



Artículo original

Benralizumab en asma grave eosinófilica a un año de tratamiento. SEDENA

Benralizumab in severe eosinophilic asthma at one year of treatment. SEDENA

Rosa Isela Campos-Gutiérrez,* Nidia Karen Castellón-Benavides,† Saraid Cerda-Reyes,§
Juan Gabriel Maldonado-Hernández,¶ Héctor Alberto Cuevas-Mora,|| Venia Trejo-Uribe**

* Médico Especialista. Secretaría de la Defensa Nacional, Unidad de Especialidades Médicas. Servicio Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3146-5519>

† Médico Especialista. Secretaría de la Defensa Nacional, Unidad de Especialidades Médicas. Servicio Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3073-6604>

§ Médico Especialista. Secretaría de la Defensa Nacional, Unidad de Especialidades Médicas. Servicio Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8462-822X>

¶ Médico Especialista. Secretaría de la Defensa Nacional, Unidad de Especialidades Médicas. Servicio Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9313-1867>

|| Médico Especialista. Instituto Mexicano del Seguro Social. HGZ58. Estado de México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8349-7937>

** Médico Especialista que labora en AstraZeneca, México. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5715-4698>

Citar como: Campos-Gutiérrez RI, Castellón-Benavides NK, Cerda-Reyes S, Maldonado-Hernández JG, Cuevas-Mora HA, Trejo-Uribe V. Benralizumab en asma grave eosinófilica a un año de tratamiento. SEDENA. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2022; 31 (2): 37-42. <https://dx.doi.org/10.35366/109663>

RESUMEN

Introducción: el asma eosinófilica es el fenotipo más común del asma grave. Benralizumab recientemente fue aprobado para su uso en México en agosto de 2019 como tratamiento complementario para asma grave no controlada con fenotipo eosinofílico en pacientes adultos. **Objetivo:** el objetivo de este estudio es describir la eficacia y seguridad de benralizumab a 12 meses en pacientes con asma grave eosinofílica en población mexicana. **Material y métodos:** se trata de un estudio observacional, descriptivo con seguimiento a 12 meses en pacientes adultos mexicanos que asisten a la consulta de Alergia e Inmunología Clínica de la Unidad de Especialidades Médicas (SEDENA) con diagnóstico de asma grave eosinofílica no controlada, a los cuales se administró benralizumab 30 mg subcutáneo (SC) por un periodo de 12 meses. **Resultados:** se incluyen tres pacientes con asma eosinofílica grave no controlada en este reporte, quienes recibieron tratamiento con benralizumab 30 mg por un periodo de 12 meses. Se realizó una evaluación funcional pulmonar, clínica y de laboratorio a los 12 meses del tratamiento. El uso de benralizumab disminuyó el número de exacerbaciones en 95.2% con respecto a su basal y 66.7% de los pacientes no presentaron ninguna exacerbación durante el año en el

ABSTRACT

Introduction: eosinophilic asthma is the most common phenotype of severe asthma. Benralizumab was approved on August 2019 for its use in Mexico as a complementary treatment for severe uncontrolled asthma with eosinophilic phenotype in adult patients. **Objective:** the objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of Benralizumab in patients with severe eosinophilic asthma in the Mexican population. **Material and methods:** this is a descriptive observational study with a 12-month follow-up in Mexican adult patients who attend the Allergy and Clinical Immunology consultation of the Unit of Medical Specialties (SEDENA) with diagnosis of severe uncontrolled eosinophilic asthma, in whom benralizumab 30 mg subcutaneous (SC) was administered for a period of 12 months. **Results:** this report includes the results observed in three patients with uncontrolled severe eosinophilic asthma, who received treatment with benralizumab 30 mg for a period of 12 months. A pulmonary, clinical and laboratory functional evaluation was performed 12 months after treatment. The use of benralizumab decreased the number of exacerbations by 95.2% from baseline and 66.7% of the patients did not present any exacerbation during the year in which they received treatment with

Recibido: 16/12/2021. Aceptado: 03/01/2022

Correspondencia:

Rosa Isela Campos-Gutiérrez

Unidad Habitacional Militar Santa Fe V, Edif. B-303, Av. Paseo de la Reforma Núm. 2700, Col. Lomas Altas, 11950, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México, Tel: 55 39 29 43 40.

