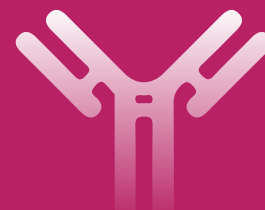


# Benralizumab: efficacy and safety in patients with severe eosinophilic asthma

## Benralizumab: eficacia y seguridad en pacientes con asma grave eosinofílica



Genny Chaia,<sup>1</sup> Ubaldo Martín,<sup>2</sup> Arturo Cortés-Telles,<sup>3</sup> Fernando Morett,<sup>4</sup> José Julio Gutiérrez-Mujica,<sup>5</sup> Adriana Zepeda-Gómez,<sup>1</sup> Alberto Hegewisch,<sup>1</sup> Rogelio Ramses Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>AstraZeneca, Medical Affairs, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>AstraZeneca, Research and Development, Maryland, Estados Unidos

<sup>3</sup>Secretaría de Salud, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax, Yucatán, México

<sup>4</sup>AstraZeneca, Medical Affairs, Jalisco, México

<sup>5</sup>AstraZeneca, Medical Affairs, Nuevo León, México

### ORCID

Genny Chaia, 0000-0001-9683-0807; Ubaldo Martín, 0000-0002-0089-7677;

Arturo Cortés-Telles, 0000-0002-5322-5604; Fernando Morett, 0000-0002-1040-0329;

José Julio Gutiérrez-Mujica, 0000-0002-2078-0169; Adriana Zepeda-Gómez, 0000-0003-3095-6874;

Alberto Hegewisch, 0000-0001-6613-3648; Rogelio Ramses Hernández, 0000-0003-3936-6977

Correspondencia: Genny Chaia. drachaia@hotmail.com

Recibido: 2020-09-07

Aceptado: 2020-10-27

DOI: 10.29262/ram.v67i7.807

**Este artículo debe citarse como:** Chaia G, Martín U, Cortés-Telles A, Morett F, Gutiérrez-Mujica JJ, Zepeda-Gómez A, et al. Rev Alerg Mex. 2020;67 Supl 3:s59-s82.

### Abstract

Severe asthma carries a disproportionately high health burden and about half of adults with this pathology have an eosinophilic phenotype. In these patients, in addition to the production of eosinophils in bone marrow, local eosinopoiesis mechanisms are activated in lung tissue. Benralizumab is a humanized monoclonal antibody, which joins with high affinity and specificity to the alpha subunit of the interleukin 5 receptor on the surface of eosinophils and other cells. The main differentiator of its mechanism of action is related to the removal of a fucose residue in Fc, which increases up to 50 times the affinity to natural killer cells with eosinophil apoptosis by antibody-dependent cell cytotoxicity, that leads to a direct, rapid and nearly complete depletion in both peripheral blood and bone marrow. Additionally, benralizumab reduces  $\geq 90$  % of eosinophils in lung tissue and sputum. Several controlled and real-life clinical studies have shown that this action over eosinophils is related to increased asthma control and



decreased future risk. The safety profile is adequate without documenting parasitic infestations or long-term adverse effects related to the reduction of eosinophils.

**Key words:** Benralizumab; Asthma; Eosinophils; Interleukin 5

## Resumen

El asma grave conlleva una carga de salud desproporcionadamente alta y cerca de la mitad de los adultos con esta patología tiene un fenotipo eosinofílico. En estos pacientes, aunado a la producción de eosinófilos en médula ósea, se activan mecanismos de eosinopoyesis local en tejido pulmonar. Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad alfa del receptor de interleucina 5 sobre la superficie de eosinófilos y otras células. El principal diferenciador de su mecanismo de acción se relaciona con la remoción de un residuo de fucosa en la Fc, lo cual incrementa hasta 50 veces la afinidad a células *natural killer* con apoptosis de eosinófilos mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, resultando en una reducción rápida y cercana al 100 %, tanto en suero como en médula ósea. Adicionalmente, benralizumab reduce  $\geq 90$  % los eosinófilos en tejido pulmonar y esputo. En diversos estudios clínicos controlados y en vida real se ha demostrado que esto se traduce en incremento actual del control del asma y disminución del riesgo futuro. El perfil de seguridad es adecuado sin haberse documentado infestaciones parasitarias ni efectos adversos a largo plazo relacionados con la reducción de los eosinófilos.

**Palabras clave:** Benralizumab; Asma; Eosinófilos; Interleucina 5

## Abreviaturas y siglas

AAD, anticuerpos antidroga

ACQ-6, Cuestionario de Control de Asma de seis puntos

ACT, Asthma Control Test

AQLQ, Cuestionario de Calidad de Vida del Paciente con Asma

CEI, corticosteroide inhalado

CEO, corticosteroide oral

CES, corticosteroide sistémico

GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

IL-5, interleucina 5

LABA, agonista beta 2-adrenérgico de acción prolongada

VEF1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo

## Introducción

El asma es una de las enfermedades no transmisibles más comunes y algunos pacientes tienen un gran impacto funcional, emocional, económico y en calidad de vida. El asma grave representa un subgrupo de individuos con una carga de salud desproporcionadamente alta, quienes requieren tratamiento con corticosteroides inhalados (CEI) a dosis altas en combinación con un broncodilatador de larga duración y habitualmente otros controladores, incluyendo corticosteroides sistémicos (CES). Aún con dichos tratamientos, un número importante de pacientes no alcanza el control o este se pierde al intentar disminuir las dosis de los fármacos. A esto se suma, en paralelo, el incremento en riesgo a largo plazo de diversas comorbilidades por uso de CES.<sup>1,2</sup>

Aproximadamente la mitad de los adultos con asma grave tiene un fenotipo eosinofílico. En comparación con otros pacientes, los eosinófilos se encuentran más elevados

en tejido pulmonar (tanto por liberación desde la médula ósea como por mecanismos de eosinopoyesis local), demostrando una mayor activación y supervivencia y dirigiendo una respuesta inflamatoria agresiva que provoca exacerbaciones repetidas que potencialmente se pueden asociar a pérdida acelerada de la función pulmonar. Su proteína básica principal se ha relacionado con broncoconstricción persistente por un efecto antagónico en el receptor M2 y también se ha involucrado a los eosinófilos de forma activa en el proceso de remodelación mediante la secreción de MMP-9 y TGF- $\beta$ .<sup>3,4,5,6</sup>

