FEV ₁ (l)	(n=97)	(n=394)	(n=76)	(n=316)	(n=19)	(n=77)
Valor inicial de media (SE)	2,172 (0,0643)	2,098 (0,0350)	2,182 (0,0746)	2,068 (0,0372)	2,153 (0,1392)	2,224 (0,0928)
Intervalo	(0,620 - 3,800)	(0,470 - 4,940)	(0,620 - 3,800)	(0,470 - 4,940)	(1,060 - 3,550)	(0,660 - 4,130)
Cambio de LS medio desde el valor inicial (SE)	0,175 (0,0377)	0,251 (0,0200)	0,215 (0,0484)	0,247 (0,0255)	0,002 (0,1216)	0,272 (0,0557)
Cambio del efecto del tratamiento (SE)	0,076 (0,0417)		0,033 (0,0539)		0,270 (0,1320)	
CI 95 %, Valor p	[-0,006, 0,158 (0,0697)]		[-0,073, 0,139 (0,5422)]		[0,008, 0,532 (0,0436)]	
FVC (l)	(n=97)	(n=394)	(n=76)	(n=316)	(n=19)	(n=77)
Valor inicial de media (SE)	3,209 (0,0924)	3,041 (0,0481)	3,217 (0,1095)	2,973 (0,0513)	3,206 (0,1757)	3,321 (0,1234)
Intervalo	(1,320 - 6,170)	(0,560 - 5,920)	(1,320 - 6,170)	(0,560 - 5,770)	(1,810 - 4,780)	(1,250 - 5,920)
Cambio de LS medio desde el valor inicial (SE)	0,190 (0,0438)	0,253 (0,0232)	0,256 (0,0537)	0,248 (0,0283)	0,055 (0,1449)	0,230 (0,0681)
Cambio del efecto del tratamiento (SE)	0,064 (0,0438)		-0,009 (0,0598)		0,175 (0,1571)	
CI 95 %, Valor p	[-0,031, 0,159 (0,1895)]		[-0,126, 0,109 (0,8853)]		[-0,137, 0,487 (0,2675)]	
ACQ	(n=97)	(n=394)	(n=76)	(n=316)	(n=19)	(n=77)
Valor inicial de media (SE)	2,574 (0,0698)	2,559 (0,0353)	2,564 (0,0778)	2,574 (0,0390)	2,677 (0,1692)	2,501 (0,0839)
Intervalo	(1,286 - 4,857)	(1,286 - 5,286)	(1,286 - 4,857)	(1,286 - 5,286)	(1,571 - 4,143)	(1,571 -4,143)
Cambio de LS medio desde el valor inicial (SE)	-0,614 (0,0689)	-0,737 (0,0364)	-0,714 (0,0954)	-0,836 (0,0499)	0,368 (0,2407)	-0,858 (0,1105)
Cambio del efecto del tratamiento (SE)	-0,123 (0,0762)		-0,122 (0,1065)		-0,490 (0,2616)	
CI 95 %, Valor p	[-0,273, 0,027 (0,1072)]		[-0,332, 0,087 (0,2511)]		[-1,010, 0,030 (0,0643)]	
Uso de SABA (inhalaciones/día)	(n=96)	(n=392)	(n=76)	(n=315)	(n=18)	(n=76)
Valor inicial de media (SE)	2,0 (0,19)	1,9 (0,09)	2,0(0,21)	1,9 (0,10)	2,2 (0,44)	1,9 (0,21)
Intervalo	(0,0-8,7)	(0,0-8,0)	(0,0-8,7)	(0,0-8,0)	0,0-6,7	0,0-8,0
Cambio de LS medio desde el valor inicial (SE)	-0,2(0,15)	-0,3 (0,08)	-0,4 (0,21)	-0,2 (0,11)	0,1 (0,43)	0,-8 (0,19)
Cambio del efecto del tratamiento (SE)	-0,054 (0,1661)		0,216 (0,2300)		-0,708 (0,4587)	
CI 95 %, Valor p	[-0,380, 0,273 (0,7468)]		[-0,236, 0,668 (0,3484)]		[-1,619, 0,204, (0,1264)]	

Eventos adversos

15 Los eventos adversos se resumen en la Tabla 23. Los AE graves, con tratamiento con reslizumab: 16 eventos (4 %) que abarcan múltiples SOC sin patrón aparente. De interés: Anafilaxia (x 2) (1 relacionada (a continuación); 1

inmunoterapia); y cáncer de colon (no relacionado). Discontinuación debido a AE: abarcó múltiples SOC sin patrón aparente.

Tabla 23

Evento adverso, n (%)	Placebo n=97	Reslizumab (3 mg/kg) n=395
≥ 1 AE, ANY	72 (74)	218(55)
≥ 1 AE relacionado con el tratamiento	16 (16)	28 (7)
≥ 1 AE graves	4(4)	16(4)
≥ 1 interrupción debido a AE	12 (12)	29 (7)

5

En la Tabla 24 se muestran los EA más frecuentes por frecuencia de término preferida ≥ 2 % para reslizumab.

Tabla 24

n (%)	Placebo	Reslizumab (3 mg/kg)
asma	19(20)	50 (13)
URTI	11 (11)	42 (11)
sinusitis	7(7)	22 (6)
bronquitis	6(6)	14 (4)
nasofaringitis	5(5)	13(3)
dolor de cabeza	4(4)	13(3)
UTI	0	10(3)
sinusitis aguda	3(3)	6(2)
gripe	3(3)	8(2)
dolor de espalda	3(3)	6(2)
rinitis alérgica	3(3)	9(2)
tos	1 (1)	6(2)

10 **Conclusión**

La interacción entre el tratamiento y el recuento basal de EOS en sangre no fue significativa según la regresión lineal simple. Los efectos del tratamiento de reslizumab fueron pequeños en la población general (no seleccionados para EOS basal). Los efectos del tratamiento fueron pequeños en pacientes con EOS basal ≤ 400/ml como grupo. Las mejoras más importantes en la función pulmonar y el control del asma se produjeron en sujetos con EOS basal ≥400/ml (el pequeño número de sujetos (n = 13 en la semana 16) con EOS ≥400/ml en el grupo placebo limita la interpretación; 30 % de abstinencia en el grupo placebo con EOS basales ≥400/ml y 10 % para el grupo de reslizumab con valor inicial ≥400/ml). Cuatro dosis mensuales de reslizumab fueron bien toleradas en sujetos con asma moderada a grave.

15

20 **Ejemplo 4. Comparación de reslizumab y mepolizumab**

En la Tabla 25 se resume una comparación de la inclusión y el diseño de reslizumab y mepolizumab.

Tabla 25

Criterios de inclusión de reslizumab <i>Asma moderada a grave</i>	Criterios de inclusión de mepolizumab <i>Asma refractaria grave, no controlada</i>
Pacientes con asma edad 12 - 75	Pacientes con asma edad ≥ 12
Fisiología • Reversible a SABA (12 %) durante la evaluación • Sin límite superior de FEV ₁	Fisiología • Reversible a SABA, AHR, PEF o variabilidad de FEV ₁ • Evidencia de obstrucción persistente del flujo de aire (FEV ₁ % previsto <80 % para mayores de 18 años, <90 % para edades de 12 a 17 o relación FEV ₁ /FVC <0,8
Nivel de eosinófilos en sangre ≥ 400/ml	EOS ≥ 300 en los 12 meses anteriores o 150 en V1
Al menos dosis medias de ICS (≥ 440 mg de fluticasona o equivalente) ± otro controlador	Dosis altas de ICS + otro controlador
≥ 1 exacerbación del asma 12 meses anteriores	≥ 2 exacerbaciones 12 meses anteriores
Controlado inadecuadamente (ACQ ≥ 1,5)	Sin inclusión aparente para el control actual
asma dependiente de OCS permitido	asma dependiente de OCS permitido
La dosificación IV se basa en el peso 3 mg/kg	Dosis fija iv 75 mg o sc 100 mg • peso mínimo de 45 kilogramos (kg)
Diseño de reslizumab	Diseño de mepolizumab
reslizumab 3,0 mg/kg iv o placebo cada 4 semanas x 13 dosis	mepolizumab 75 mg iv, 100 mg sc o PBO cada 4 semanas x 8 dosis

(continuación)

Criterios de inclusión de reslizumab <i>Asma moderada a grave</i>	Criterios de inclusión de mepolizumab <i>Asma refractaria grave, no controlada</i>
• EOT 52 semanas	• EOT 32 semanas

En la Tabla 26 se resume una comparación de las definiciones de CAE de efectividad primaria en los estudios de reslizumab y mepolizumab.

5

Tabla 26

Reslizumab	Mepolizumab
Intervención médica	
1. uso de corticosteroides sistémicos, o un aumento en el uso de inhalados y/o 2. tratamiento de emergencia relacionado con el asma incluyendo al menos 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • una visita no programada al consultorio del médico para recibir tratamiento con nebulizador u otro tratamiento urgente para prevenir el empeoramiento de los síntomas de asma • una visita a la sala de emergencias para el tratamiento relacionado con el asma • una hospitalización relacionada con el asma 	Uso de corticosteroides sistémicos y/o una hospitalización o visita a urgencias
MÁS evidencia de empeoramiento del asma	
<ul style="list-style-type: none"> • disminución en el FEV₁ en un 20 % o más desde el valor inicial • disminución de la tasa de flujo espiratorio máximo (PEFR) en un 30 % o más desde el valor inicial en 2 días consecutivos • empeoramiento de los síntomas u otros signos clínicos según la evaluación médica del evento 	Basado en E-Diario <ul style="list-style-type: none"> • disminución del flujo máximo • aumento de la medicación de rescate • aumento de la frecuencia del despertar nocturno debido al asma • ↑ síntomas de asma
Fuente en negrita - Independientemente adjudicada	

En la Tabla 27 se resume una comparación de la efectividad primaria y secundaria clave en los estudios de reslizumab y mepolizumab.

10

Tabla 27

	CAE primario	CAE que requiere cortico. sis.	FEV ₁ cambio desde la línea de base en punto de tiempo (ml)*		
			16 semanas	32 semanas	52 semanas
Estudio 3082 Reslizumab 3 mg/kg	50 % p <,0001	55 % p <,0001	72 p = 0,0483	56 n s	145 p = 0,0004
Estudio 3083 Reslizumab 3 mg/kg	60 % p <,0001	61 % p <,0001	101 p = 0,0109	76 n s	123 p = 0,0016
Estudio 115588 MEPO 100 mg sc		53 % p <,001	-	98	-
MEPO 75 mg iv		47 % p <,001	-	100	-
SUEÑO MEPO 75 mg iv		48 % p <,0001	-	-	61 ns
Estudio 3081 Reslizumab 3 mg/kg	-	-	165 p = 0,018	-	-

* MEPO silencioso sobre las mejoras generales del FEV₁: 'en' punto de tiempo contrastado arriba. MEPO 100 mg sc (Estudio 115588) y 75 mg (DREAM) parecen reducir el CAE que requiere hospitalización y visitas a urgencias. Subanálisis de reslizumab en hospital y urgencias pendientes.

Sumario

15 Una mejora robusta en FEV₁ ya en la semana 4 que se mantuvo hasta la semana 16 se observó con el tratamiento con reslizumab en pacientes con asma con eosinófilos elevados > 400/ml (asma eosinofílica) ya tratados con ICS/LABA o ICS 6 otro controlador (por ejemplo, LTRA). El Reslizumab también mejoró de manera exclusiva la FEF_{25%-75%} y, en particular, la Capacidad vital forzada (FVC), consistente con las mejoras en la obstrucción de las vías aéreas pequeñas (FEF_{25%-75%}) y la hiperinflación disminuida (mejoría general de la FVC) quizás debido a las mejoras en la remodelación
20 que fueron más prominentes con la dosis de 3 mg/kg. Adicionalmente, los estudios 2 y 3 indicaron que el beneficio de

la función pulmonar, en términos de FEV₁ se mantuvo durante 52 semanas.

Los efectos diferenciales en pacientes con >400 eosinófilos frente a <400 eosinófilos observados en el estudio 4 sobre una serie de medidas de la función pulmonar y el control del asma sugieren que estos efectos son exclusivos de la población de pacientes de asmáticos eosinofílicos. Medidas de control (ACQ, uso de rescate) y función pulmonar incluyendo FVC y FEF_{25%-75%} tuvieron un impacto único por reslizumab en pacientes con asma con eosinófilos elevados > 400/ml (asma eosinofílica).

Los resultados del estudio 1 demostraron un efecto significativo y significativo sobre el FEV₁ ya en la semana 4 que se mantuvo hasta la semana 16 en pacientes con asma con eosinófilos elevados > 400/ml. Este hallazgo es notable porque se observó en pacientes con ICS/LABA (aproximadamente 80 %) o ICS con o sin controlador o controladores (por ejemplo, LTRA - aproximadamente 16 % o LAMA aproximadamente 4 %). De manera adicional, los estudios desvelados mostraron que el reslizumab mejora de manera única la FEF_{25%-75%} y, en particular, FVC, consistente con las mejoras en la obstrucción de las vías aéreas pequeñas (FEF_{25%-75%}) y una disminución de la hiperinflación/mejora en la remodelación (mejora general de la FVC) que fue más prominente con la dosis de 3 mg/kg.

Muchos estudios clínicos sobre otros agentes han demostrado una disminución de la magnitud de la respuesta en pacientes más graves/comprometidos sin respuesta en pacientes de esta gravedad (por ejemplo, LTRA). Por el contrario, como se demostró en el estudio 1, las mejoras en FEV₁ vistas con 3 mg/kg IV de reslizumab en pacientes con asma eosinofílica en función pulmonar fueron consistentes incluso en pacientes con función pulmonar comprometida; esto fue confirmado por los resultados observados con la dosis de 3 mg/kg en pacientes con valores iniciales de FEV₁ < 85 %.

Como se ve en el estudio 1, reslizumab demostró mejoras significativas desde el inicio en otras medidas de control, incluyendo el Cuestionario de control del asma (ACQ) y la calidad de vida (AQLQ) que representa un resultado único en esta población de pacientes graves.

Ejemplo 5 - tratamiento de pacientes con asma eosinofílica de inicio tardío

Objetivos

El asma de inicio tardío con eosinófilos sanguíneos elevados es un fenotipo de asma distinto y difícil de tratar. El objeto del ejemplo 5 fue determinar si el tratamiento con reslizumab reduce o no las exacerbaciones y mejora la función pulmonar en pacientes (pts) con asma de inicio tardío inadecuadamente controlada en un régimen basado en corticosteroides inhalados (ICS) y con eosinófilos sanguíneos elevados.

Métodos

Los datos se agruparon de dos ensayos controlados con placebo de 52 semanas de reslizumab IV 3 mg/kg (cada 4 semanas) en pacientes (12-75 años) con asma controlada inadecuadamente (ACQ7 ≥ 1,5 y ≥ 1 exacerbación del asma dentro de los 12 meses) y detección de recuentos de eosinófilos en sangre ≥ 400/ml. Todos los eventos fueron juzgados independientemente. La tasa anual de exacerbaciones del asma (definidas como eventos de empeoramiento que requieren corticosteroides adicionales y/o tratamiento urgente del asma) (FIGURA 19A) y el cambio general en la función pulmonar (FEV₁ (FIGURA 19B) se estratificaron por edad de inicio del asma (<40 o ≥ 40 años de edad).

Resultados

En general, 476 y 477 pacientes se aleatorizaron a placebo y reslizumab, respectivamente. 273 pacientes tenían asma de inicio tardío (edad ≥ 40 años en el momento del diagnóstico); las características basales para este grupo incluyeron una edad media de 58,2 años, 59 % mujeres, IMC medio: 27,9, puntuación ACQ6: 2,5 y FEV₁: 1,84 l (67 % predicho). Los resultados de efectividad por tratamiento y edad de inicio se muestran en la FIGURA 19.

Conclusión

El reslizumab redujo notablemente las exacerbaciones del asma y mejoró la función pulmonar en pacientes con asma de inicio tardío y eosinófilos en sangre elevados.

Ejemplo 6 - Influencia de los recuentos de valor inicial de eosinófilos superiores a 400/ml

Métodos

Análisis post hoc de datos agrupados de los estudios 3082 y 3083. Las relaciones de la tasa de CAE y el efecto del tratamiento (reslizumab-placebo) FEV₁ se estratificaron por categoría de eosinófilos cada vez más exclusiva (≥ 400, ≥ 500, ≥ 600, ≥ 700, ≥ 800)

Resultados

Como se ilustra en la FIGURA 20A, no se observó ningún efecto adicional de aumentar los eosinófilos de valor inicial en sangre más allá de 400/ml en CAE. Se observó, sin embargo, un aumento modesto en la mejora de FEV₁ con el aumento de los eosinófilos en sangre de valor inicial más allá de 400/ml (~ 30-50 ml), como se ilustra en la FIGURA 20B.