E-mail: roserein0710@gmail.com



que recibieron tratamiento con benralizumab. También se documentó mejoría en el control del asma, todos los pacientes mostraron mejoría en el cuestionario ACT, en promedio de 12 puntos y 66.7% (dos pacientes) alcanzaron un ACT ≥ 20 . En el cuestionario ACQ-5 a los 12 meses de tratamiento los pacientes presentaron disminución en la puntuación de 2.73. Asimismo, se documentó una reducción en el porcentaje del uso de ciclos de esteroides sistémicos en nuestros pacientes de 87.5 y 66.7% de los pacientes estuvieron libres del uso de ciclos de esteroides durante el año de tratamiento. En relación a la función pulmonar, 100% de los pacientes tuvieron una mejoría notable, en promedio de 561 mL en el FEV1 prebroncodilatador. **Conclusiones:** este estudio confirma la eficacia y seguridad de benralizumab en vida real, mejorando el control, la calidad de vida y la función pulmonar de los pacientes con asma grave eosinofílica, sin efectos adversos documentados relacionados con su administración a los 12 meses.

Palabras clave: asma grave, benralizumab, eosinófilos, biológicos IL-5, vida real.

*benralizumab. Improvement in asthma control was also documented, all patients showed improvement in the ACT questionnaire, on average of 12 points and 66.7% (two patients) reached an ACT ≥ 20 . In the ACQ-5 questionnaire at 12 months of treatment, the patients presented a decrease in the score of 2.73. Likewise, a reduction in the percentage of the use of systemic steroid cycles in our patients of 87.5% was documented, and 66.7% of the patients were free of steroid use during the year of treatment. Regarding lung function, 100% of the patients had a notable improvement in lung function, an average of 561 mL in FEV1 pre-bronchodilator. **Conclusion:** this study confirms the efficacy and safety of benralizumab in real life, improving the control, quality of life and lung function of patients with severe eosinophilic asthma, without documented adverse effects related to its administration at 12 months.*

Keywords: severe asthma, benralizumab, eosinophils, IL-5 biologics, real life.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea, con manifestaciones clínicas diversas que pueden variar con el tiempo; éstas incluyen sibilancias, disnea, opresión torácica, tos y limitación del flujo aéreo,¹ el asma afecta 1-18% de la población en ciudades desarrolladas y se asocia con gastos elevados en salud.² Existen diferentes maneras de clasificar el asma, algunas de estas clasificaciones se basan en su etiología, el tipo de respuesta inducida o el control clínico;³ sin embargo, todos los tipos de asma se caracterizan por un daño considerable a la barrera epitelial, inflamación intensa de mucosas y epitelios, disminución en la producción de péptidos antimicrobianos especialmente catelicidina y un aumento en la susceptibilidad a la colonización e infección por microorganismos patógenos para la vías aéreas.⁴ Un elemento común a todas las variedades de esta enfermedad es la inflamación, en múltiples ocasiones este fenómeno llega a ser tan intenso que ocasiona la remodelación de las paredes de las vías respiratorias, esto debido a la liberación de mediadores solubles, los cuales están relacionados con la reparación del tejido, producción de moco, proliferación de músculo, angiogénesis y fibrogénesis.⁵

El asma grave no controlada afecta aproximadamente de 3 a 5% de todos los pacientes adultos con asma y se caracteriza por síntomas continuos y exacerbaciones recurrentes, a pesar de la adherencia a las terapias inhaladas en dosis altas.⁶ El asma eosinofílica es el fenotipo más común del asma grave. Se caracteriza por una producción y liberación anómala de citocinas de tipo 2 como la IL-5, por los linfocitos T colaboradores de tipo 2 (Th2) y las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC-2). Con activación de eosinófilos y aumento de su recuento en sangre y vías respiratorias, a pesar del tratamiento con dosis altas de