Los anticuerpos monoclonales surgen como respuesta a una necesidad no resuelta en el control de la enfermedad, así como para disminuir o, incluso, suspender los CES y con ello evitar complicaciones subsecuentes. Uno de los retos principales es elegir el anticuerpo monoclonal adecuado para cada paciente, lo cual implica conocer las vías de inflamación involucradas. Un reto adicional estriba en desarrollar biomarcadores específicos y fáciles de obtener que proporcionen la mejor información respecto a quién responderá a estos tratamientos.<sup>7</sup>

### **Papel de los eosinófilos en pacientes con asma grave eosinofílica**

Desde hace muchos años se ha estudiado el papel de los eosinófilos en la fisiopatología del asma T2-alta y en las exacerbaciones. Se ha demostrado una relación entre la inflamación eosinofílica y la gravedad de la enfermedad, el control de la enfermedad, la pérdida de función pulmonar y el riesgo de exacerbaciones graves.<sup>8,9,10</sup>

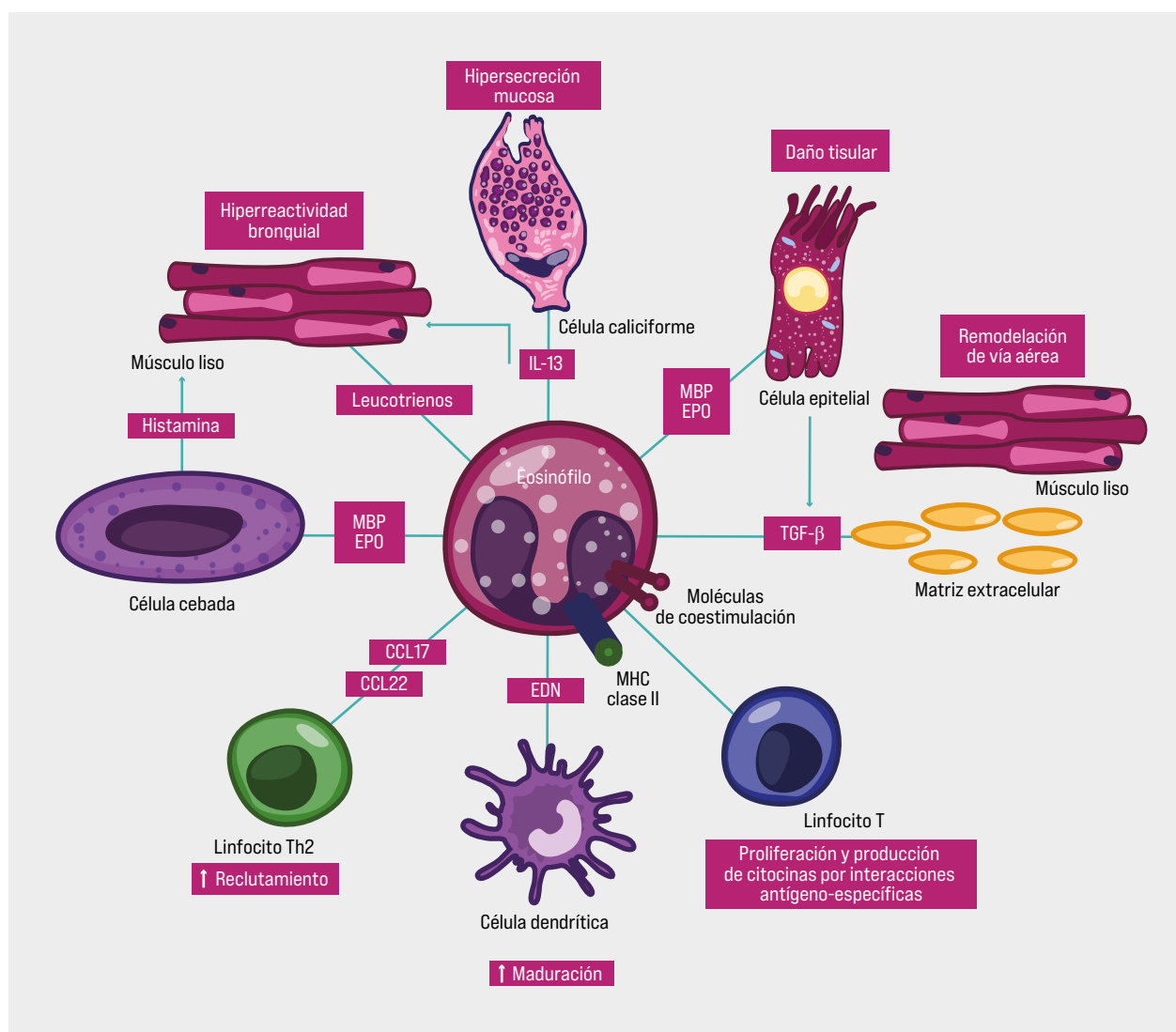
El eosinófilo es la célula de confluencia entre las vías de inflamación alérgica y no alérgica. En la vía alérgica, la fuente primaria de interleucina 5 (IL-5) son los linfocitos Th2 y en la no alérgica, las células linfoides innatas tipo 2; cabe destacar que estas células pueden producir cientos de veces la cantidad de IL-5 que producen los linfocitos Th2, siendo de gran importancia en el fenotipo del asma eosinofílica de inicio tardío.<sup>11</sup> Los eosinófilos son los coordinadores de la respuesta inflamatoria a través de la liberación de diferentes enzimas y citocinas que, a su vez, activan otras líneas celulares, contribuyendo con la amplificación de las vías inflamatorias y dando lugar al daño pulmonar que produce las manifestaciones clínicas de la enfermedad (figura 1).<sup>12</sup>

La IL-5 es fundamental para la inducción, mantenimiento y amplificación de la inflamación eosinofílica; su receptor se encuentra sobre la superficie de los eosinófilos, basófilos, células progenitoras de eosinófilos y células linfoides innatas tipo 2 que residen en el pulmón.<sup>13,14</sup>

Los eosinófilos se producen en la médula ósea de huesos largos por acción de la IL-5 y son liberados al torrente sanguíneo hasta alcanzar los tejidos donde ejercen su acción. Una proporción celular en esputo mayor al 3 % sugiere, con un alto grado de certeza, que hay compromiso inflamatorio de origen eosinofílico, aunque algunos expertos refieren valores menores (1.5 a 2 %).<sup>15</sup> Sin embargo, realizar una cuantificación celular en esputo requiere tiempo y experiencia para la toma de la muestra, así como participación de un patólogo experto, lo cual hace que su uso sea limitado en México.