5

REIVINDICACIONES

1. Reslizumab para su uso en el tratamiento del asma eosinofílica, en donde:

- 5 se proporcionan 3 mg/kg de reslizumab por vía intravenosa una vez cada 4 semanas a un paciente junto con un agonista de adrenoceptor beta 2 de acción prolongada y un corticosteroide inhalado, comprendiendo el corticosteroide inhalado > 500 mg de Fluticasona, > 440 mg de Mometasona, > 800 mg de Budesonida, > 320 mg de Ciclesonida, > 400 mg de Beclometasona o > 2000 mg de Triamcinolona, teniendo dicho paciente niveles de eosinófilos en sangre iguales o superiores a 400/ml y, antes de su uso, los síntomas del paciente no se controlaron
- 10 adecuadamente con dicho agonista del adrenoceptor beta 2 de acción prolongada (LABA) y corticosteroides inhalados y en donde, en los 12 meses antes de su uso, el paciente tenía al menos una exacerbación de asma que requería el uso de corticosteroides oral, intramuscular o intravenoso más de o igual a 3 días.
- 15 2. El reslizumab para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el corticosteroide inhalado es > 500 mg de fluticasona.

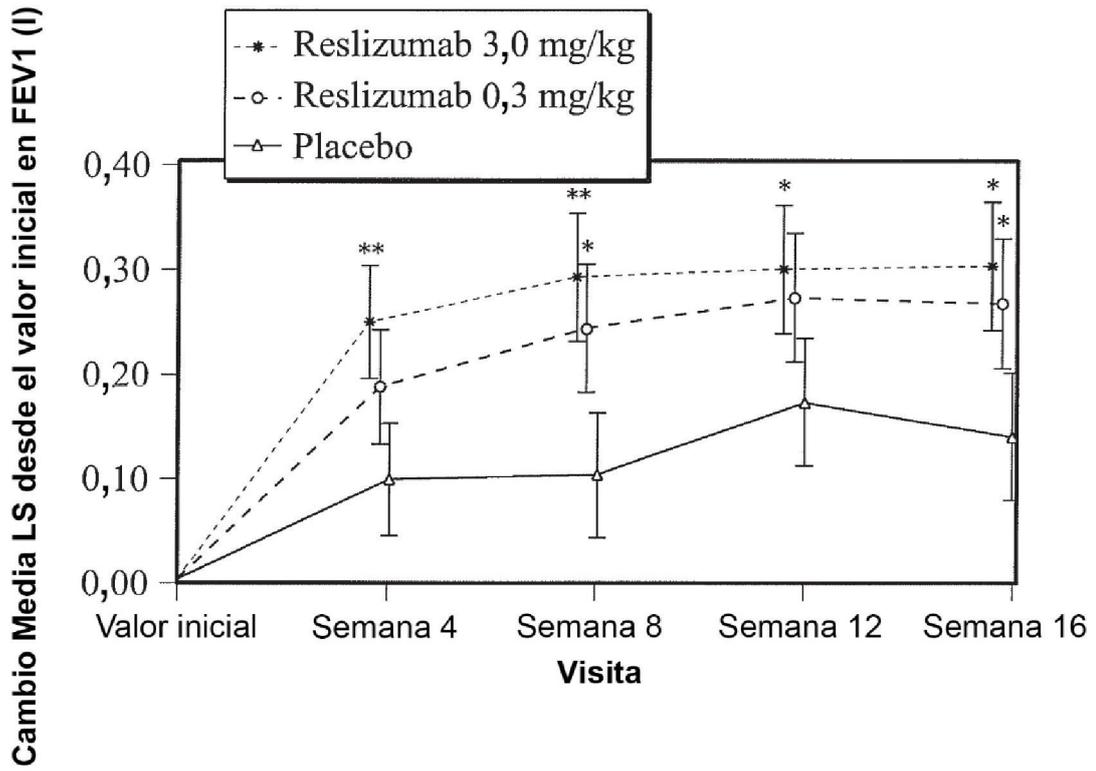


FIG. 1A

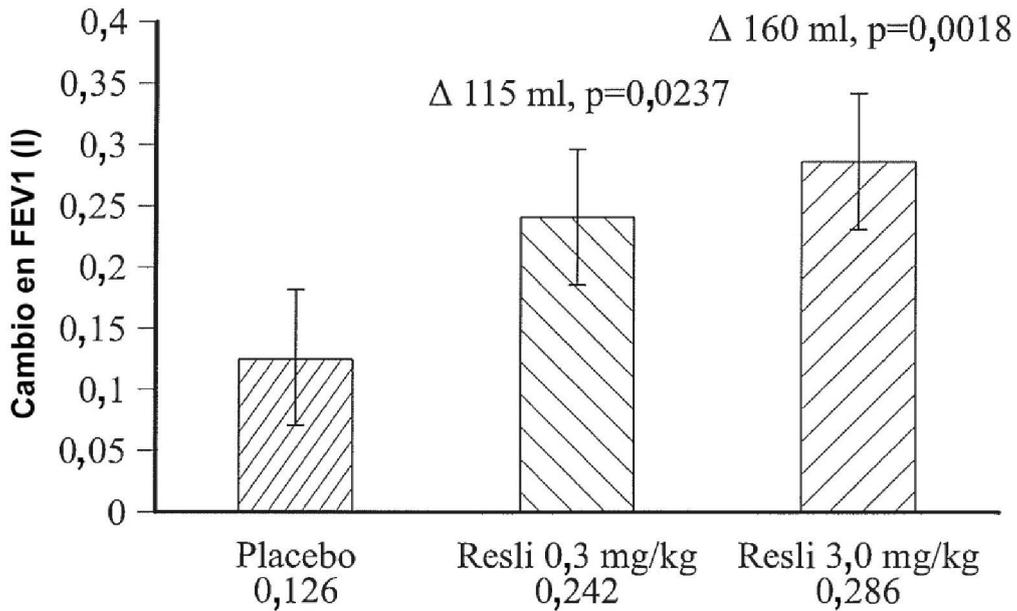


FIG. 1B

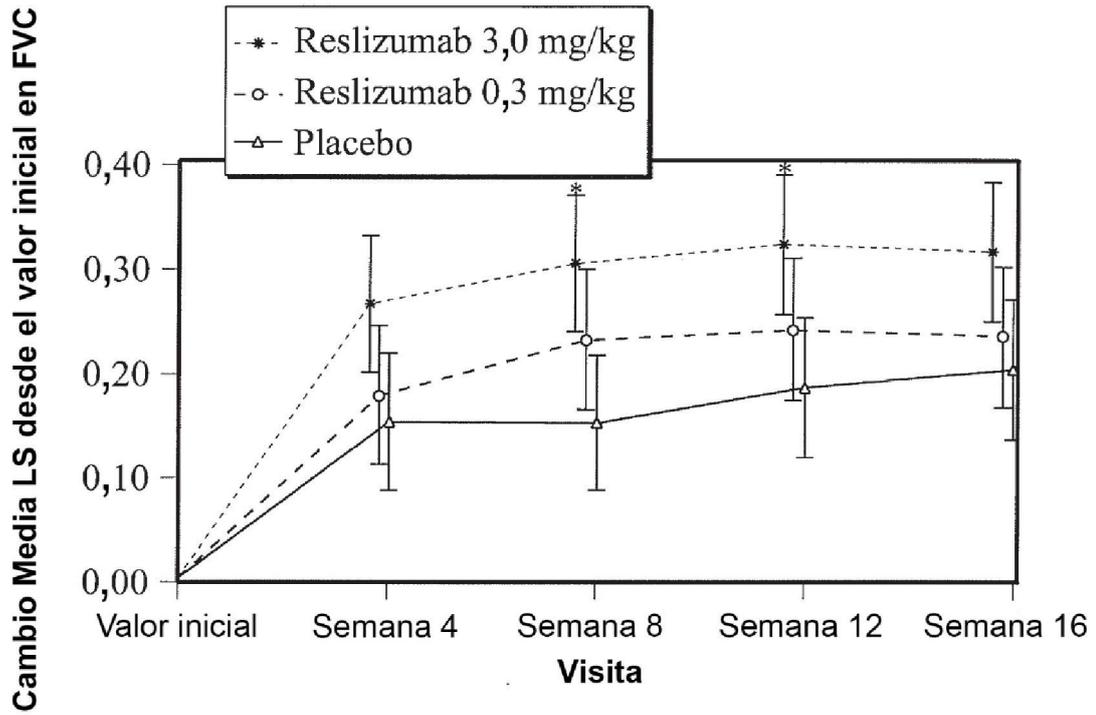


FIG. 2A

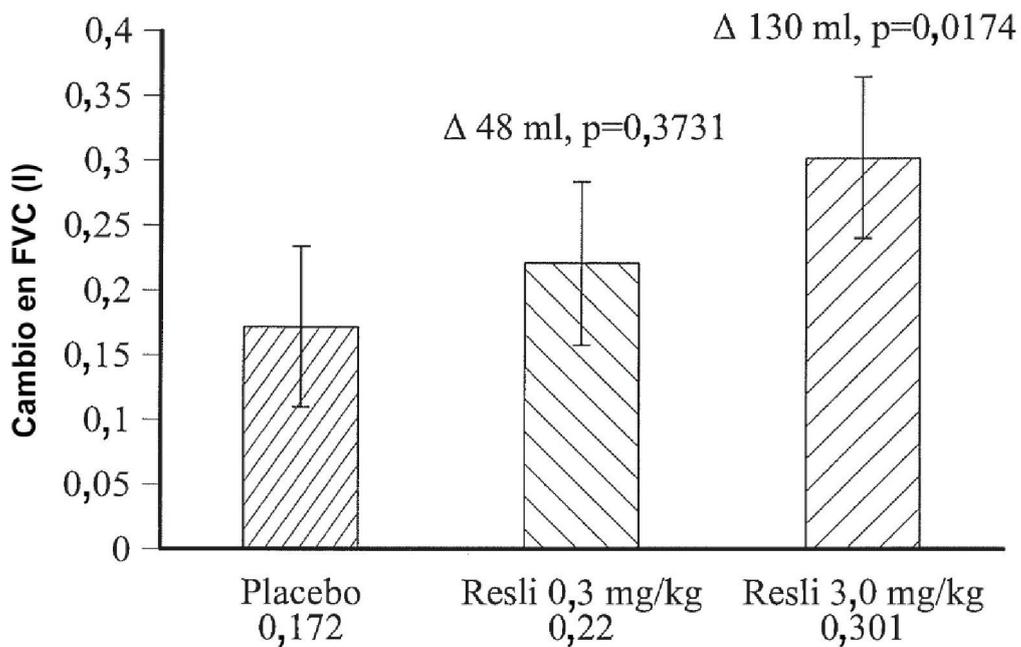


FIG. 2B

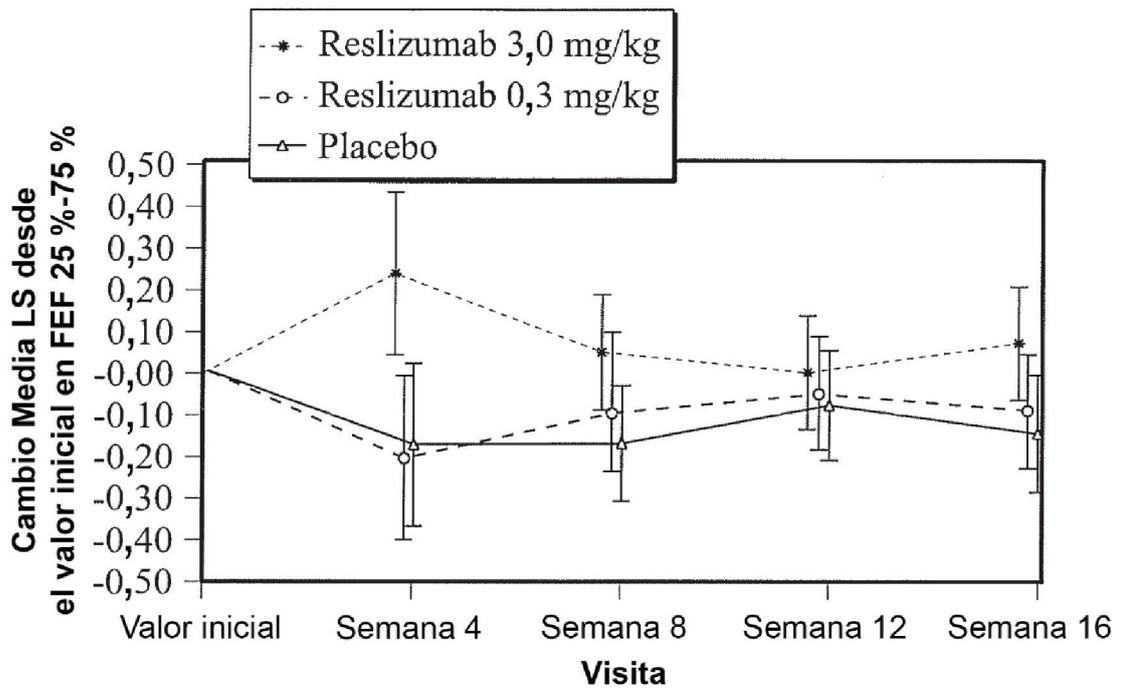


FIG. 3A

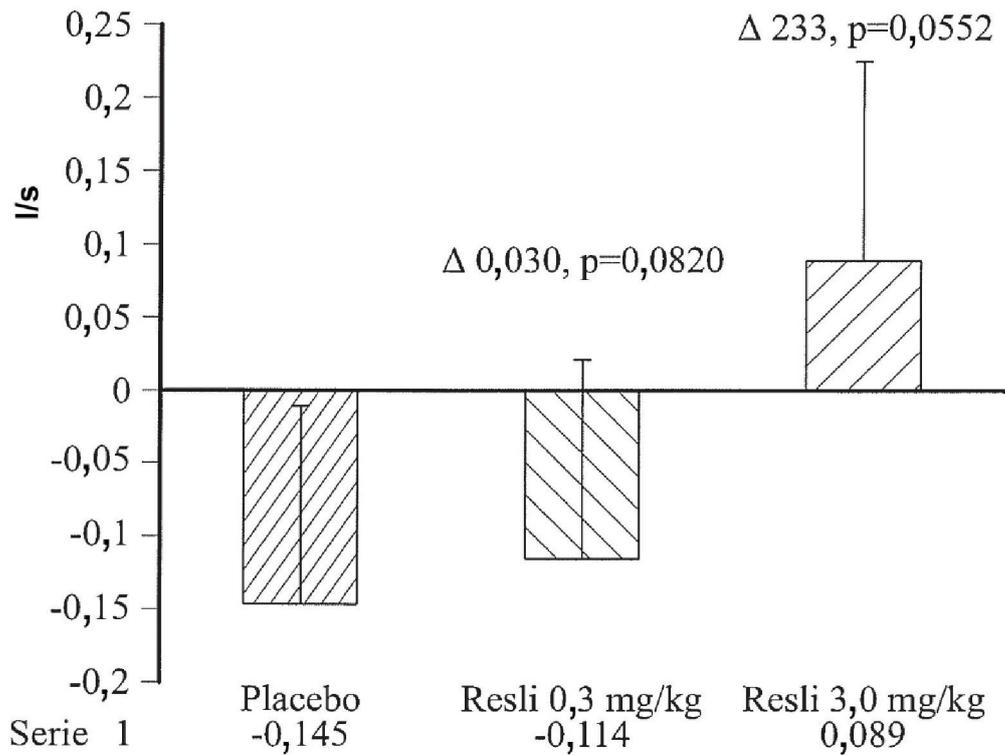


FIG. 3B

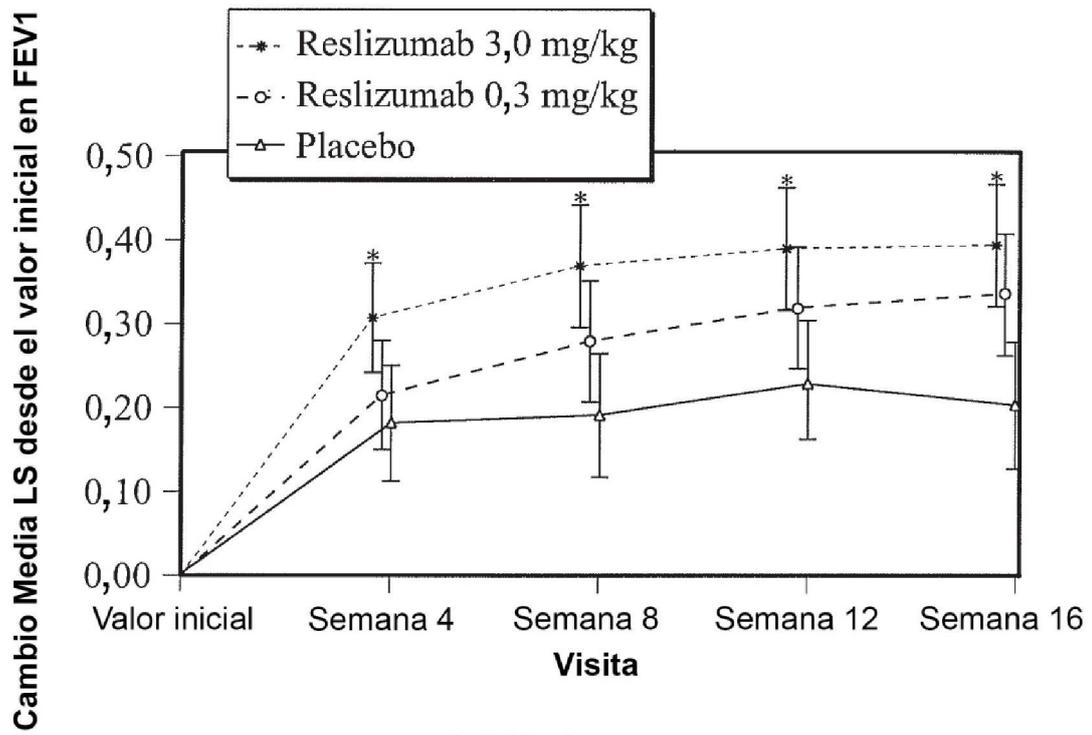