corticosteroides inhalados. La diferenciación, supervivencia y activación de los eosinófilos está regulada principalmente por la IL-5, una citocina que se une a su receptor (IL-5R), situado en la superficie de eosinófilos y basófilos, y que desempeña un papel fundamental en la patogénesis y gravedad del asma.⁷ Aunque muchos pacientes con asma eosinofílica por lo general se benefician del tratamiento con CSI, algunos sujetos que expresan los fenotipos más graves de inflamación de las vías respiratorias tipo 2 no pueden controlarse adecuadamente con corticosteroides inhalados e incluso sistémicos. En este sentido, debido al papel central que desempeña la IL-5 en la promoción, prolongación y expansión de la inflamación eosinofílica, esta citocina y su receptor representan dianas moleculares adecuadas de tratamientos biológicos complementarios para el asma tipo 2 grave.⁸ Se han investigado varios anticuerpos monoclonales que actúan en esta vía y tres agentes ya han recibido aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en el asma eosinofílica.⁹ Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa, que se une al IL-5R a través de su dominio Fab a la subunidad alfa del receptor de IL-5, bloqueando la unión de la IL-5 a su receptor,¹⁰ lo que provoca una inhibición de la diferenciación y maduración de los eosinófilos en la médula ósea.¹¹ Además, este anticuerpo es capaz de unirse a través de su dominio Fc fucosilado a la región R11a del receptor Fc γ situado en células NK, macrófagos y neutrófilos, induciendo así una intensa citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) tanto de los eosinófilos circulantes como de los residentes en tejidos. Esta doble función del benralizumab induce una disminución casi completa de los eosinófilos de una forma rápida y mantenida mucho mayor que la inducida por otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra la IL-5.

El objetivo de este estudio es dar a conocer las primeras experiencias clínicas en vida real de seguridad y eficacia con benralizumab en pacientes mexicanos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar del uso de altas dosis de corticosteroides inhalados (CEI), y un segundo controlador como una alternativa a otros agentes que actúan directamente sobre la IL-5.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio. Se trata de un estudio observacional, unicéntrico, descriptivo en el que se incluyeron tres pacientes adultos > 18 años de edad (Tabla 1), con diagnóstico de asma grave de acuerdo con los criterios del ATS/ERS,¹² con fenotipo eosinofílico atendidos en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica de la Unidad de Especialidades Médicas en la SEDENA, a quienes, previo consentimiento informado, se les administró tratamiento complementario con benralizumab desde el mes de marzo de 2020 hasta marzo de 2021. Los pacientes incluidos cumplieron con las siguientes características clínicas y de laboratorio para ser candidatos a la administración de benralizumab: diagnóstico de asma al menos 12 meses previos, tratamiento estable con dosis altas de esteroides inhalados más un segundo controlador; eosinófilos séricos elevados (> de 300 cels/ μ L); dos o más exacerbaciones en el último año; prueba de control del asma (ACT, del inglés); cuestionario del control del asma-5 (ACQ-5 del inglés). Además se corroboró que los pacientes tuvieran adecuada técnica de inhalación y adherencia al tratamiento inhalado. Con el fin de evaluar la respuesta de nuestros

pacientes a benralizumab, se documentó durante el año de tratamiento si presentaban exacerbaciones (definidas como empeoramiento de los síntomas de asma que llevaron a la administración de esteroides orales por más de tres días), el uso de corticosteroides orales (CEO), cambios en la puntuación en el cuestionario ACT a los 12 meses de tratamiento (de acuerdo a la puntuación obtenida se clasificó a los pacientes de la siguiente manera: bien controlado ≥ 20 puntos, parcialmente controlado 16-19 puntos y mal controlado ≤ 15 puntos); cambios en el cuestionario ACQ-5 (de acuerdo a la puntuación obtenida se clasificó a los pacientes como: bien controlado < 0.75 puntos; parcialmente controlado 0.75-1.5 puntos y mal controlado ≥ 1.5 puntos). Por último, se evaluaron a los 12 meses los cambios en la puntuación del cuestionario de síntomas nasosinusales-22 (SNOT-22), el cual es un cuestionario de calidad de vida específico para esta patología, el cual consta de 22 puntos que pueden ser calificados por el paciente en una escala de 0 a 5, según la intensidad de los síntomas en las dos semanas previas a la valoración, donde 0 corresponde a ningún síntoma y 5 corresponde a la peor sintomatología posible. De esta forma, se obtiene un resultado total que puede oscilar entre 0 y 110 puntos y los valores más elevados de resultado total están asociados a una peor calidad de vida. El cuestionario SNOT-22 se aplicó en un solo paciente, que además del diagnóstico de asma, contaba con patología asociada de rinosinusitis. Para evaluar el efecto de benralizumab en la función pulmonar se realizó espirometría a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio de forma basal y se repitió a los 12 meses del tratamiento, de donde tomamos los valores