Dada la dificultad mencionada para el análisis de la celularidad en esputo, se han realizado diversos estudios que buscan una correlación entre el recuento de eosinófilos en esputo con los niveles en sangre periférica, documentándose que un número de eosinófilos séricos > 220 células/ $\mu$ L correlaciona con eosinófilos en esputo > 3 %, con una sensibilidad de 86 % y especificidad de 79 %.<sup>16</sup> Adicionalmente, Ortega *et al.* demostraron que la mayoría de los pacientes con eosinófilos séricos entre 150 y 300 células/ $\mu$ L suele tener eosinofilia en vía aérea.<sup>17</sup>

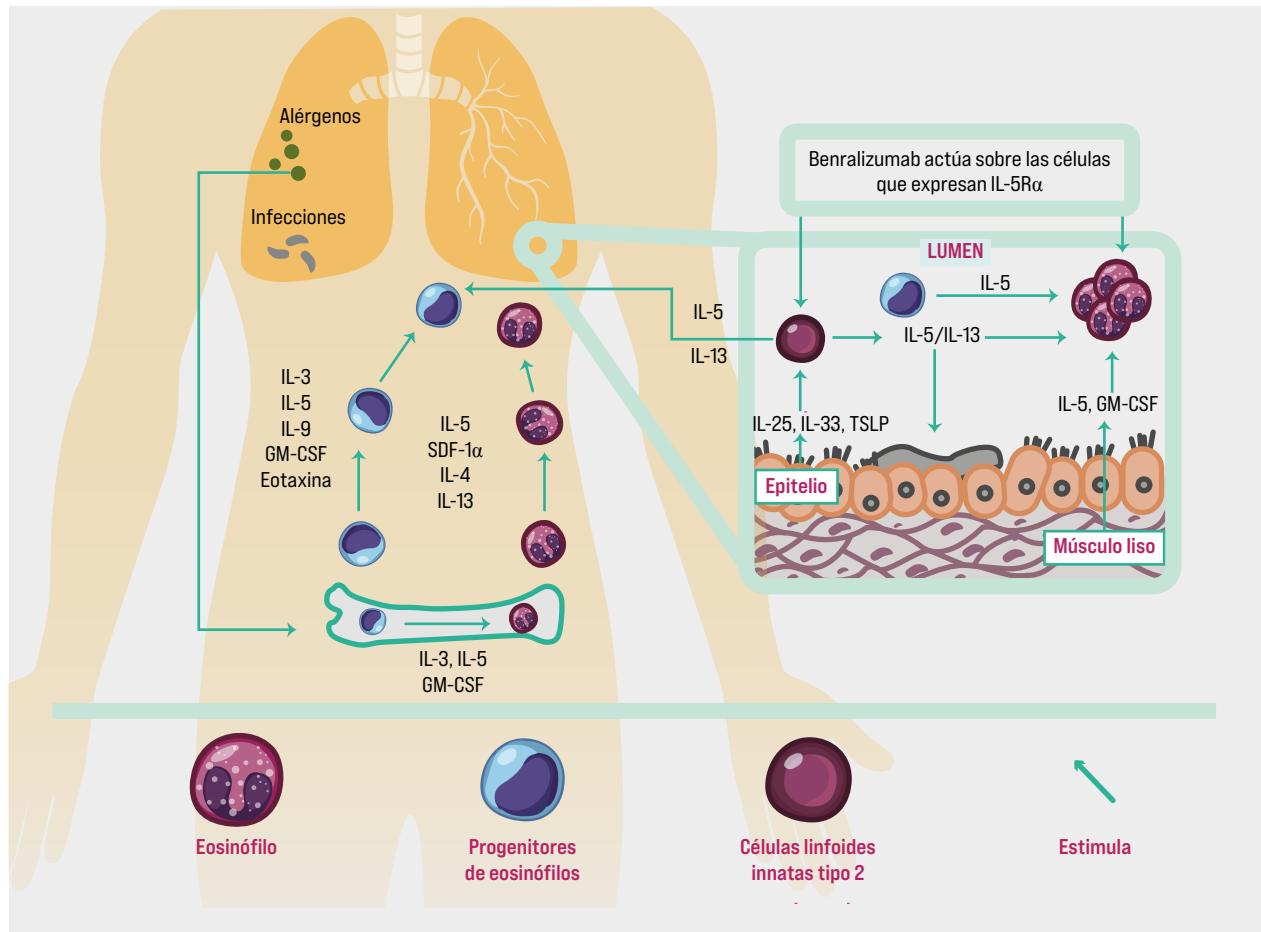
En años recientes se ha identificado que en los pacientes con asma grave eosinofílica se activan diferentes mecanismos celulares y autoinmunes de eosinopoyesis local en



**Figura 1.** Papel central de los eosinófilos en la fisiopatología del asma. Los eosinófilos activos en tejidos, a través de la liberación de mediadores que impactan en la función de diversas células, provocan todas las manifestaciones agudas y crónicas que tienen lugar en la vía aérea de pacientes con asma, así como la magnificación y persistencia de la inflamación. IL = interleucina, MBP = proteína básica principal, EPO = peroxidasa del eosinófilo, TGF-β = factor transformante de crecimiento beta, MHC = complejo principal de histocompatibilidad, EDN = neurotoxina derivada del eosinófilo.

tejido pulmonar. Estos mecanismos involucran células progenitoras y células linfoides innatas tipo 2 que residen en pulmón y expresan sobre su superficie el receptor de IL-5 (IL-5R), favoreciendo la producción, activación y supervivencia de los eosinófilos. También pueden involucrar interleucinas diferentes a la IL-5, como IL-13, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33 (figura 2).<sup>14</sup>

Dado el papel fundamental de la IL-5, el desarrollo de un anticuerpo monoclonal con dicho blanco terapéutico es una estrategia adecuada para mejorar el control del asma grave eosinofílica. Sin embargo, en algunos pacientes, a pesar del tratamiento con antagonistas de la IL-5 circulante, se observa únicamente un descenso parcial en el número



**Figura 2.** Mecanismos locales y sistémicos de producción de eosinófilos. Los eosinófilos se producen en la médula ósea por inducción de la IL-5 desde donde pasan al torrente sanguíneo en su paso hacia los pulmones. Adicionalmente, en los pulmones existen mecanismos de eosinopoyesis local o *in situ* que involucran células progenitoras de eosinófilos (EoPs) y linfoides innatas tipo 2 (ILC2), con estímulo no solo de IL-5 sino de otras interleucinas y factores de crecimiento. Benralizumab tiene acción sobre la inflamación eosinofílica proveniente de ambas vías debido a que actúa directamente sobre el eosinófilo y también sobre EoPs e ILC2. GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, SDF-1α = factor derivado del estroma-1α, TSLP = linfopoyetina estromal tímica.

de células progenitoras de eosinófilos (CD34+ 45+ IL-5Rα+), ocasionando persistencia de eosinófilos en la vía aérea, lo que impide alcanzar el control de la enfermedad y la reducción en el uso de CES.<sup>14</sup> Debido a que dichas células progenitoras también expresan el receptor de IL-5, benralizumab tiene acción sobre ellas con apoptosis por medio de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, tal como ocurre con los eosinófilos.