FIG. 4

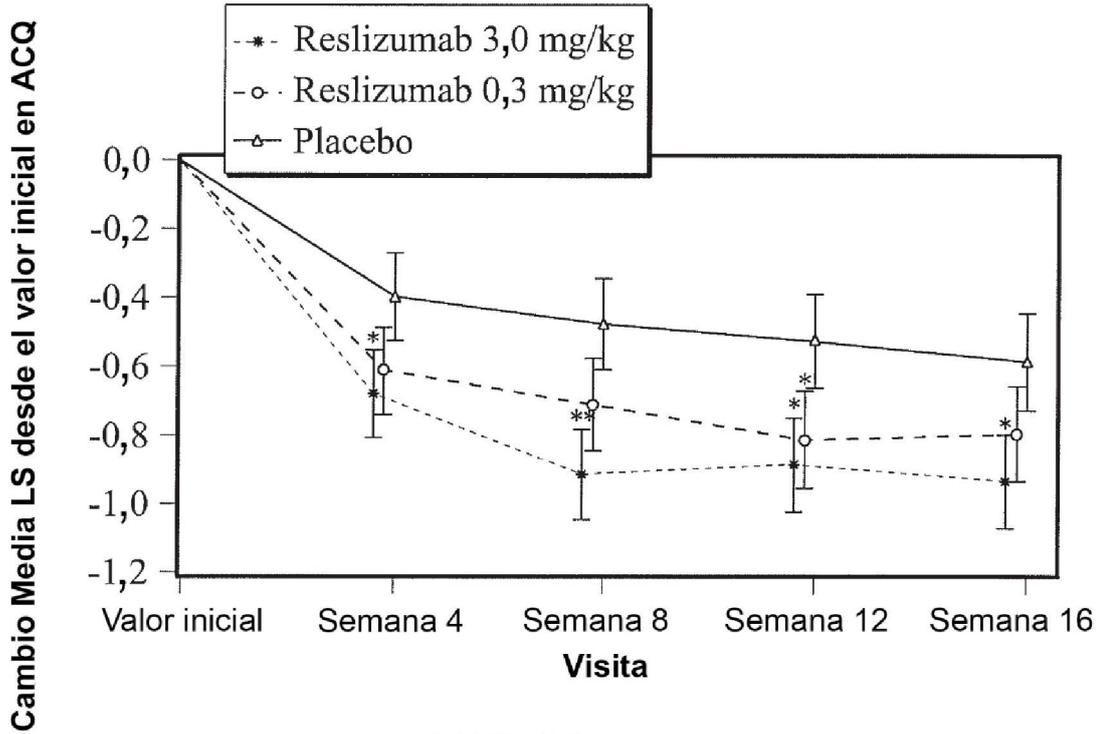


FIG. 5A

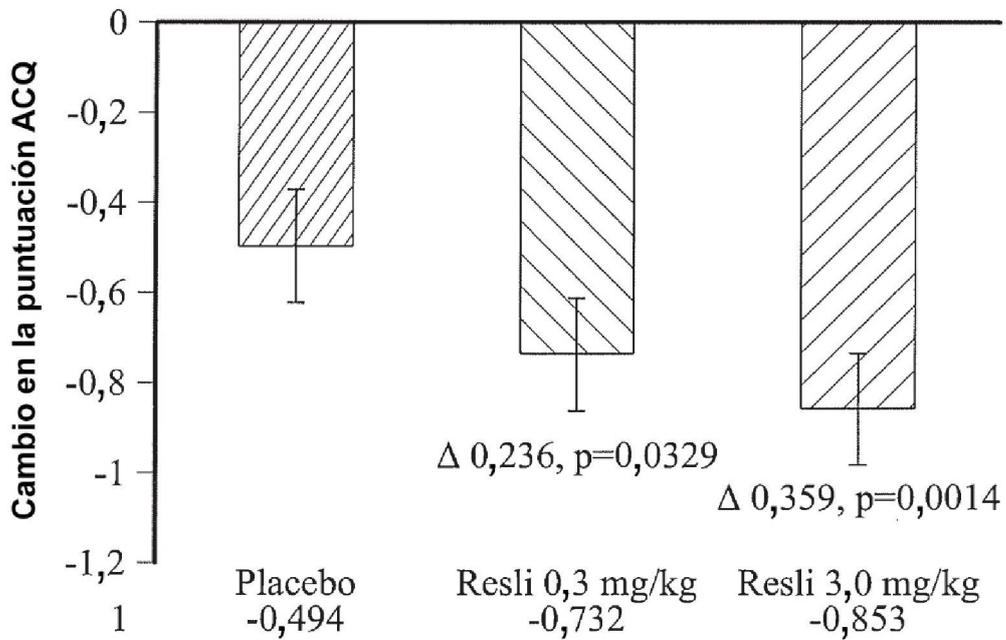


FIG. 5B

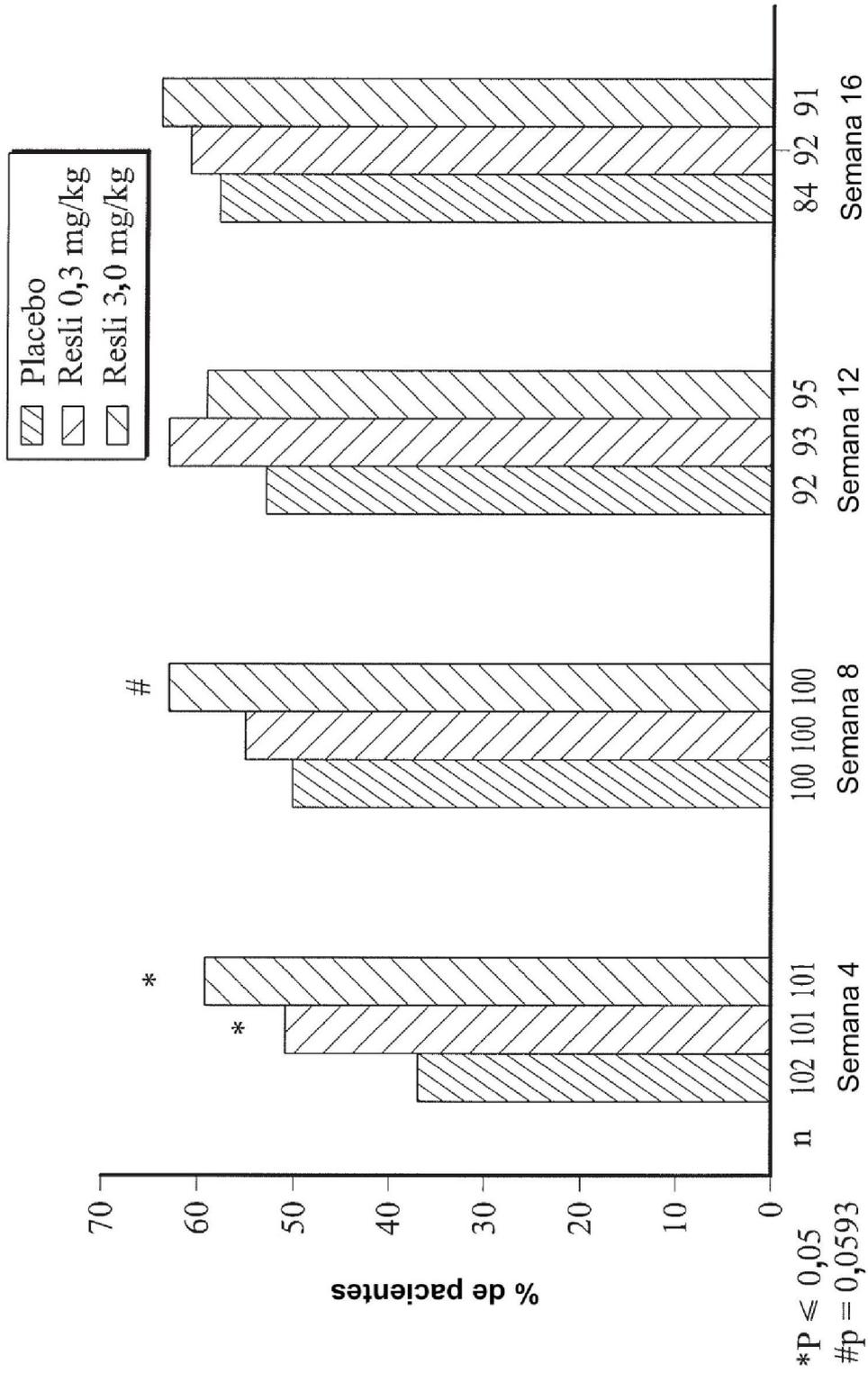


FIG. 6

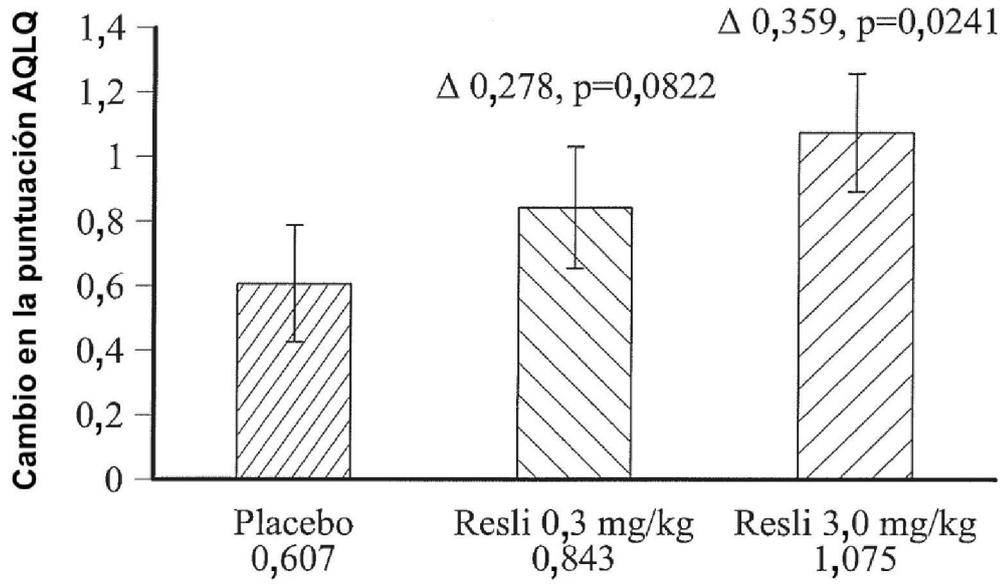


FIG. 7A

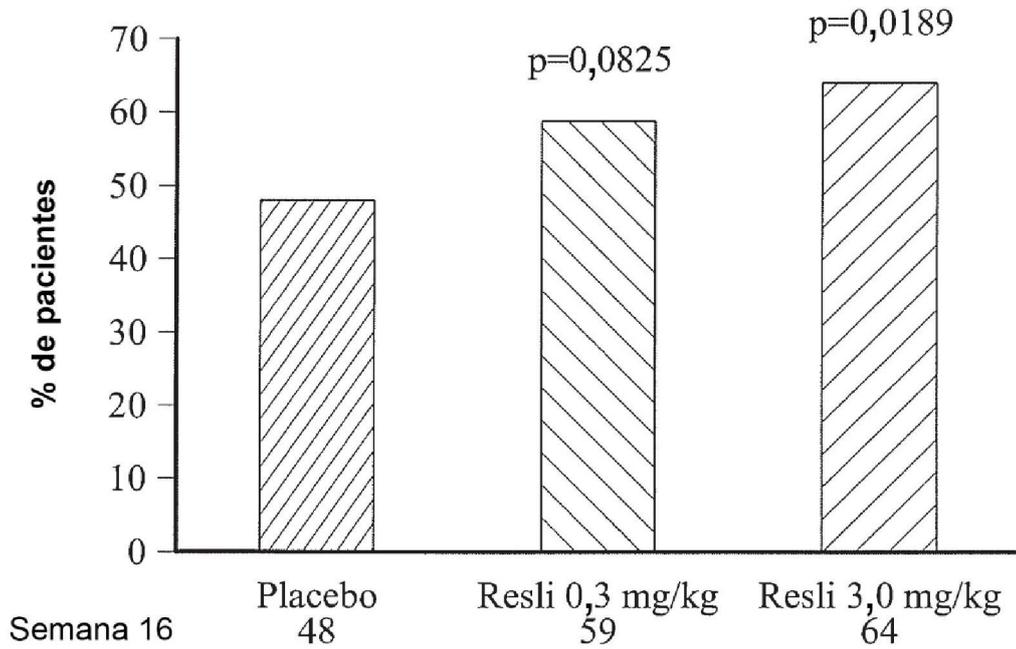


FIG. 7B

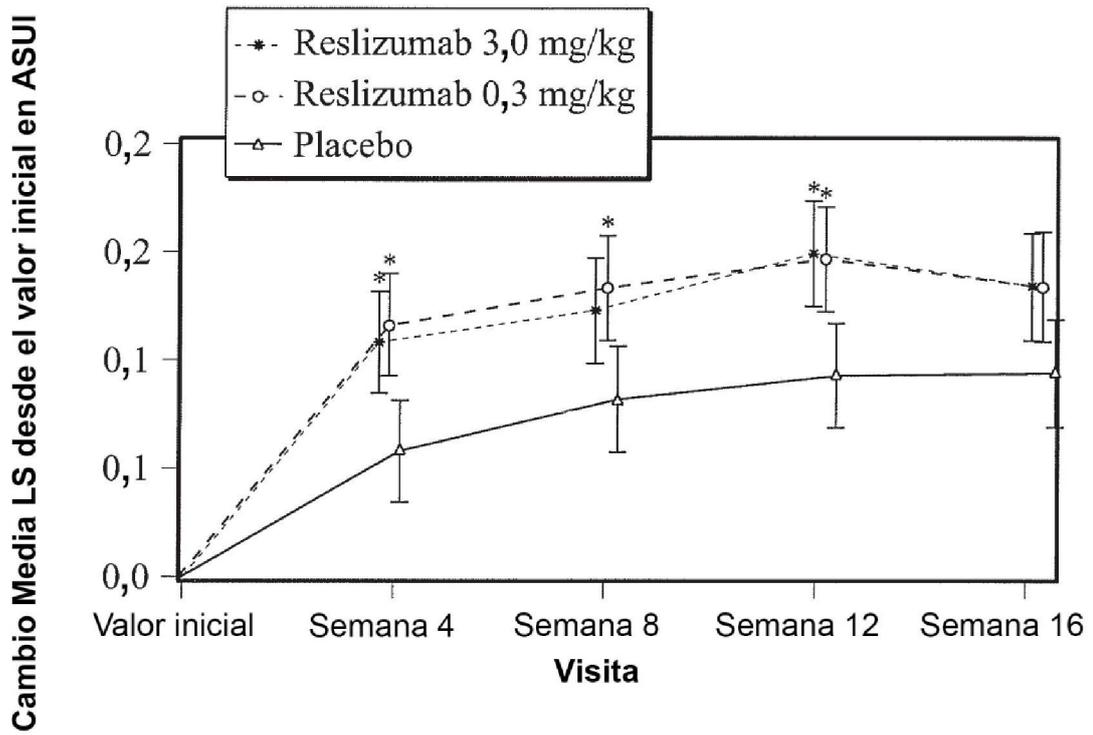


FIG. 8A

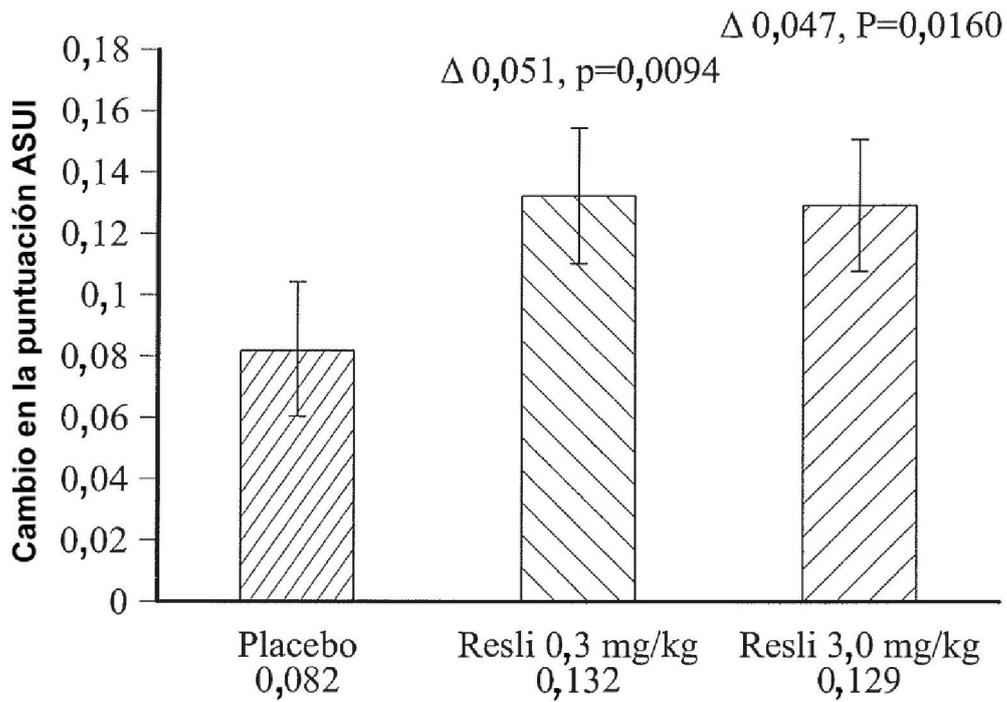


FIG. 8B

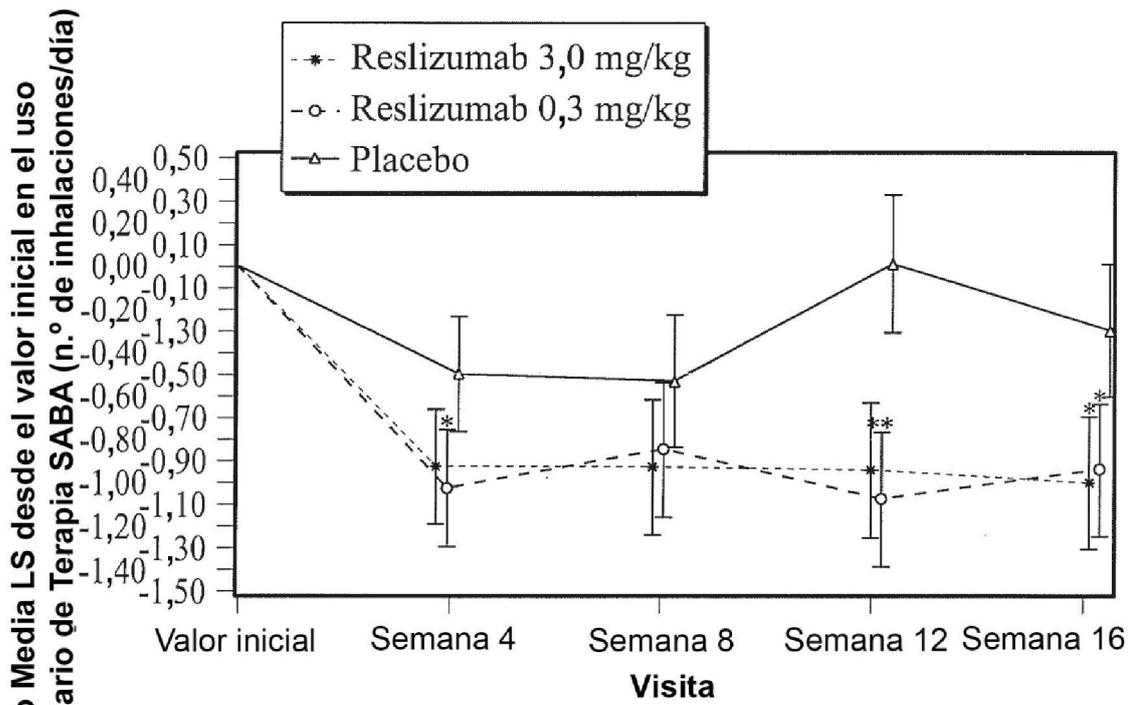


FIG. 9A

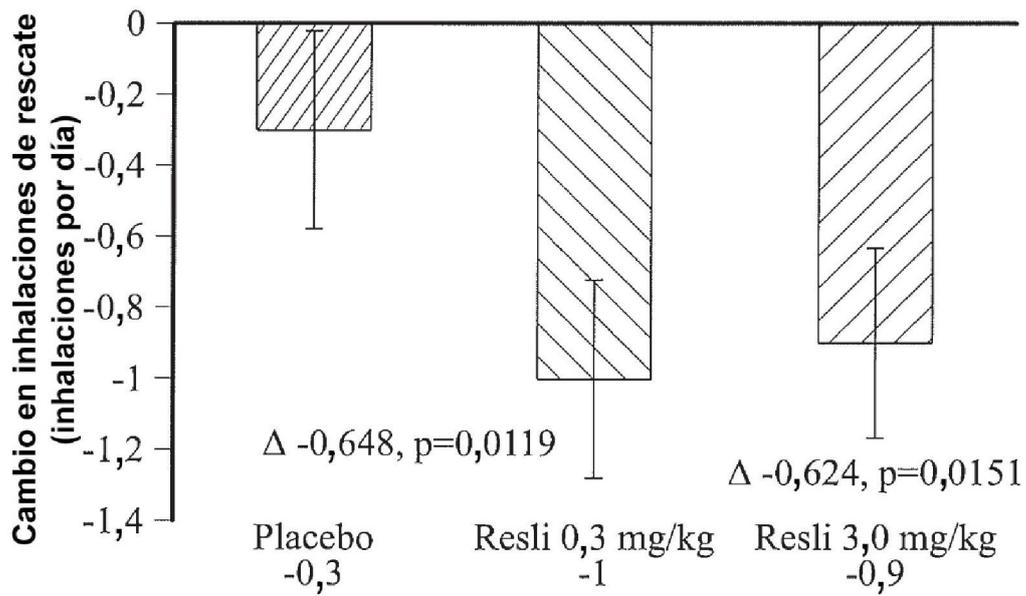


FIG. 9B

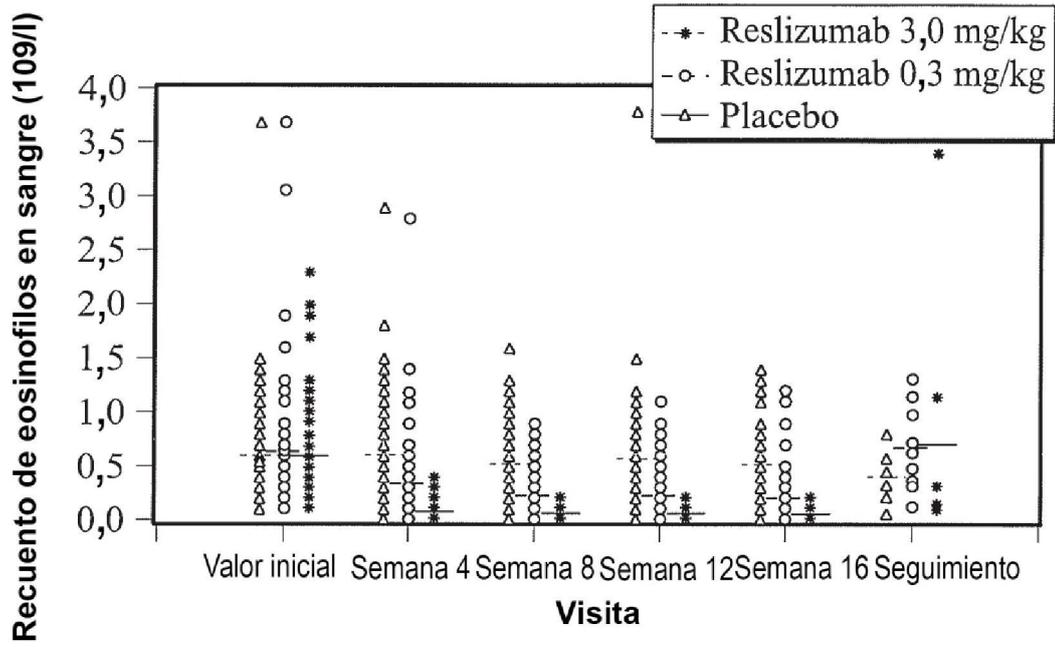


FIG. 10A

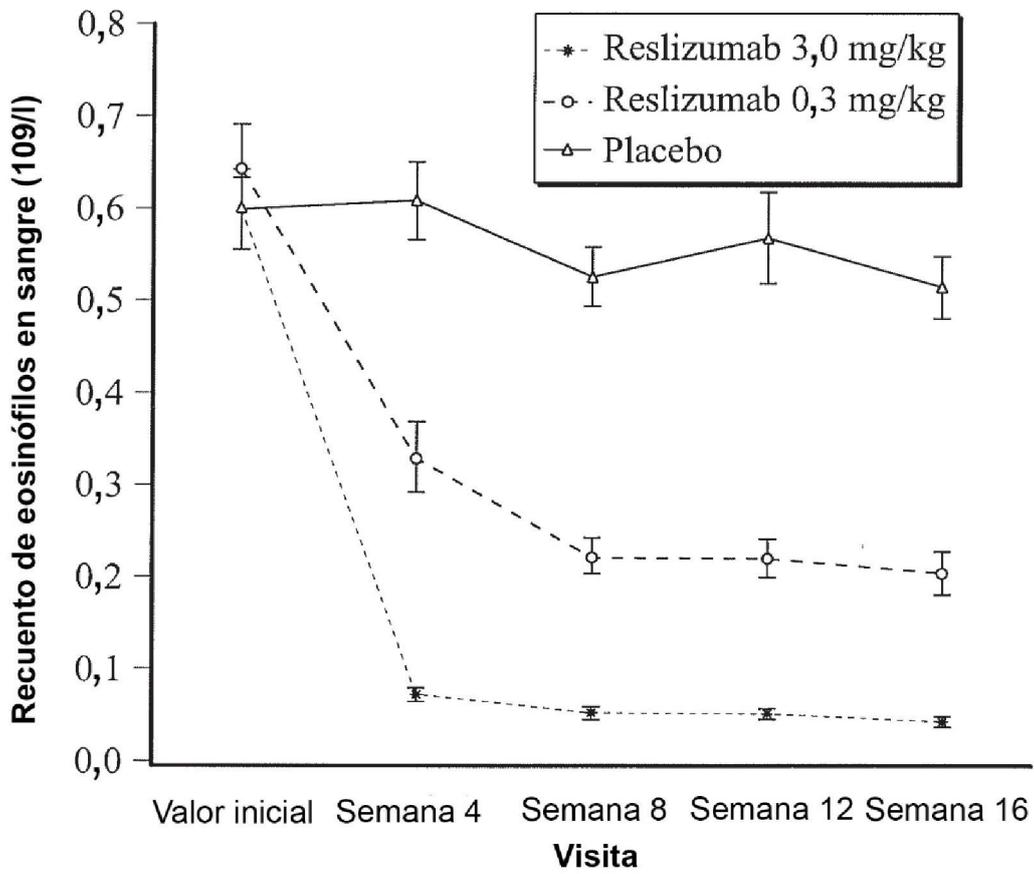


FIG. 10B

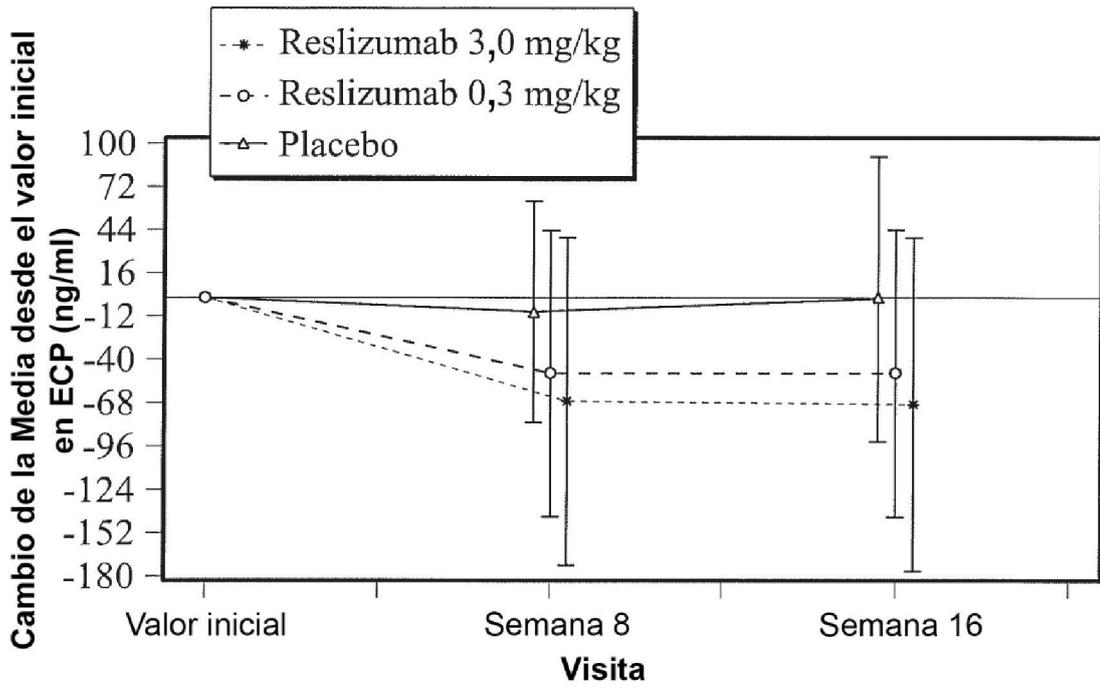


FIG. 11A

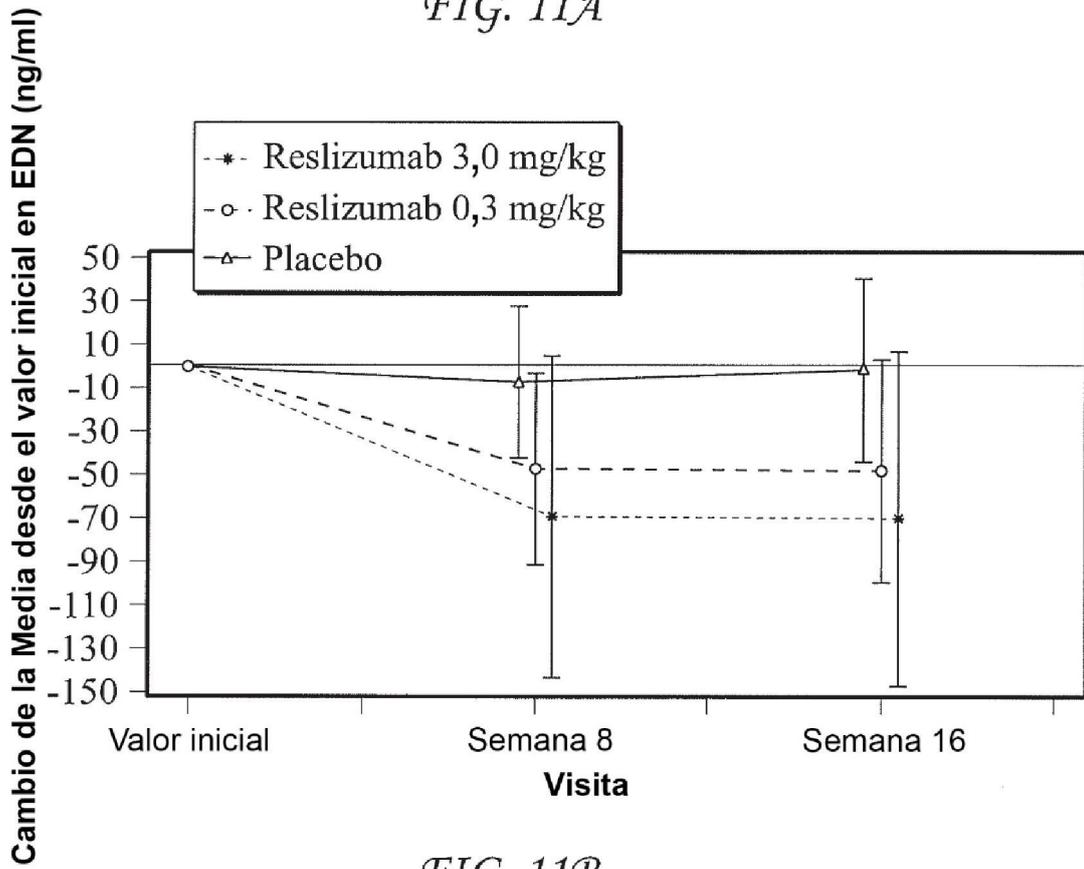


FIG. 11B