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes.

Pacientes	1	2	3
Género	Masculino	Masculino	Femenino
Edad	36	19	19
Índice de masa corporal	25.2	36.2	25.5
Otras comorbilidades	EREA	Alergia alimentaria Rinitis alérgica	Antecedente de displasia broncopulmonar
CEI (dosis cada 12 h)	Fluticasona 500 μ g	Budesónida 320 μ g	Budesónida 320 μ g
Segundo controlador (cada 12 h)	Salmeterol 500 μ g	Formoterol 9 μ g + Tiotropio 18 μ g	Formoterol 9 μ g
Tratamiento previo con biológico	No	Omalizumab 300 mg de 2013 a 2017	Omalizumab 150 mg por un año
Número de eosinófilos al ingreso	740	410	550
IgE (UI/mL)	96.6	232.8	86.3
Atopia (pruebas cutáneas positivas o IgE específica)	No	Sí	Sí
Uso de CEO de forma continua	No	No	No
ACT (puntos)	5	8	12
ACQ-5 (puntos)	4.8	3.4	2.0
SNOT-22 (puntos)	108	5	7
Exacerbaciones al inicio del tratamiento	10	5	7
Ciclos de CEO previo al inicio del tratamiento	0	5	3
FEV1 basal (%)	71	65	33

Tabla 2: Resultados a un año.

	Pacientes		
	1	2	3
ACT			
Basal	5	8	12
12 meses	25	22	14
ACQ-5			
Basal	4.8	3.4	2.4
12 meses	0.2	1.2	1.0
SNOT-22			
Basal	108	No aplicado	No aplicado
12 meses	5	–	–
FEV1 mL (%) prebroncodilatador			
Basal	2,750 (71)	3,390 (65)	1,140 (33)
12 meses	3,420 (99)	3,853 (90)	1,690 (57)
No. de exacerbaciones			
Basal	10	5	7
12 meses	0	0	1
No. ciclo de esteroides			
Basal	0	5	3
12 meses	0	0	1
Cuenta de eosinófilos en sangre periférica			
Basal	740	410	550
12 meses	10	20	10

ACT = *asthma control test*. ACQ-5 = *asthma control questionnaire-5*. SNOT-22 = cuestionario de síntomas nasosinusales-22. FEV1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

en mililitros y el porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1, del inglés) prebroncodilatador para evaluar el cambio.

Por último, se evaluó el conteo de eosinófilos en sangre de forma basal y a los 12 meses de iniciado el tratamiento con benralizumab para corroborar el efecto de depleción de eosinófilos asociado a benralizumab en los diferentes estudios clínicos de referencia.