### Descripción del anticuerpo monoclonal y mecanismo de acción

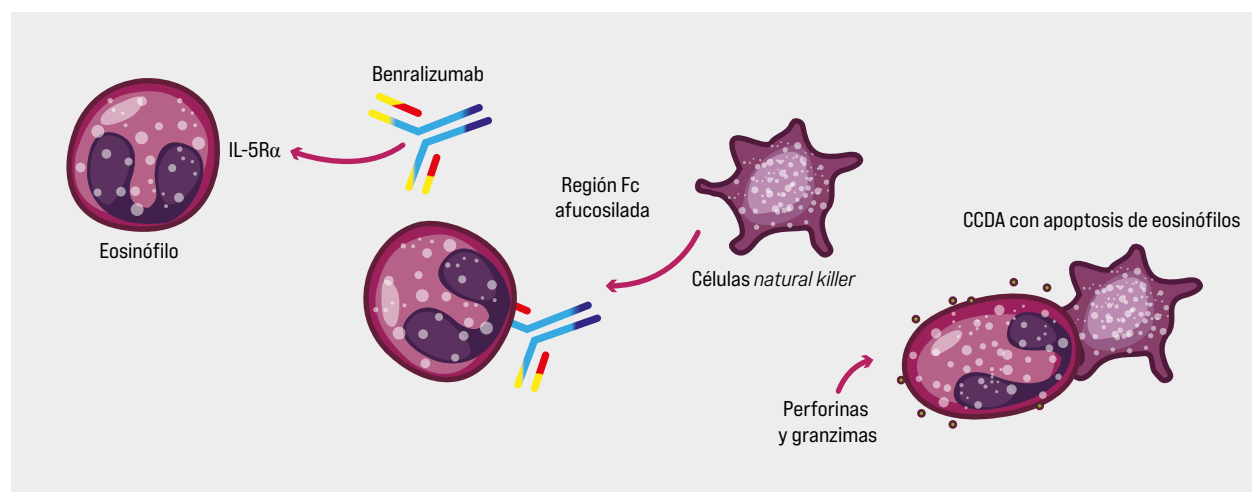
Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa, cuya región Fab se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad alfa del receptor de IL-5 sobre la superficie de eosinófilos y otras células que lo expresan como basófilos, células progenitoras de eosinófilos y células linfoides innatas tipo 2 residentes en tejido pulmonar. Su

región Fc se une a los linfocitos citolíticos naturales (células *natural killer*), actuando como un puente entre estas células y los eosinófilos; esto activa un mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos con apoptosis de eosinófilos.

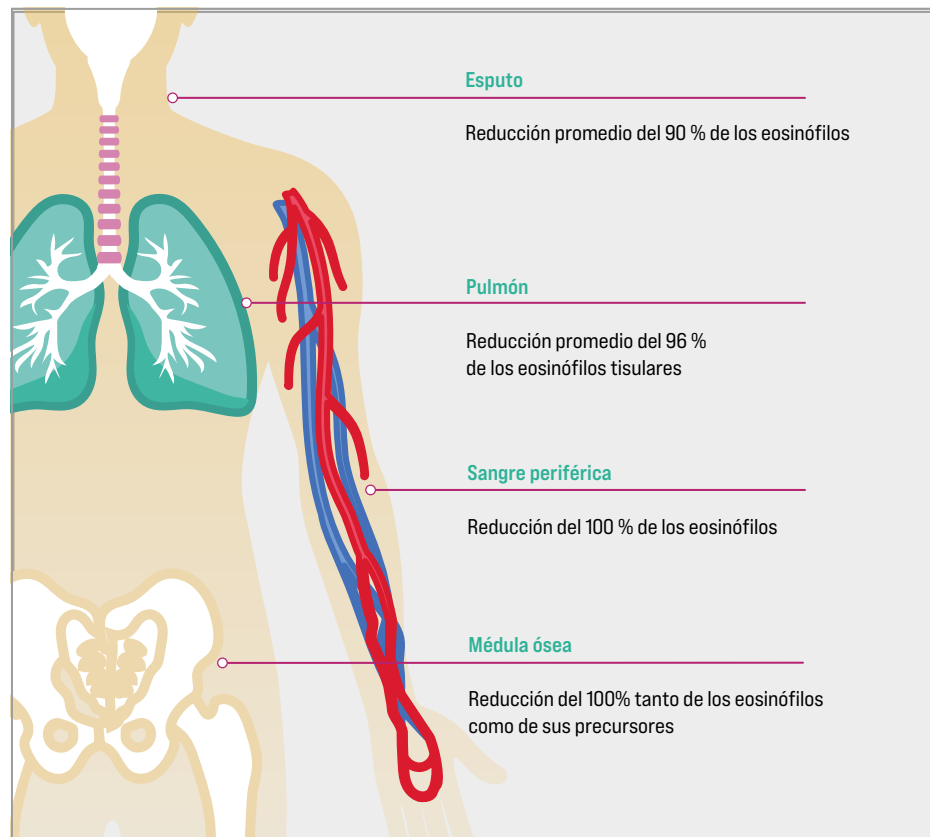
Benralizumab se produce en células de ovario de hámster chino que carece de la enzima  $\alpha$ -1,6-fucosiltransferasa, lo cual ocasiona falta de una molécula de fucosa en el componente de azúcar del dominio CH2 en la región Fc; esta propiedad afucosilada incrementa de cinco a 50 veces la afinidad por el receptor Fc $\gamma$ RIII $\alpha$  sobre la superficie de las células *natural killer* y potencia en más de 1000 veces la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos con apoptosis de eosinófilos, resultando en una reducción cercana al 100 % en el recuento de los mismos, tanto en sangre periférica como en médula ósea. Lo anterior es el diferenciador principal del mecanismo de acción de benralizumab (figura 3). En un estudio clínico fase II se documentó que dicha reducción de eosinófilos suele ser muy rápida, incluso en las 24 horas siguientes a la primera dosis. Es importante resaltar que, en adición a este mecanismo de acción, la unión de la región Fab de benralizumab a la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-5 con una constante de disociación de 11 pM bloquea efectivamente al receptor, ya que impide la unión de la IL-5 con heterodimerización de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  y la subsecuente activación de vías de señalización.<sup>18,19,20</sup>

En adición a la reducción en el recuento sérico y en médula ósea de los eosinófilos, benralizumab logra una reducción de los eosinófilos > 90 % tanto en tejido pulmonar como en esputo (figura 4),<sup>21</sup> a diferencia de lo que ocurre con otros anticuerpos monoclonales, lo cual pudiera estar en relación con su acción directa sobre los eosinófilos y otras células involucradas en eosinopoyesis sistémica y local.