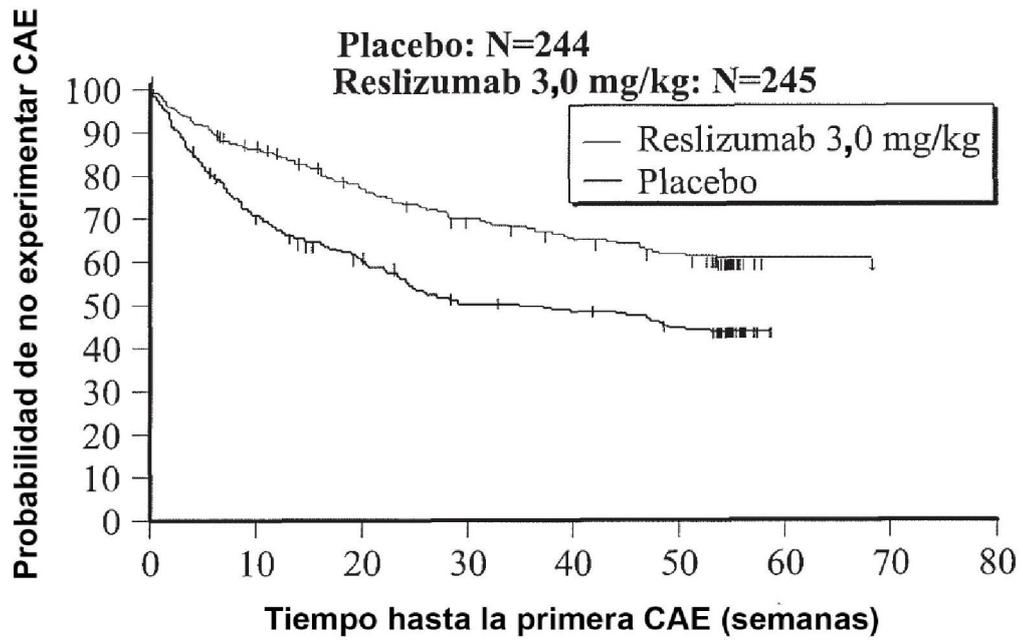


FIG. 12A

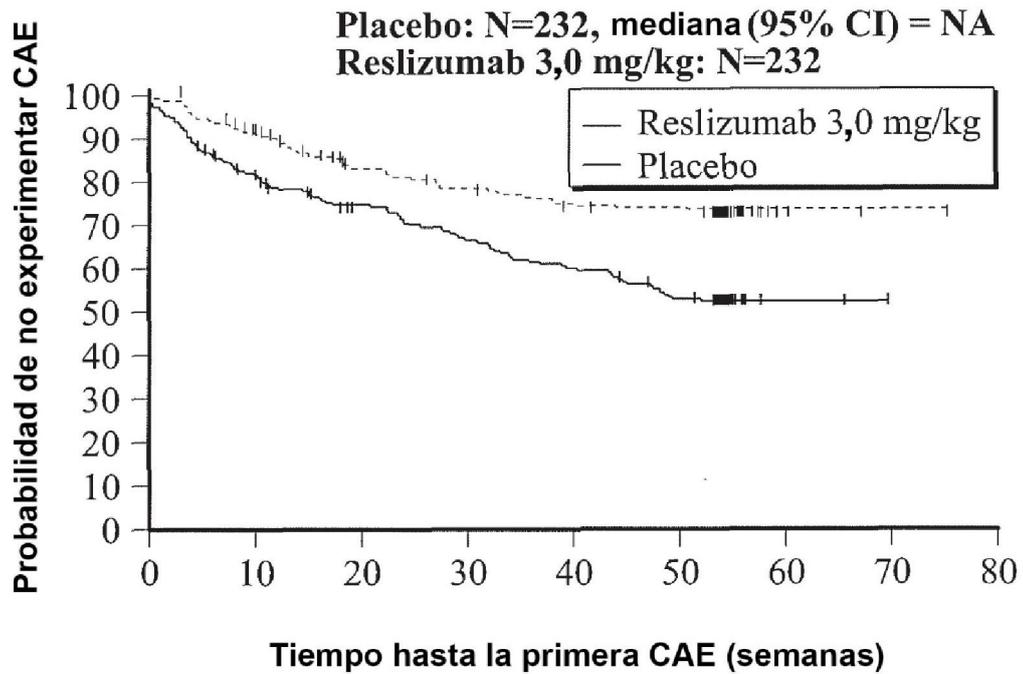


FIG. 12B

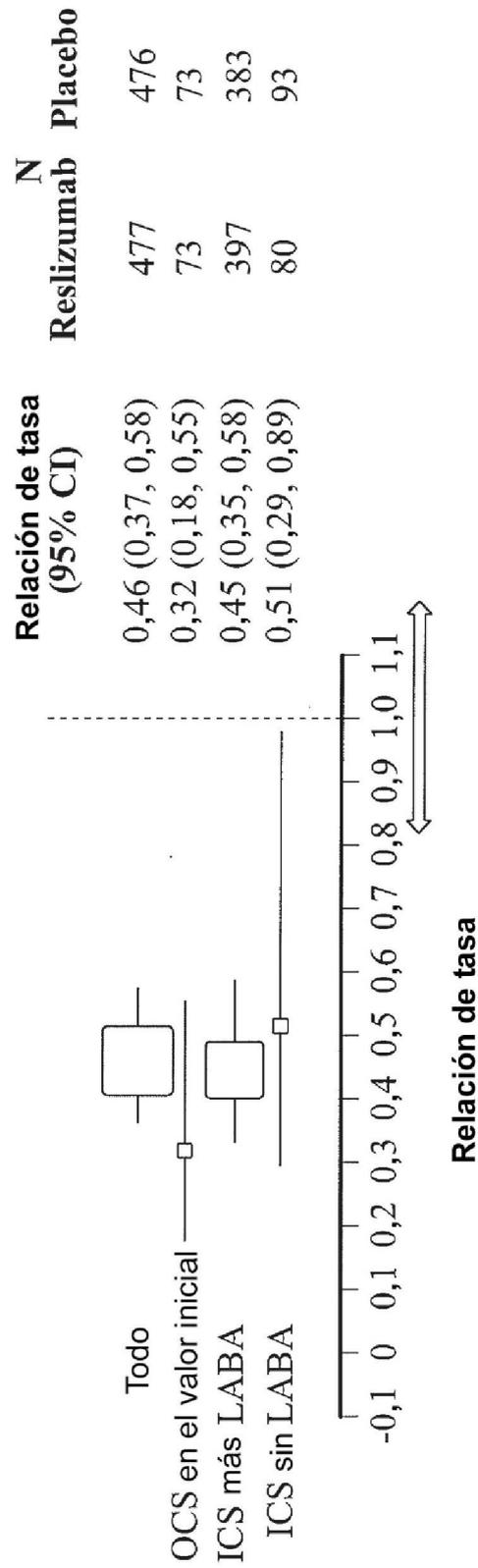


FIG. 12C

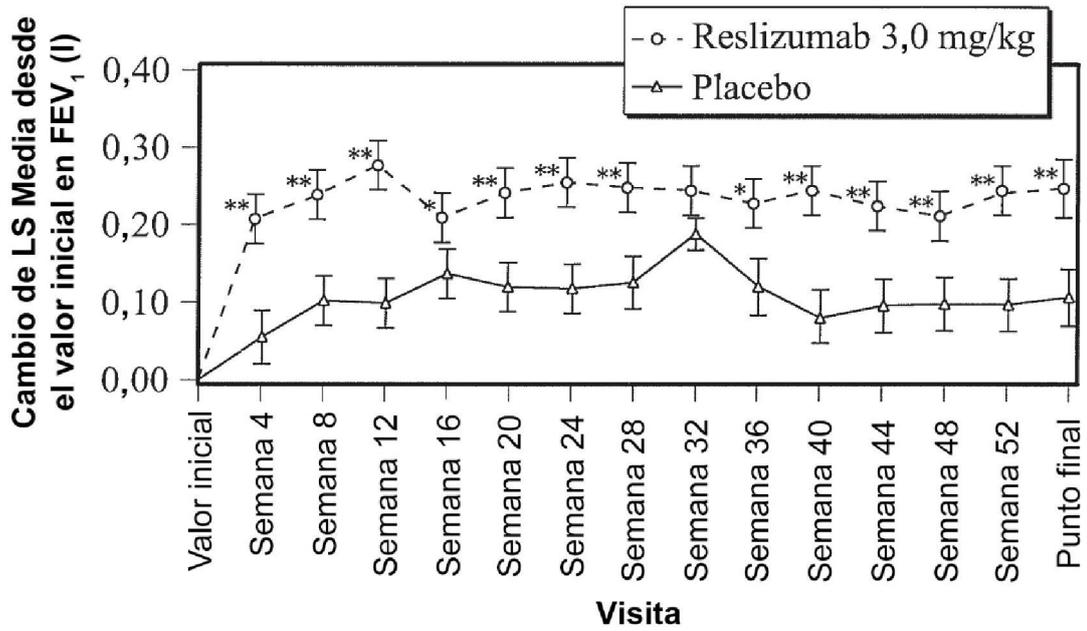


FIG. 13A

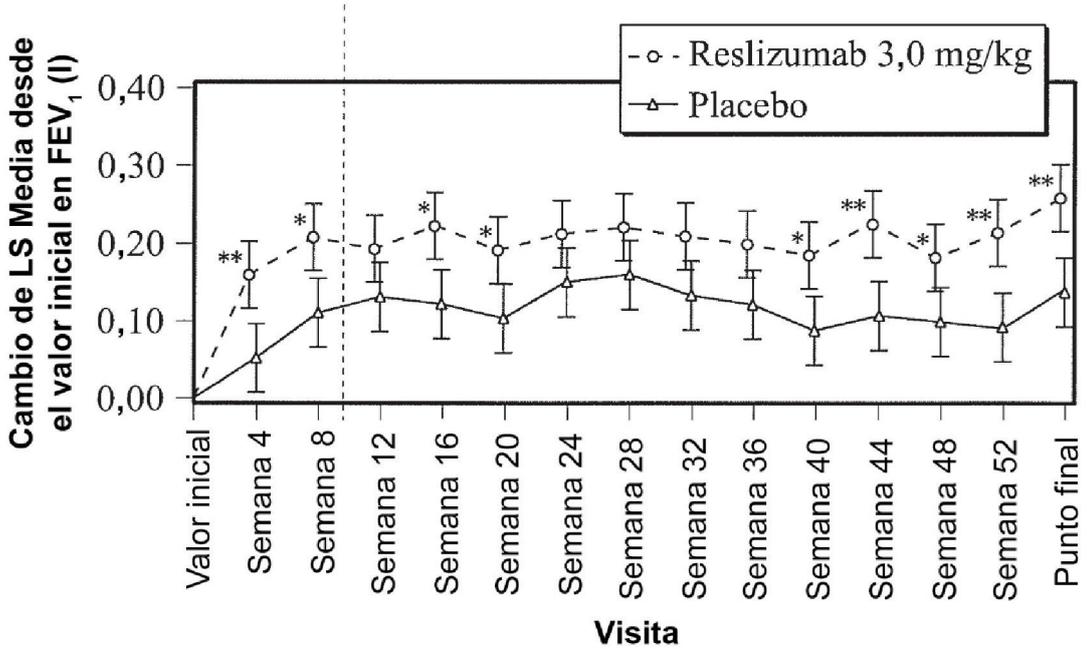


FIG. 13B

Media de mínimos cuadrados \pm SE del cambio desde el valor inicial hasta las semanas 16, 32, 52 y el Punto final en el cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ) por el Grupo de Tratamiento.

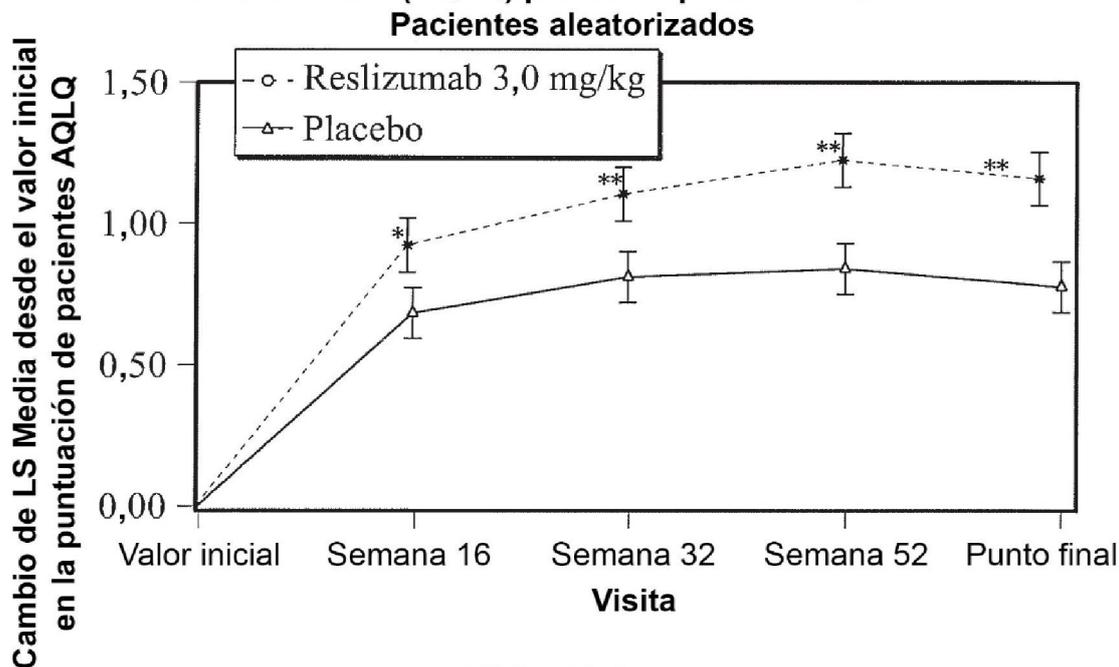


FIG. 13C

Media de mínimos cuadrados \pm SE del cambio desde el valor inicial hasta las semanas 16, 32, 52 y el Punto final en el cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ) por el Grupo de Tratamiento.