RESULTADOS

Se incluyen en este reporte un total de tres pacientes con asma grave eosinofílica no controlada, quienes recibieron tratamiento con benralizumab 30 mg vía subcutánea cada cuatro semanas en las tres primeras dosis; para continuar la administración de 30 mg cada ocho semanas por un periodo de 12 meses. Las características clínicas de los pacientes aparecen en la [Tabla 1](#). Parámetros evaluados. Se realizó una evaluación funcional pulmonar, clínica y de laboratorio a los 12 meses del tratamiento, que se presenta en la [Tabla 2](#). Con respecto a la mejoría en el control del asma, todos los pacientes mostraron mejoría en el cuestionario ACT, en promedio se encontró una mejoría de 12 puntos en nuestros pacientes. Y al cabo de 12 meses, 66.7% (dos pacientes) de los pacientes mostraron un ACT \geq 20, es decir, bien controlados. Con respecto al cuestionario ACQ-5 a los 12 meses de

tratamiento comparado con sus basales, los pacientes presentaron en promedio una disminución en la puntuación de 2.73. De acuerdo con los estándares internacionales, en este cuestionario se requiere un cambio mínimo de 0.5 puntos para considerarlo estadísticamente significativo después de aplicar alguna variable, por lo que consideramos que todos nuestros pacientes evaluados con esta herramienta, presentaron un cambio importante a pesar de que sólo un paciente, quien corresponde a 33.4% se puede definir como bien controlado, como puede observarse en la [Tabla 2](#). En cuanto a la eficacia de benralizumab para disminuir el número de exacerbaciones, observamos en promedio en los pacientes incluidos una reducción de las exacerbaciones de 95.2% con respecto a su basal y 66.7% de nuestros pacientes (dos pacientes) no presentaron ninguna exacerbación durante el año que estuvieron recibiendo tratamiento con benralizumab. Al igual que en las exacerbaciones, hubo una reducción en el porcentaje del uso de ciclos esteroides sistémicos en nuestros pacientes de 87.5% con respecto al uso antes del inicio del tratamiento y 66.7% de los pacientes estuvieron libres del uso de ciclos de esteroides sistémicos durante la administración de benralizumab en el año de tratamiento ([Tabla 2](#)). En cuanto a la función pulmonar, 100% de los pacientes tuvieron una mejoría notable en esta evaluación, en promedio los pacientes tuvieron una mejoría de 561 mL en el FEV1 prebroncodilatador a los 12 meses de tratamiento y

66.7% de los pacientes lograron obtener un FEV1 por arriba de 90% de su predicho de acuerdo con edad y sexo. Con respecto a los síntomas nasales el puntaje del paciente número uno en el cuestionario SNOT-22 tuvo una disminución en el puntaje de 103 puntos, lo que indica que los síntomas nasales de nuestro paciente prácticamente desaparecieron durante el año de tratamiento con benralizumab. A lo largo de los 12 meses de tratamiento con benralizumab ninguno de los pacientes presentó efectos adversos asociados a la aplicación del fármaco (locales ni sistémicos) o a la reducción de los niveles de eosinófilos, los cuáles a los 12 meses de tratamiento se encontraban prácticamente cercanos a cero como puede observarse en la *Tabla 2*.

DISCUSIÓN

Los estudios clínicos de benralizumab SIROCCO;¹³ CALIMA;¹⁴ ZONDA¹⁵ y BORA¹⁶ han demostrado que benralizumab es efectivo y seguro en el tratamiento de los pacientes con asma grave eosinofílica no controlada. El presente estudio confirma en vida real que el uso de benralizumab reduce las exacerbaciones, mejora el control del asma, reduce el uso de esteroides sistémicos y mejora la función pulmonar en pacientes mexicanos.

Lo que se observa en los pacientes incluidos es que se logró una reducción de las exacerbaciones en 95.2%, lo que significa que es una reducción incluso más alta que la reportada en los estudios SIROCCO¹³ y CALIMA,¹⁴ donde la reducción de exacerbaciones fue de 42 y 36% al año.

Aunado a la reducción de las exacerbaciones hubo también una reducción en la necesidad de administrar esteroides orales en nuestros pacientes a lo largo del año, por lo que el uso de esteroides en estos pacientes se redujo en 87.5%, lo que significa que hemos disminuido las complicaciones a largo plazo asociadas al uso crónico de esteroides sistémicos en estos pacientes.

El incremento en el puntaje de los cuestionarios de control del asma ACT y ACQ-5 demostró que a los 12 meses de tratamiento con benralizumab, 66% de los pacientes alcanzaron el control y 33% (un paciente) mejoró su puntuación en más de 0.5, que es el mínimo necesario para evaluar la respuesta en el cuestionario ACQ-5.