Cabe resaltar que la apoptosis de los eosinófilos se lleva a cabo sin liberación de las proteínas contenidas en sus gránulos. Dos estudios independientes reportaron que las concentraciones de neurotoxina derivada del eosinófilo y la proteína catiónica eosinofílica se redujeron proporcionalmente con el conteo de eosinófilos posterior a la administración de benralizumab.<sup>22</sup> Finalmente, dado que benralizumab se une al receptor y no a la IL-5 circulante, las posibilidades de que se formen complejos inmunes con complicaciones inflamatorias asociadas son bajas.<sup>14</sup>



**Figura 3.** Mecanismo de acción de benralizumab. Benralizumab no se fija a la IL-5 circulante, si no a la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-5 [IL-5R] sobre la superficie de los eosinófilos y otras células que lo expresan. La falta de fucosa en su Fc atrae células *natural killer*, las cuales se unen al eosinófilo marcado por el anticuerpo monoclonal y dan lugar a apoptosis mediante un mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).



**Figura 4.** Porcentaje de reducción de eosinófilos en diferentes compartimentos posterior a la administración de benralizumab.

## Estudios de eficacia

Múltiples ensayos clínicos de fases 1, 2 y 3 han demostrado la eficacia y tolerabilidad de benralizumab en pacientes con asma grave eosinofílica.<sup>23</sup>

En estudios fase 1 se evaluó la farmacocinética y farmacodinamia de benralizumab mediante dosis crecientes (0.0005-3 mg/kg), observándose disminución persistente de los eosinófilos dependiente de dosis. Además, se documentó la eliminación de eosinófilos y precursores en médula ósea.<sup>23</sup>

Posteriormente, un ensayo fase 2a incluyó a 106 pacientes con > 2 % de eosinófilos en esputo o fracción exhalada de óxido nítrico > 50 ppb que habían experimentado entre dos y seis exacerbaciones de asma en el año anterior a pesar del uso de dosis media o alta de CEI y agonistas beta 2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA); los pacientes fueron divididos al azar en cuatro grupos para recibir inyecciones subcutáneas de placebo o benralizumab a dosis de 2 mg, 20 mg y 100 mg. El objetivo fue analizar la tasa anual de exacerbaciones a la semana 52. En los pacientes que recibieron benralizumab se documentó una reducción del 33, 45 y 36 %, respectivamente, a la dosis señalada. También se documentó un aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) a la semana 52 en pacientes que estuvieron bajo tratamiento con benralizumab, en particular, en aquellos con recuento de eosinófilos mayor a 300 células/ $\mu$ L (aumento de 28.1 %) y que recibieron una dosis de 100 mg. Un segundo estudio fase 2b obtuvo resultados similares.<sup>23</sup>

**Cuadro 1. Criterios de inclusión en SIROCCO y CALIMA**

Asma diagnosticada por un médico.

Edad entre 12 y 75 años.

Peso > 40 kg.

Tratamiento con CEI/LABA en dosis media/alta durante el año previo (para los adultos en SIROCCO únicamente CEI/LABA en dosis alta).

Al menos dos exacerbaciones graves en los últimos 12 meses (amercitando ciclos de CEO o incremento temporal en dosis de mantenimiento de CEO).

VEF1 prebroncodilatador < 80 % del valor predicho (< 90 % en adolescentes).

Reversibilidad posbroncodilatador  $\geq 12$  % y  $\geq 200$  mL en los últimos 12 meses.

ACQ-6  $\geq 1.5$  al momento de ingreso al estudio.

VEF1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CEI = corticosteroide inhalado, LABA = agonista beta 2-adrenérgico de acción prolongada, CEO = corticosteroide oral, ACQ = Cuestionario de Control de Asma de seis puntos.

Posteriormente, los resultados de fases tempranas se corroboraron en diversos ensayos clínicos fase 3. El programa WINDWARD consta de seis estudios fase 3, que incluyen un total de 3068 pacientes de 26 países, que fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de benralizumab en grandes poblaciones de pacientes con asma grave: SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA, BISE y GREGALE.<sup>23</sup>

SIROCCO fue un ensayo clínico doble ciego, con asignación al azar, de grupos paralelos, controlado con placebo, realizado en 374 centros de investigación clínica en 17 países (México participó con 21 pacientes de cuatro centros) y seguimiento por 48 semanas.

Los criterios de inclusión y los desenlaces primarios y secundarios estudiados se presentan en los cuadros 1 y 2. Se evaluaron dos regímenes del tratamiento activo: uno con administraciones cada cuatro semanas y el otro, cada ocho. Se incluyeron 1205 pacientes distribuidos de la siguiente manera: 407 al grupo placebo; 400 sujetos a 30 mg de benralizumab cada cuatro semanas; 398 sujetos a 30 mg de benralizumab cada ocho semanas. Los resultados mostraron que en la semana 48, al comparar con placebo, las tasas de exacerbación de asma se redujeron en 45 y 51 %, respectivamente, en los subgrupos de tratamiento con benralizumab cada cuatro y cada ocho semanas con > 300 eosinófilos/ $\mu$ L. En tanto, los pacientes con < 300 células/ $\mu$ L, la tasa de exacerbación anual disminuyó en 17 a 30 %. Adicionalmente, ambas dosis de benralizumab mejoraron significativamente el VEF1 prebroncodilatador, con incremento medio respecto al grupo placebo de 106 y 159 mL en los regímenes cada cuatro y cada ocho

**Cuadro 2. Desenlaces primarios y secundarios estudiados en SIROCCO y CALIMA****Primarios**

- Índice anual de tasa de exacerbaciones *versus* placebo (número total de exacerbaciones  $\times$  365/duración total de seguimiento en cada grupo).

**Secundarios clave**

- Cambio en VEF1 prebroncodilatador.
- Cambio en puntuación total de síntomas de asma.