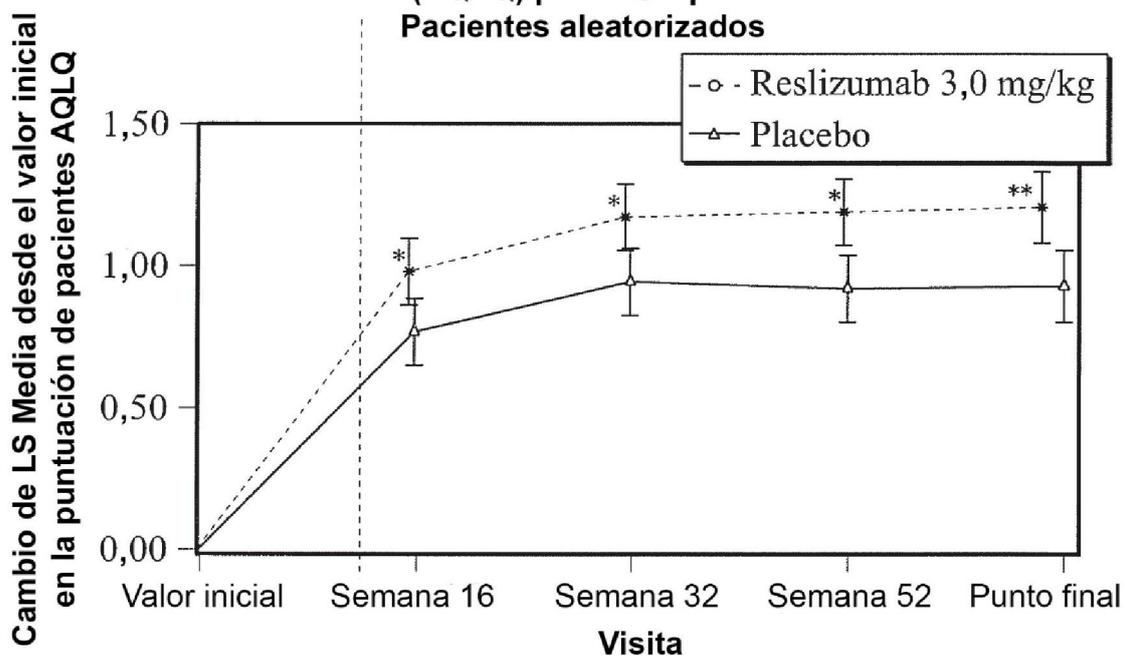


FIG. 13D

Cambio de LS Media desde el valor inicial en ACQ

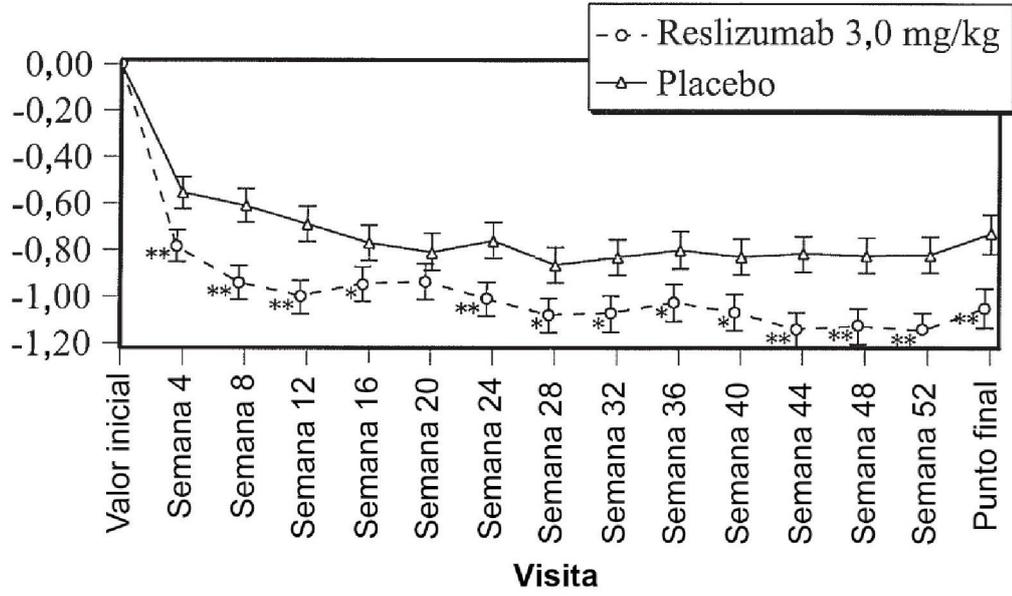


FIG. 14A

Cambio de LS Media desde el valor inicial en ACQ

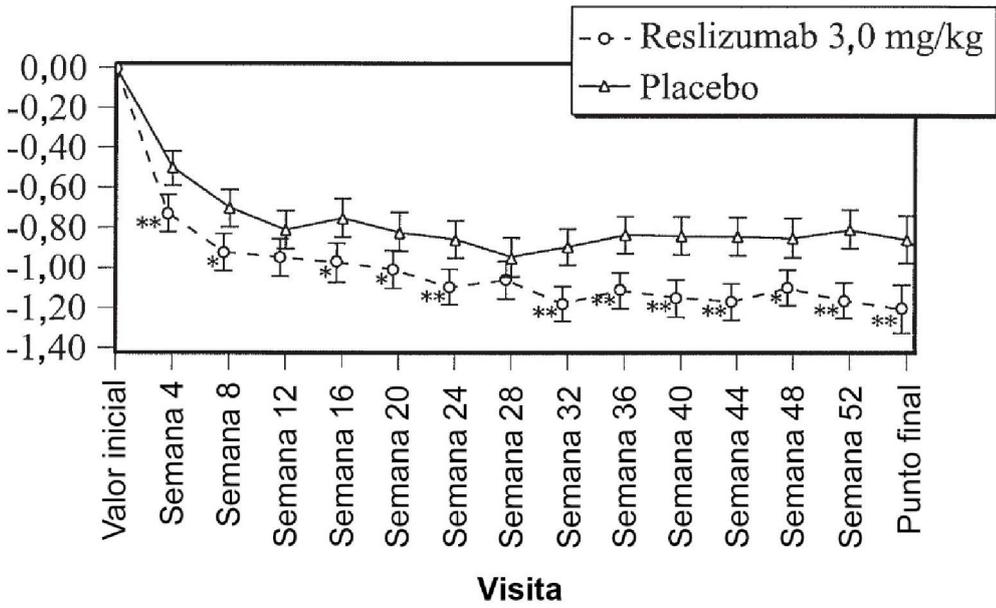


FIG. 14B

Cambio de LS Media desde el valor inicial en ASUI

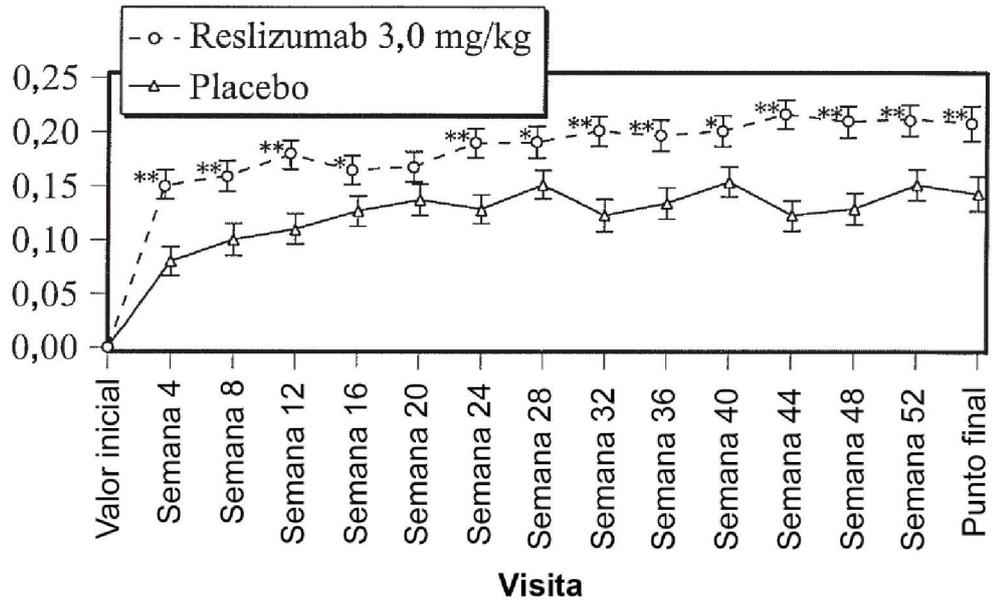


FIG. 15A

Cambio de LS Media desde el valor inicial en ASUI

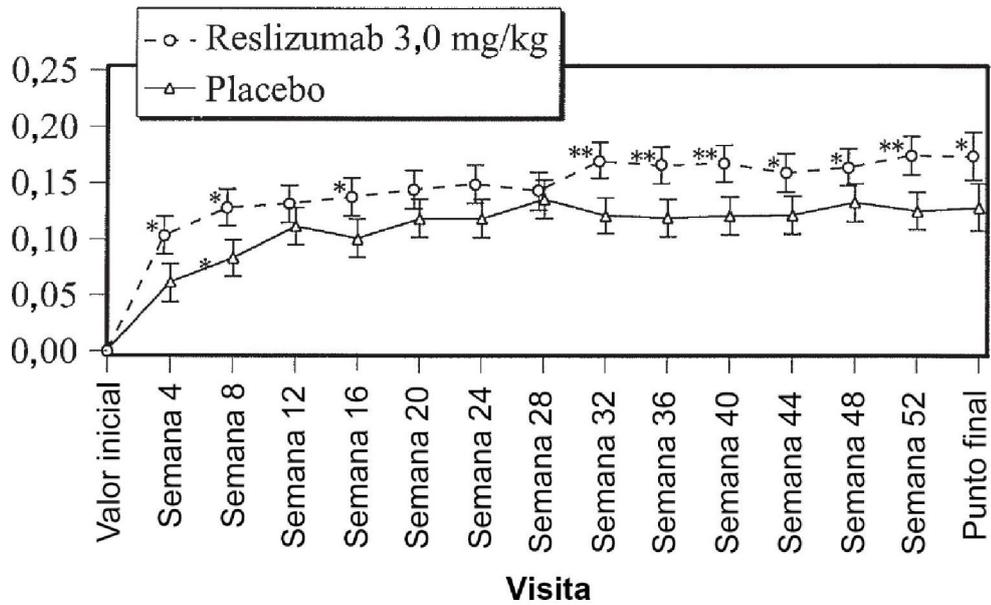


FIG. 15B

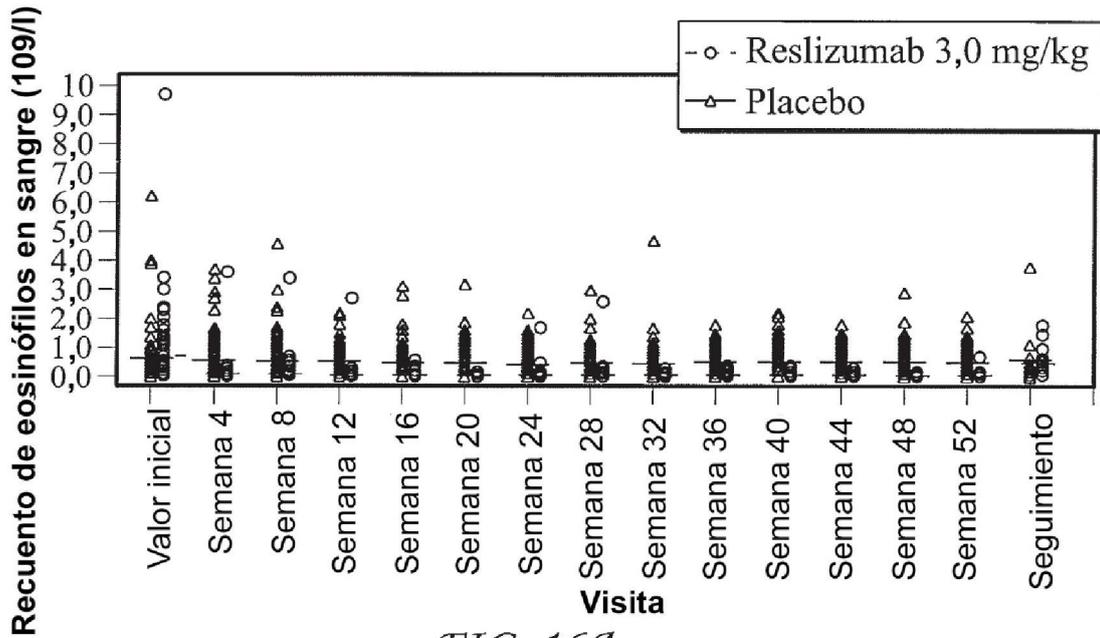


FIG. 16A

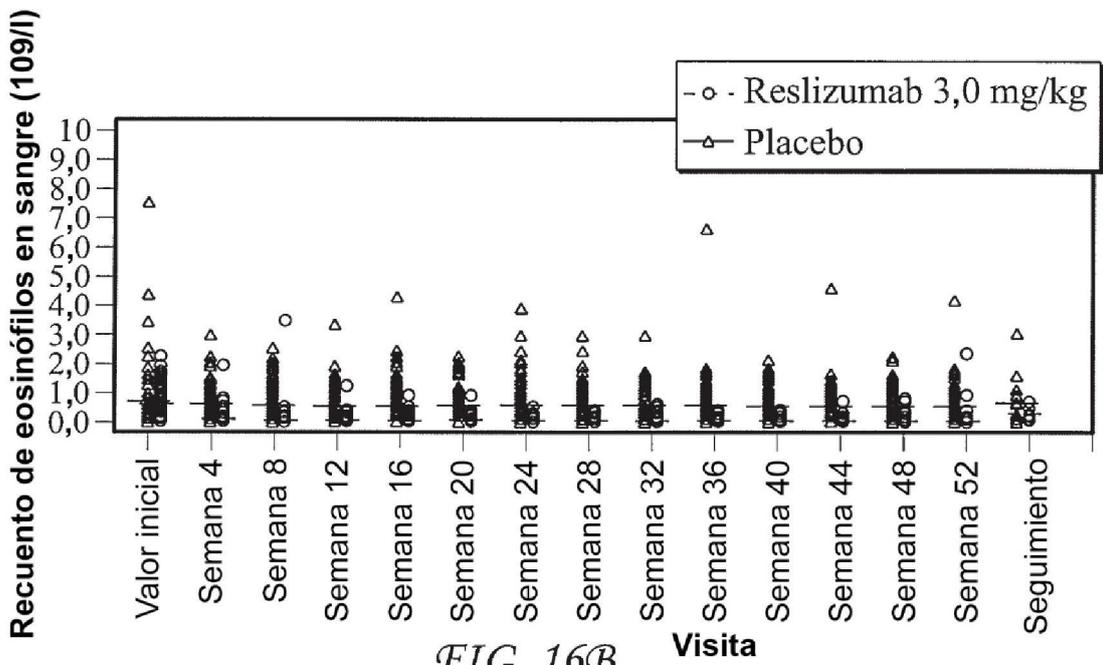
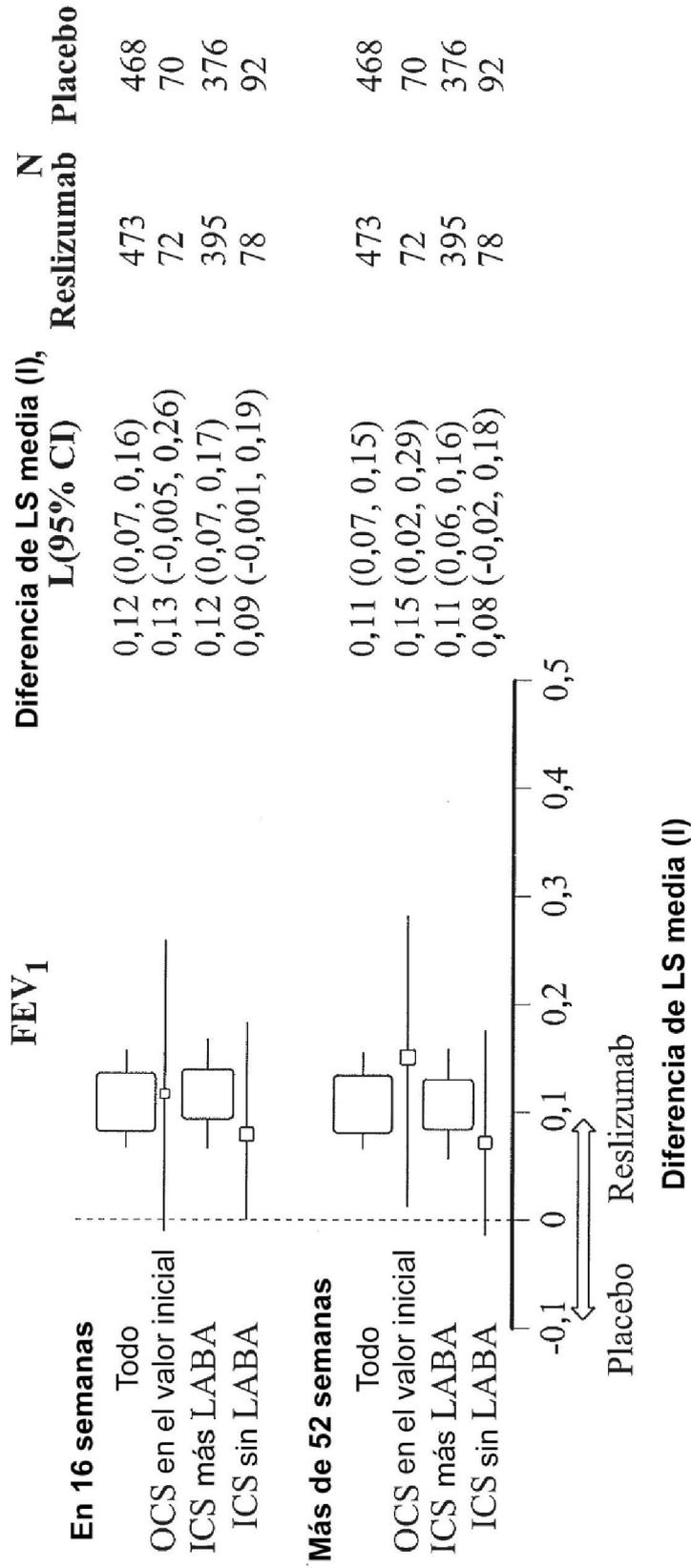