Con respecto a la función pulmonar, hubo incremento en promedio del FEV1 prebroncodilatador de 561 mL, cantidad por arriba de la descrita en los estudios SIROCCO¹³ y CALIMA,¹⁴ donde se reportó un incremento de 159 y 112 mL respectivamente.

Sólo fue posible administrar el cuestionario SNOT-22 en un paciente, ya que era el único que además contaba con síntomas nasosinusales asociados a la patología de base, para evaluar la mejoría en los síntomas mencionados y calidad de vida en este cuestionario el porcentaje de cambio fue de 95%. Consideramos que esta herramienta

debe ser utilizada en todos los pacientes con asma y síntomas rinosinusales para establecer si los resultados aquí obtenidos son reproducibles.

Con respecto a la seguridad, después de la administración a lo largo de un año de benralizumab los pacientes reportados no experimentaron efectos adversos locales o sistémicos, por lo que consideramos que benralizumab fue bien tolerado. Hasta el momento de esta publicación no se han documentado efectos adversos asociados a la disminución de eosinófilos, datos que concuerdan con los estudios clínicos pivótales de benralizumab a largo plazo.¹⁵

Benralizumab además resultó ser efectivo incluso en los pacientes con atopia demostrada mediante pruebas cutáneas positivas.

Nuestro estudio tiene limitaciones relacionadas con la naturaleza del mismo como el tamaño pequeño de la muestra y la presencia de la pandemia COVID-19, que ha ocasionado acceso restringido a los pacientes para la toma de estudios de control intermedios; sin embargo, los resultados obtenidos en nuestros pacientes han sido muy satisfactorios.

CONCLUSIONES

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal contra IL-5R α que ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento de adultos con asma eosinofílica grave no controlada a pesar de utilizar CEI en dosis altas y un LABA. A diferencia de otros tratamientos dirigidos a la vía de la IL-5 utilizados para controlar el asma eosinofílica, benralizumab puede reducir la activación y diferenciación de eosinófilos y basófilos al evitar que la IL-5 se una a su receptor e induzca la apoptosis de estas células. La disminución de los eosinófilos en sangre se acompaña no sólo de una reducción significativa de las exacerbaciones del asma y del uso de CEO, sino también de una mejor función pulmonar, síntomas de asma, control del asma, especialmente en pacientes con un recuento de eosinófilos inicial ≥ 300 células/ μ L y una mayor incidencia de exacerbaciones previas. Estos resultados serán útiles para identificar a los pacientes con asma eosinofílica grave no controlada que responden con mayor eficacia al benralizumab. Benralizumab puede considerarse una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con asma eosinofílica grave. También podría ser un posible tratamiento en otras enfermedades que involucren a los eosinófilos. Consideramos que la adecuada selección de pacientes podrá aportar mayor beneficio con el uso del biológico idóneo para cada fenotipo de asma.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a la Dra. Vania Trejo Uribe por su amplia y valiosa colaboración en la revisión de este artículo.

REFERENCIAS

1. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bachalier L et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (2): 405-413.
2. Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*. update 2020.
3. Howrylak JA, Moll M, Weiss ST, Raby BA, Wu W, Xing EP. Gene expression profiling of asthma phenotypes demonstrates molecular signatures of atopy and asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (5): 1390-1397.e6.
4. Hams E, Fallon PG. Innate type 2 cells and asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2012; 12 (4): 503-509.
5. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008; 118 (11): 3546-3556.
6. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (4): 896-902.
7. Dávila-González I, Moreno-Benítez F, Quirce S. Benralizumab: a new approach for the treatment of severe eosinophilic asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019; 29 (2): 84-93.
8. Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G. Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12: 619-628.
9. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019; 20 (1): 179.
10. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM et al. MEDI-563 a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (6): 1344-1135.
11. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132 (5): 1086-1096.
12. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43: 343-373.
13. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 2115-2127.
14. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 2128-2141.
15. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2448-2458.
16. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019; 7: 46-59.