**Secundarios adicionales**

- Tiempo hasta la primera exacerbación de asma.
- Tasa anual de exacerbaciones asociadas con visita a un servicio de urgencias u hospitalización.

VEF1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo



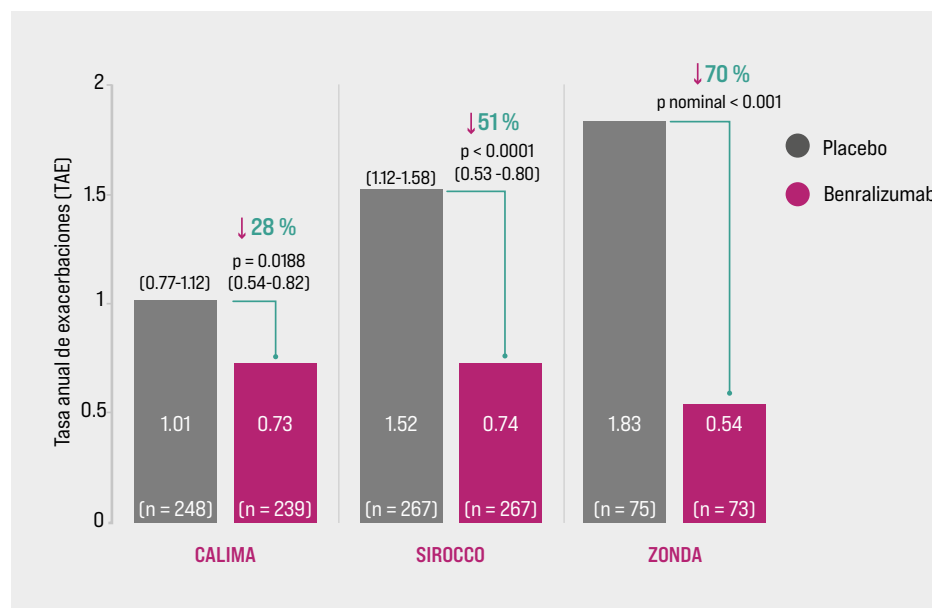
semanas, respectivamente (290 y 298 mL respecto a la basal, respectivamente). Cabe señalar que los síntomas de asma únicamente mejoraron en el grupo de pacientes bajo el esquema de tratamiento cada ocho semanas.<sup>24</sup>

El estudio CALIMA incluyó 1306 pacientes con asma bajo los criterios comentados previamente. Se asignaron al azar 440 pacientes a placebo, 425 al grupo de benralizumab cada cuatro semanas y 441 al grupo de cada ocho semanas. En comparación con placebo, los regímenes cada cuatro y cada ocho semanas disminuyeron significativamente las tasas anuales de exacerbaciones de asma en 36 y 28 %, respectivamente.

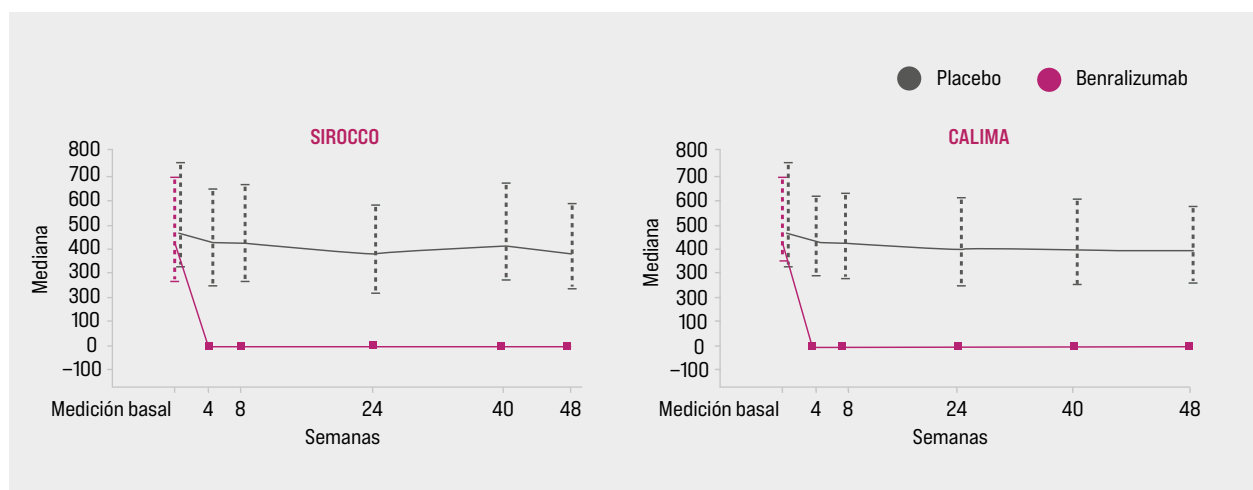
Es importante mencionar que la tasa anual de exacerbaciones de los pacientes tratados con benralizumab fue similar en SIROCCO y CALIMA, como se observa en la figura 5; sin embargo, en este último la respuesta en el grupo con placebo fue mayor y, por lo tanto, se reduce la diferencia observada entre los grupos. Por otro lado, en los pacientes con > 3 exacerbaciones en el año previo, dichos porcentajes se incrementaron a 45 y 52 %, respectivamente, lo cual enfatiza la mejor respuesta en pacientes con enfermedad de mayor gravedad. En adición, en los pacientes con > 300 eosinófilos/ $\mu$ L en sangre se documentó un incremento de 125 y 116 mL de VEF1 prebroncodilatador en los grupos con benralizumab cada cuatro y cada ocho semanas, respectivamente, en comparación con el grupo placebo.

Al igual que lo observado en SIROCCO, en ambos grupos de tratamiento activo se redujo drásticamente el recuento de eosinófilos en sangre (figura 6), mientras que solo el régimen cada ocho semanas mejoró la puntuación total de los síntomas de asma.<sup>25</sup>

El estudio ZONDA tuvo como objetivo evaluar el efecto ahorrador de esteroides con el uso de benralizumab en pacientes con asma grave eosinofílica corticodependientes. Los grupos de estudio se asignaron al azar y fueron distribuidos de la siguiente manera, 220 pacientes para recibir placebo o 30 mg de benralizumab en regímenes cada cuatro o cada ocho semanas por vía subcutánea durante 28 semanas. Si los pacientes presentaban datos de descontrol durante el descenso de la dosis de esteroide, se regresaba a la dosis