FIG. 16B



LS, mínimos cuadrados; FEV₁, Volumen expiratorio forzado en 1 segundo, OCS, corticosteroides orales; ICS, corticosteroides inhalados; LABA, beta agonista de larga actuación

FIG. 17

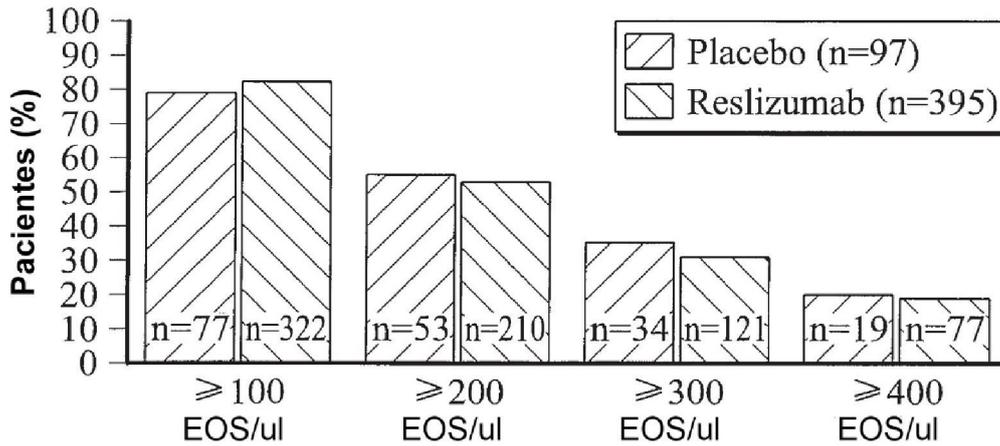


FIG. 18A

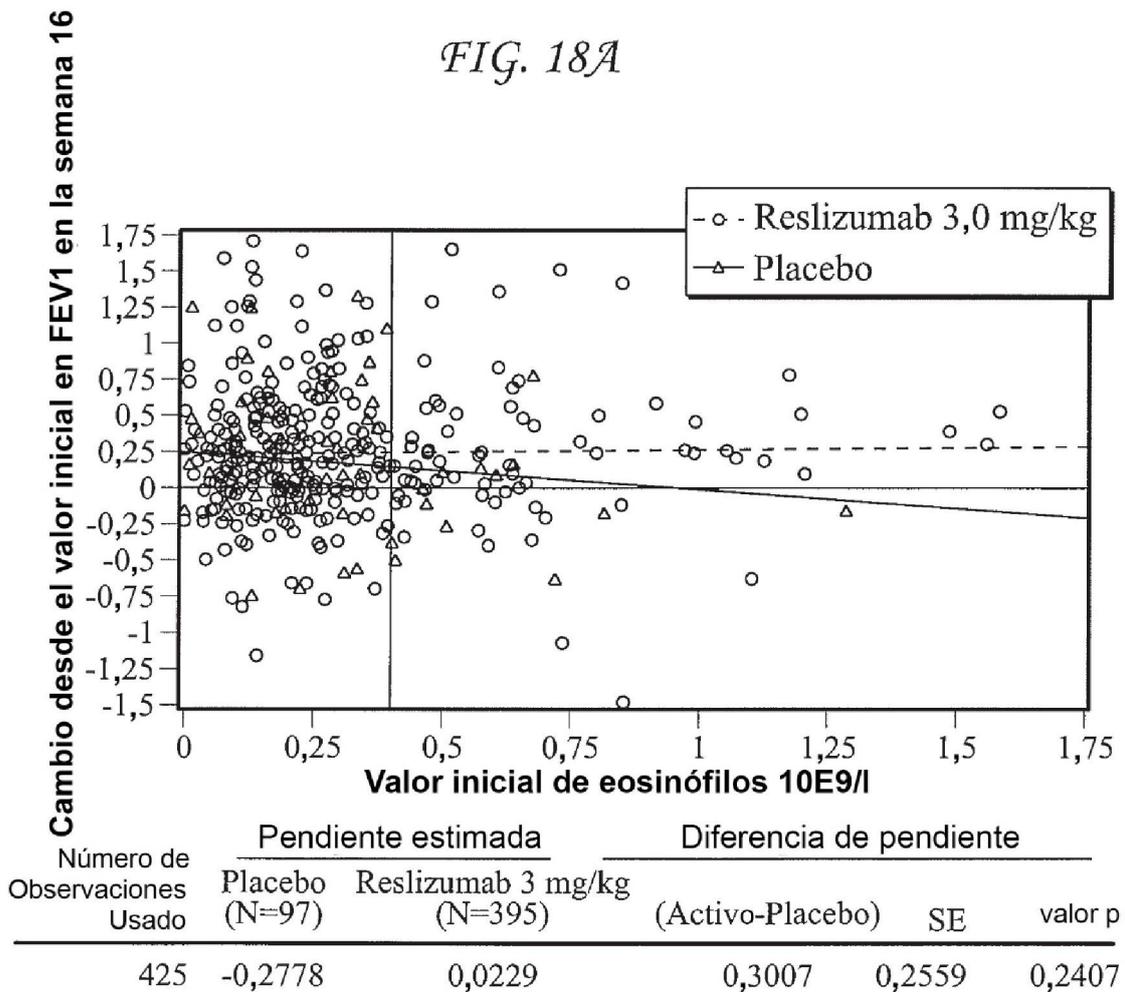


FIG. 18B

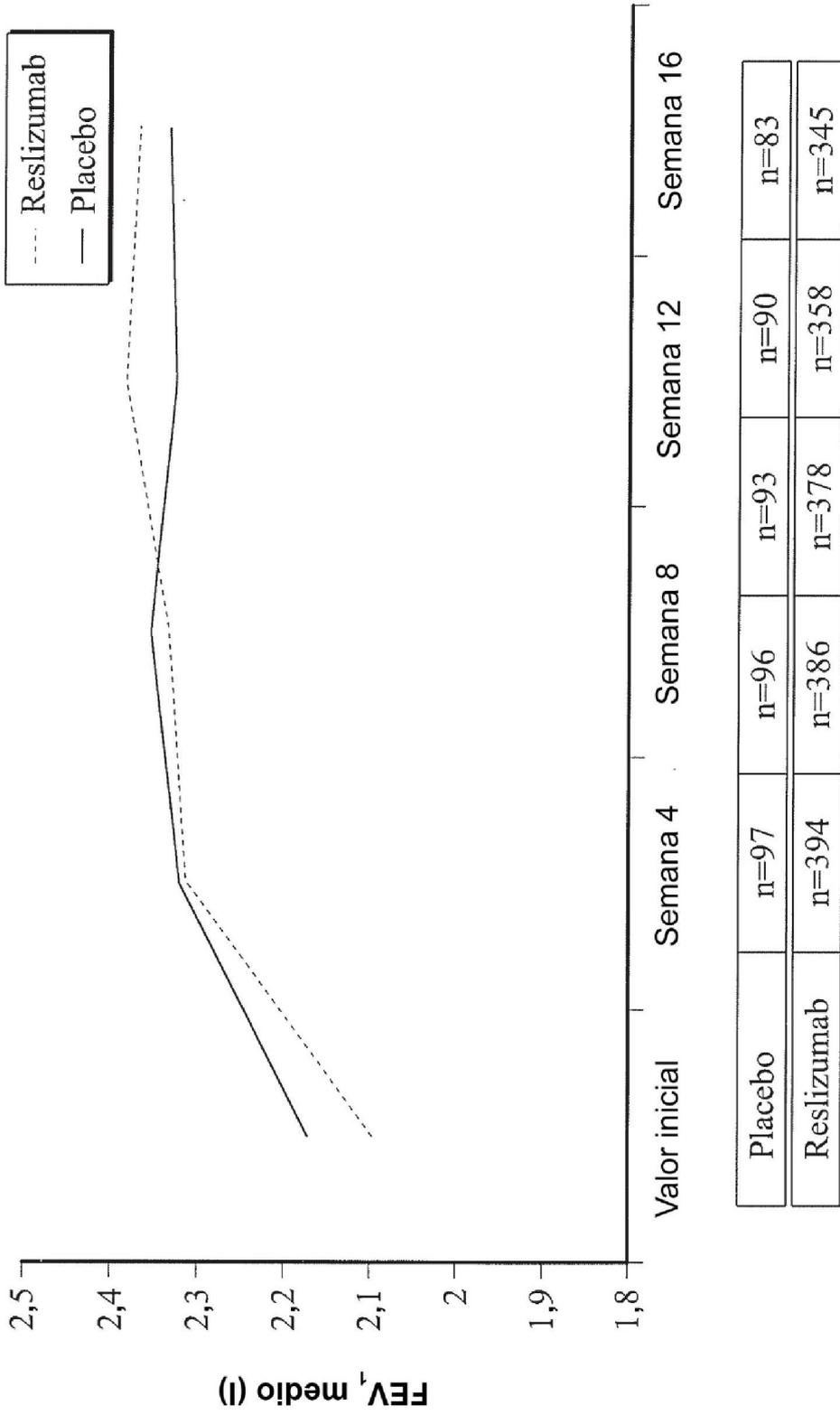


FIG. 18C

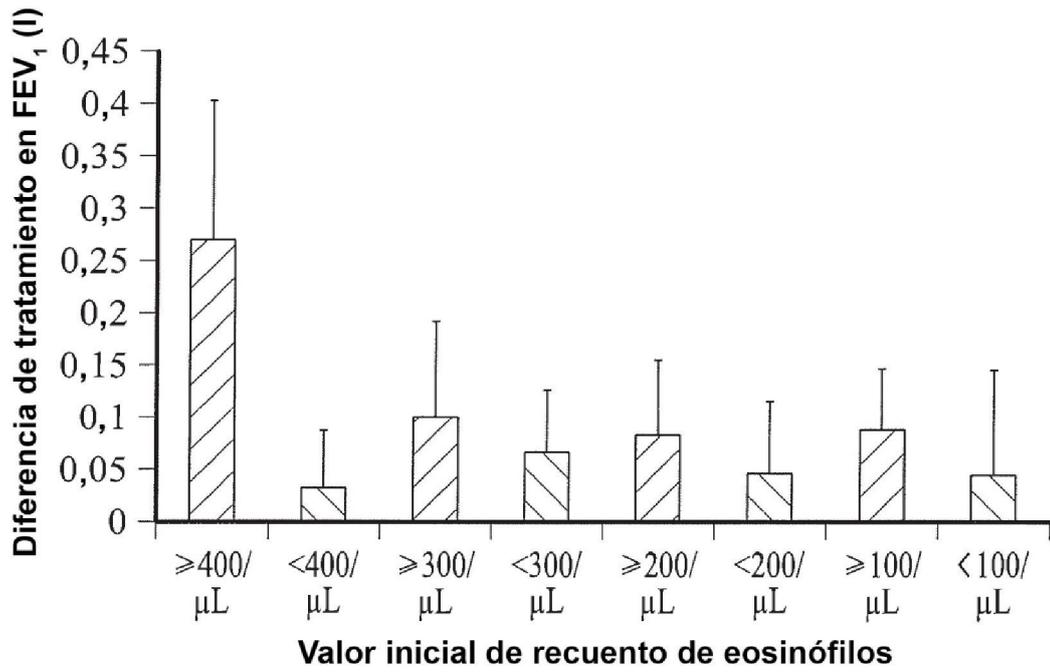


FIG. 18D

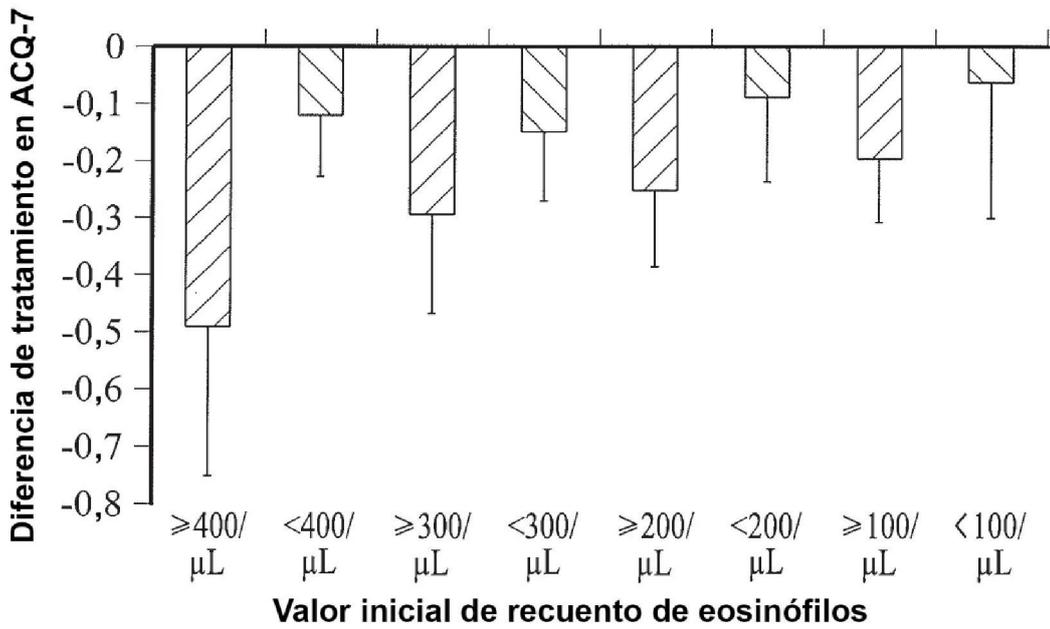


FIG. 18E

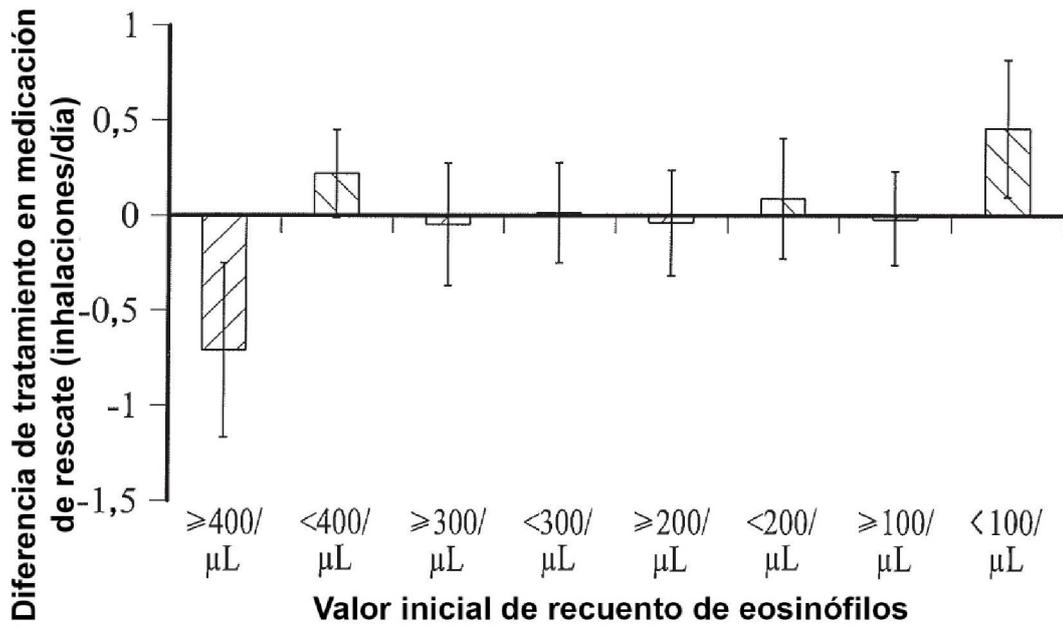


FIG. 18F

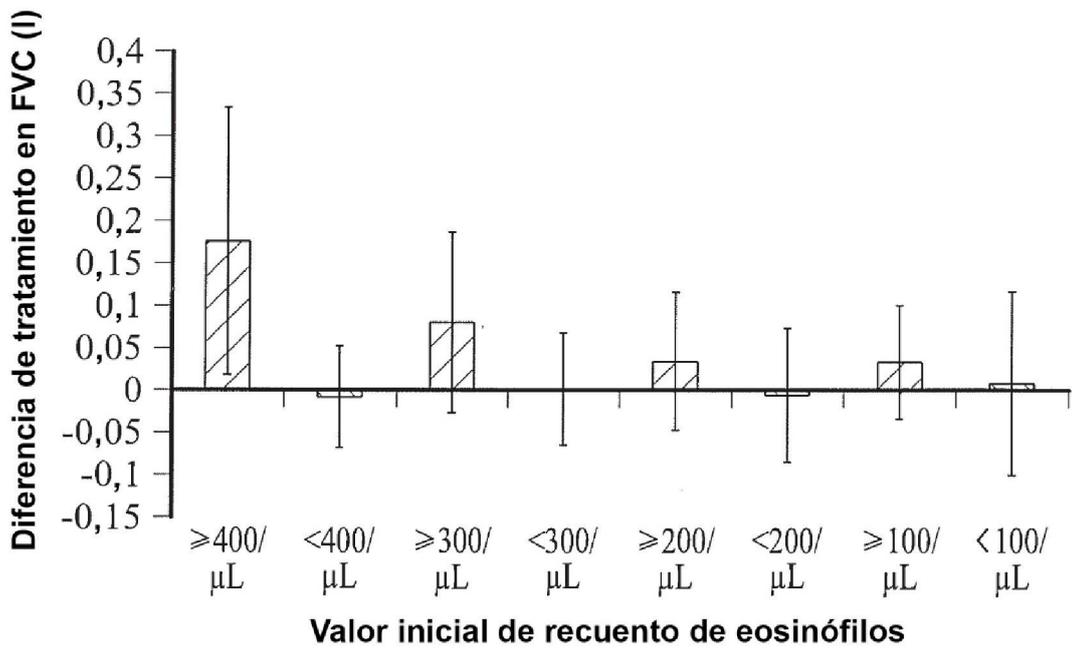


FIG. 18G

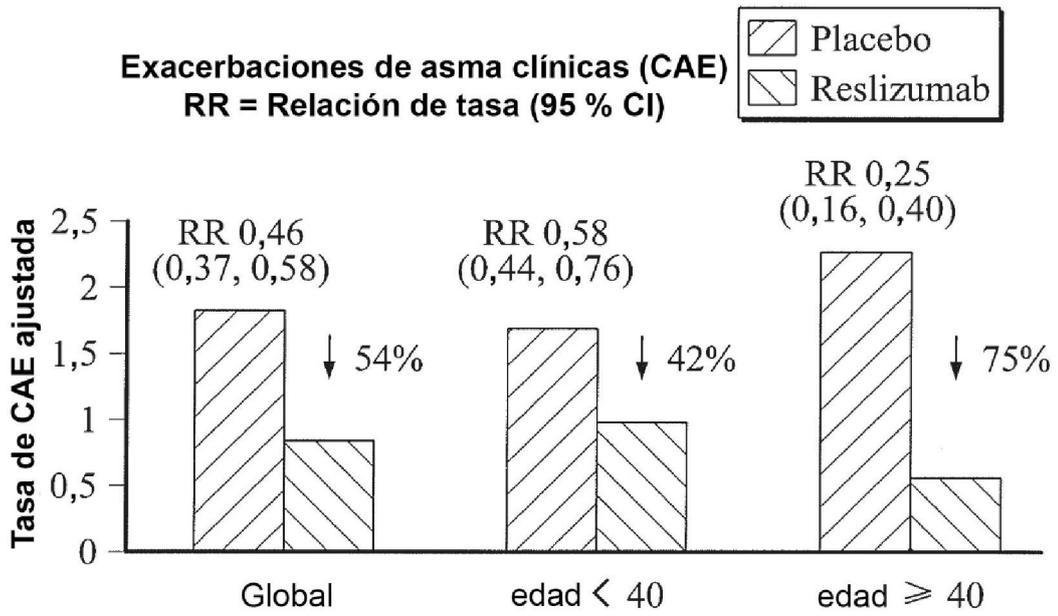


FIG. 19A

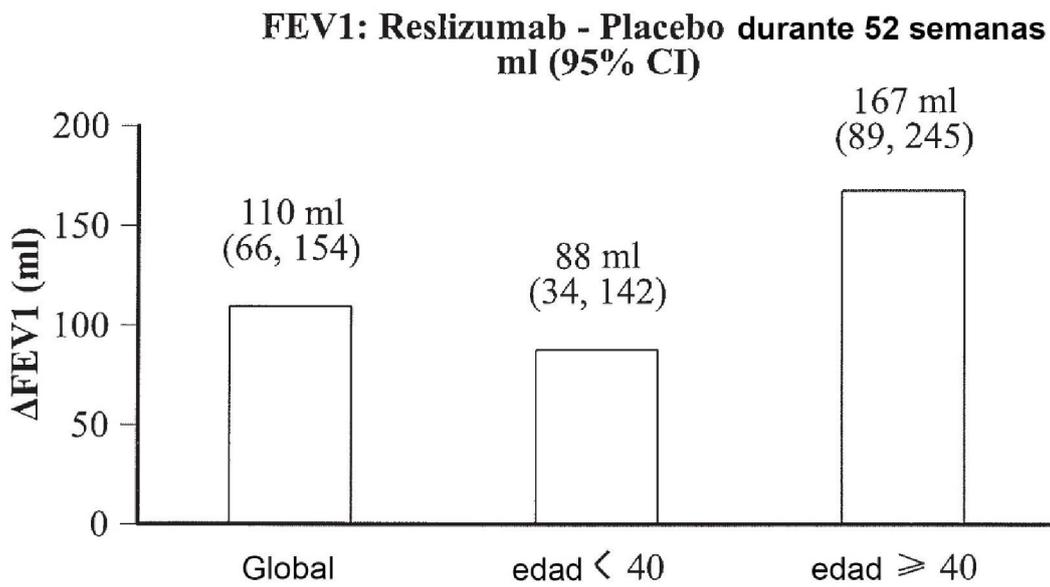


FIG. 19B

Reducción en porcentaje en las CAE por valor inicial de EOS > 400

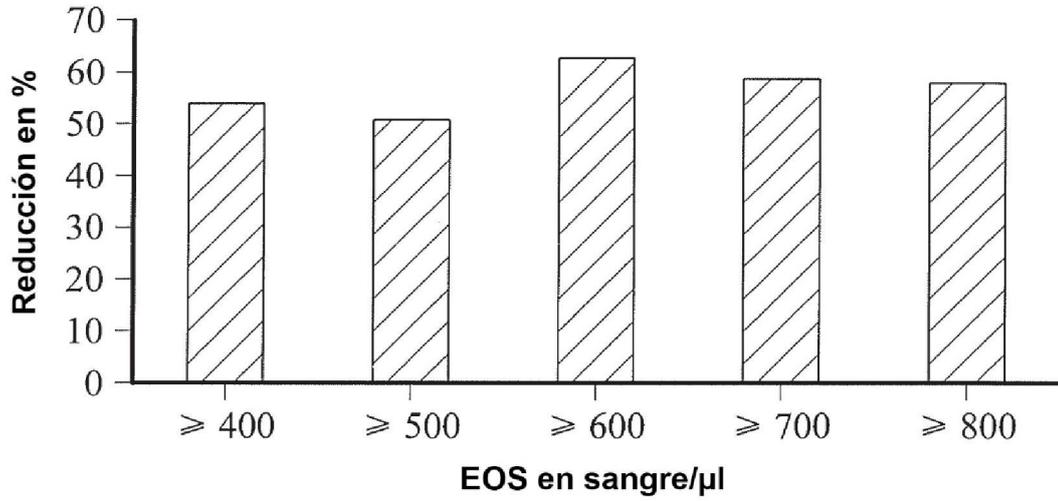


FIG. 20A

Efecto de tratamiento de FEV1 por valor inicial de EOS > 400

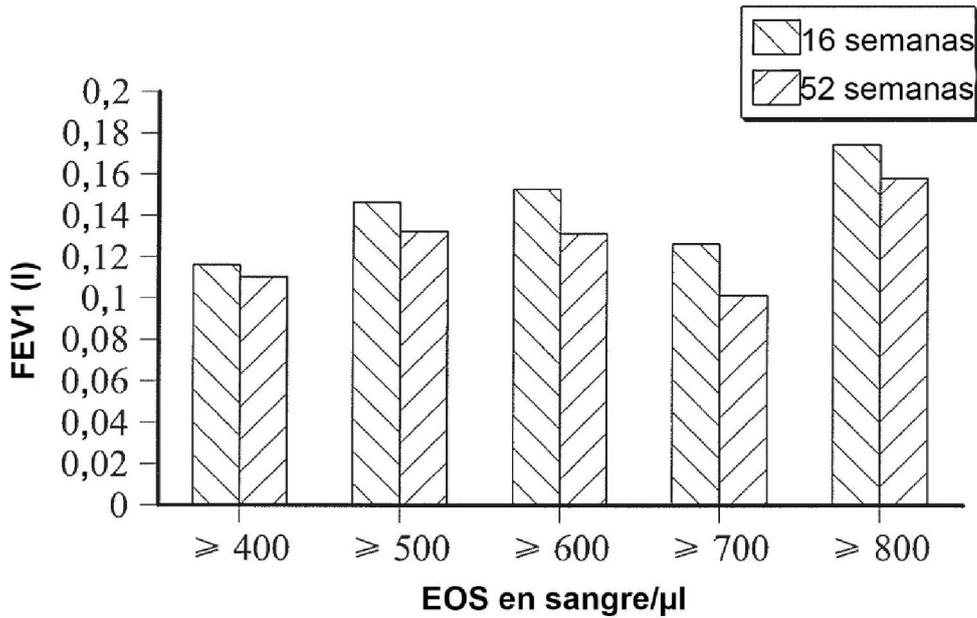
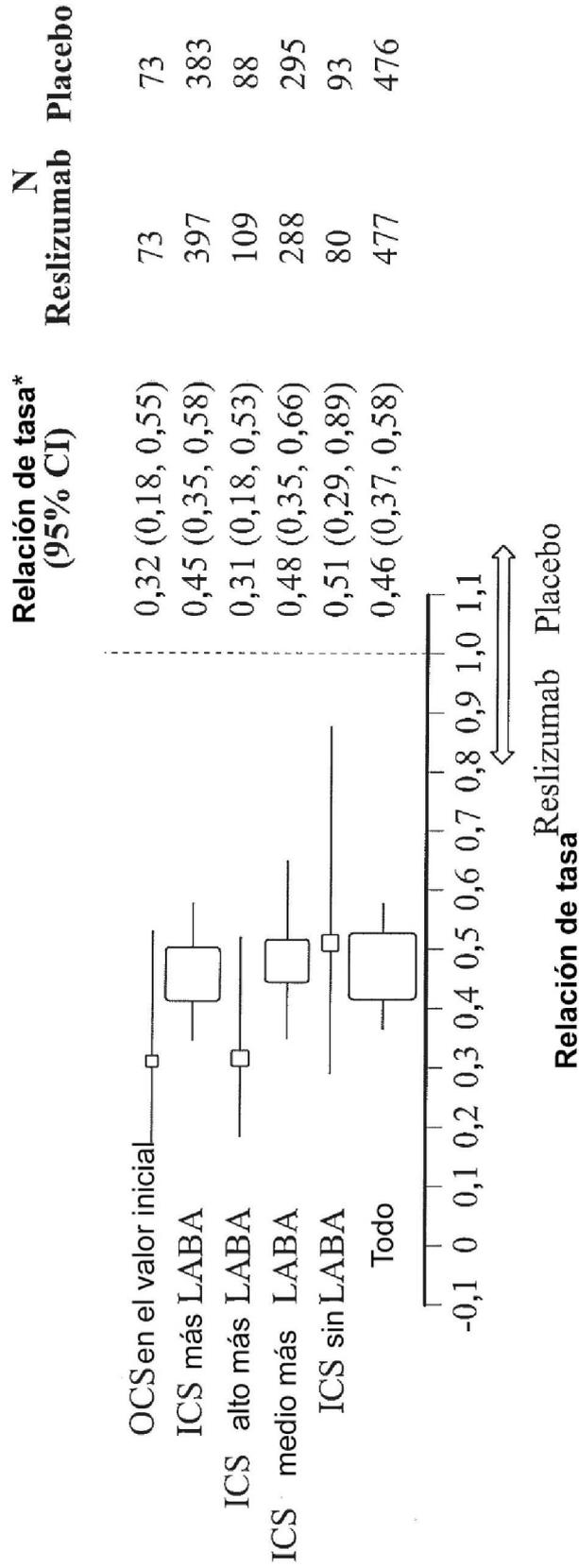


FIG. 20B



*reslizumab con respecto a placebo

CAE, exacerbaciones de asma clínicas; OCS, corticosteroides orales

ICS, corticosteroides inhalados; LABA, beta agonista de larga actuación

FIG. 21A

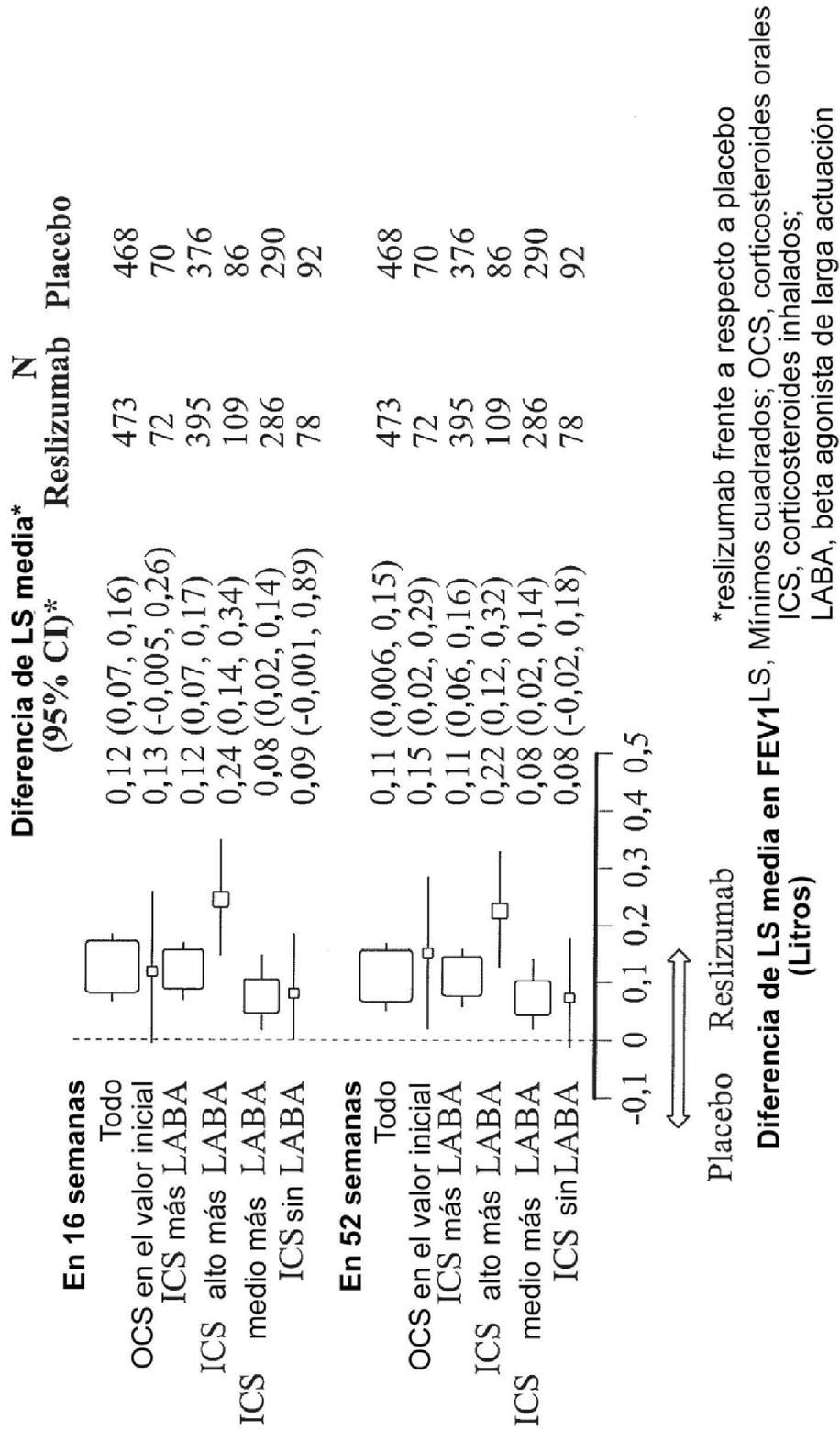


FIG. 21B