**Figura 5.** Reducción en la tasa anual de exacerbaciones con benralizumab en los estudios CALIMA, SIROCCO y ZONDA.



**Figura 6.** Reducción en el conteo de eosinófilos en sangre periférica observado en los estudios clínicos SIROCCO y CALIMA. La primera medición se realizó a las cuatro semanas con un resultado cercano a 0 células/ $\mu$ L, lo cual se mantuvo durante todo el tiempo que los pacientes recibieron benralizumab.

previa y ya no era posible disminuir la misma durante el periodo de seguimiento. Si el paciente tenía < 12.5 mg de prednisona o su equivalente al inicio era candidato a suspenderlo por completo. Los resultados evidenciaron que la adición de benralizumab logró reducir en 75 % la dosis de CEO (figura 7), e incluso la suspensión por completo en 52 % de los pacientes elegibles del grupo de cada ocho semanas y en 56 % del grupo de cada cuatro semanas en tan solo 28 semanas, manteniendo el control de la enfermedad y sin caída del VEF1 a pesar de la suspensión. También se disminuyó hasta 70 % la tasa anual de exacerbaciones y 93 % las visitas a urgencias u hospitalizaciones asociadas.<sup>26</sup> En el cuadro 3 se resumen los resultados más importantes del estudio.

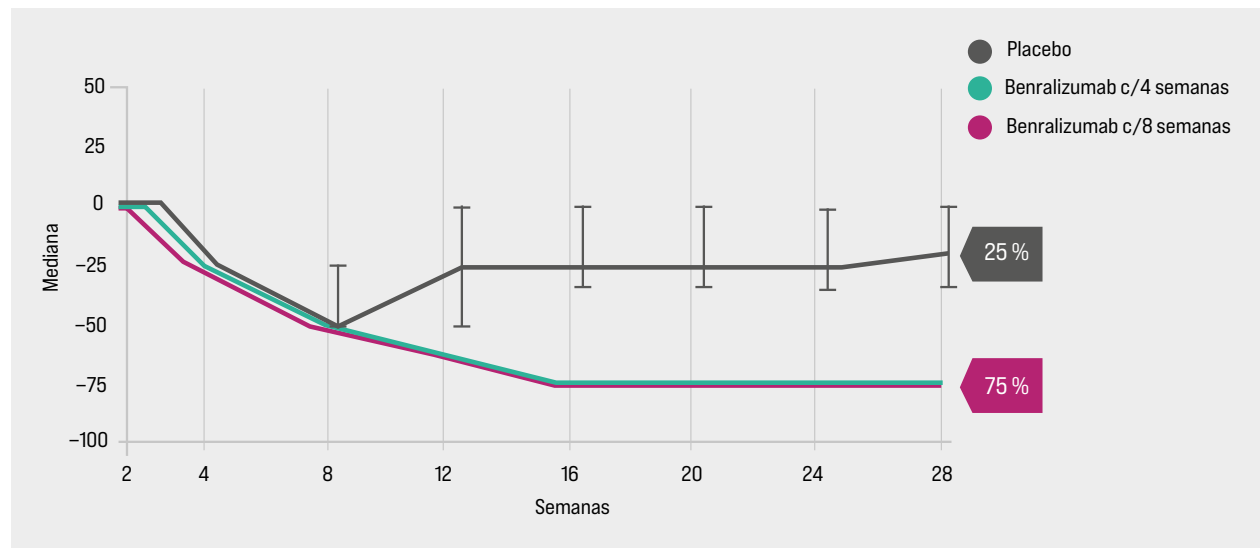
Como se mencionó, la presencia y activación de eosinófilos en vía aérea tiene lugar por al menos dos vías inflamatorias iniciadas en el epitelio. Debido a esto, cuando la ruta de activación es de origen eosinofílico-alérgico, los pacientes tendrán un fenotipo con elevación tanto de eosinófilos como de inmunoglobulina E. Derivado del subanálisis de los estudios SIROCCO y CALIMA, los pacientes que muestran este fenotipo (eosinófilos > 300 eosinófilos/ $\mu$ L, inmunoglobulina E entre 30 y 700 kU/L y sensibilización al menos a un alérgeno común detectado por Phadiatop) y reciben tratamiento con benralizumab tienen una reducción del 46 % en la tasa anual de exacerbaciones, efecto independiente de los niveles de inmunoglobulina E, como se observa en la figura 8.<sup>27</sup>

Posteriormente, en un segundo subanálisis de SIROCCO y CALIMA se documentó una reducción de la tasa anual de exacerbaciones con cualquier nivel de eosinófilos, aunque la eficacia suele ser mayor conforme se incrementa el número de los mismos (prin-

### Cuadro 3. Principales resultados obtenidos en ZONDA

Con el empleo de benralizumab c/8 semanas durante 28 semanas se observó:

- Mediana de reducción de la dosis de esteroides orales del 75 % (*versus* 25 % de placebo).
- Eliminación total de esteroides orales en 52 % de los pacientes elegibles.
- Reducción del 70 % en la tasa anual de exacerbaciones.
- Reducción del 93 % en exacerbaciones que requirieron visita a urgencias o a hospitalización.

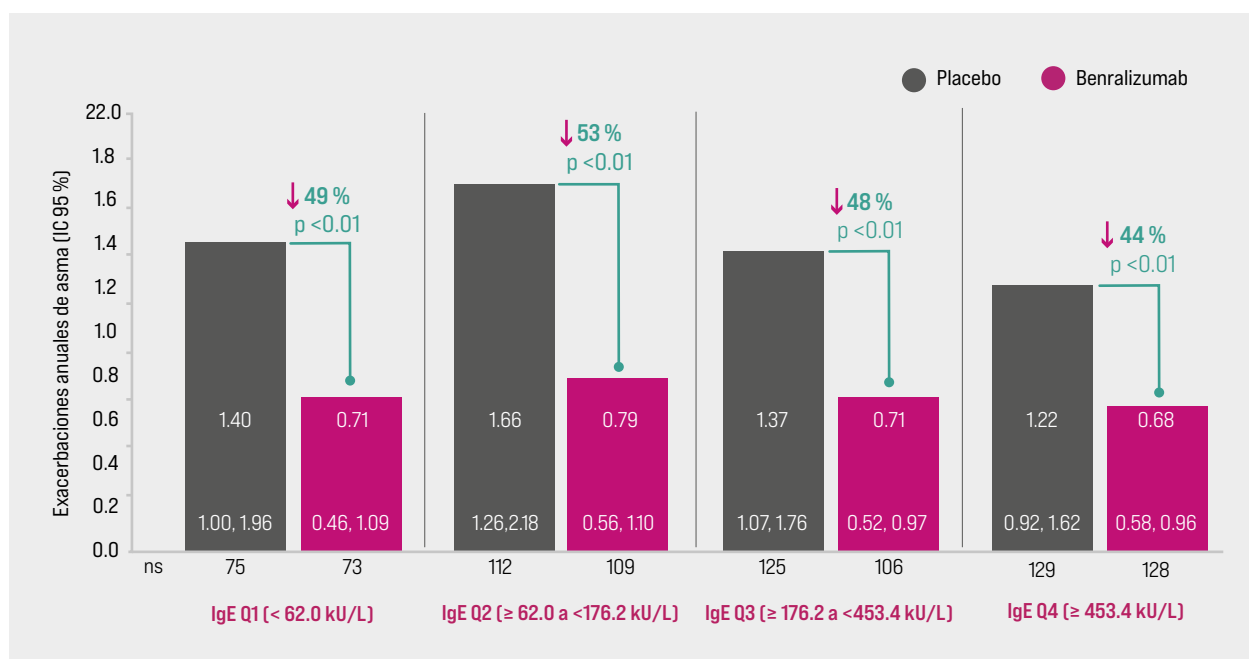


**Figura 7.** Mediana de reducción de la dosis de corticosteroides orales en ZONDA. Sin importar la dosis inicial de corticosteroides orales, se observó reducción de la mediana de la dosis de 75 % en ambos grupos con benralizumab, en comparación con 25 % en el grupo que recibió placebo.

principalmente por encima de 450 células/ $\mu\text{L}$ ).<sup>28</sup> De igual forma, en un subanálisis adicional se demostró que, independientemente del nivel basal de eosinófilos séricos, la presencia de ciertos factores basales predice una mejor respuesta respecto a la reducción de la tasa anual cruda de exacerbaciones, mejoría en función pulmonar y en síntomas. En los pacientes con asma grave con tendencia a exacerbaciones repetidas y eosinófilos < 300 células/ $\mu\text{L}$ , la presencia de cualquiera de estos factores incrementa la posibilidad de que el fenotipo sea eosinofílico, siendo los más importantes el uso crónico de esteroides orales, la presencia de poliposis nasal o capacidad vital forzada prebroncodilatador < 65 % del valor predicho. Las exacerbaciones graves se definieron como aquellas que ameritan uso de CEO o incremento en la dosis de mantenimiento de estos, visita a urgencias u hospitalización. En la figura 9 se observan los factores basales más importantes para pacientes con eosinófilos > 300 células/ $\mu\text{L}$ .<sup>29</sup>

El estudio ANDHI es un ensayo clínico IIIb para incrementar los datos sobre seguridad y eficacia de benralizumab. Incluyó pacientes con más de dos exacerbaciones graves en el año previo a pesar de recibir CEI/LABA a dosis alta y eosinófilos séricos > 150 células/ $\mu\text{L}$ ; se realizó asignación al azar en una proporción 2:1 para recibir 30 mg de benralizumab cada ocho semanas o placebo. Los resultados no se han publicado, sin embargo, los datos preliminares presentados en el congreso de la Sociedad Americana de Tórax demostraron una reducción del 49 % en la tasa anual de exacerbaciones en comparación con placebo, así como diferencias estadísticas y clínicamente significativas tanto en el St. George's Respiratory Questionnaire como en VEF1 prebroncodilatador y el Cuestionario de Control de Asma de seis puntos (ACQ-6) a la semana 24, con resultados similares en todos los puntos de comparación desde la primera medición.<sup>30</sup>

Se encuentran en desarrollo múltiples estudios con la intención de facilitar el seguimiento y toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con asma grave eosinofílica que reciben benralizumab. Uno de ellos es el ensayo clínico PONENTE fase IIIB de diseño abierto, en el cual, entre otros aspectos, se valora la respuesta sostenida en reducción de corticosteroides orales sin perder el control de la enfermedad, el impacto en calidad de vida y el riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal durante la reducción.<sup>31</sup>



**Figura 8.** Reducción en la tasa anual de exacerbaciones en pacientes con > 300 eosinófilos/ $\mu$ L, estratificados por niveles séricos de IgE en un subanálisis de los estudios SIROCCO y CALIMA. IgE = inmunoglobulina E

El estudio fase IV SHAMAL de diseño abierto y grupos paralelos tiene como finalidad evaluar el porcentaje de pacientes tratados con benralizumab en quienes se logra reducir el tratamiento inhalado de mantenimiento o de rescate con budesonida-formoterol sin perder el control de la enfermedad, así como la magnitud de dicha reducción. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento.<sup>32</sup>

### Estudios de seguridad y tolerabilidad

En todos los estudios realizados se ha evaluado el perfil de seguridad de benralizumab, con resultados favorables, principalmente respecto al riesgo de efectos adversos graves, reacciones de hipersensibilidad, malignidad y sin evidencia de infecciones por helmintos. Los efectos adversos más frecuentes (en > 3 % de los pacientes) en SIROCCO, CALIMA y ZONDA fueron nasofaringitis, infección de vía respiratoria superior, empeoramiento del asma, bronquitis, cefalea y sinusitis.

El estudio BORA, un ensayo clínico de extensión fase III, doble ciego, con asignación al azar y de grupos paralelos, se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de benralizumab en adultos y adolescentes con asma grave eosinofílica. Todos los pacientes que previamente completaron los ensayos SIROCCO y CALIMA fueron elegibles para matricularse en BORA. El periodo de estudio fue de 56 semanas adicionales en adultos y 108 semanas adicionales en adolescentes; todos los pacientes recibieron 30 mg de benralizumab, cada cuatro u ocho semanas, ya sea que hubieran recibido dicho tratamiento en los estudios previos o que fueran reasignados desde placebo hacia benralizumab en alguno de los dos esquemas de dosificación por primera vez en BORA. Posterior a completar la fase de tratamiento se realizó un seguimiento por 12 semanas adicionales.

El desenlace primario fue la seguridad y tolerabilidad de ambos regímenes de benralizumab. Los desenlaces secundarios incluyeron cambios en la tasa anual de exacerbaciones, función pulmonar, puntuación en el Cuestionario de Calidad de Vida del Paciente con Asma (AQLQ) y ACQ-6. El análisis completo incluyó 1576 pacientes: 783 que recibieron benralizumab cada cuatro semanas y 793, cada ocho semanas. En total, 166 pacientes (aproximadamente 10 % de cada grupo) discontinuaron el tratamiento. Las razones más importantes para abandonar el tratamiento fueron decisión del paciente ( $n = 65$ ), eventos adversos ( $n = 28$ ) y criterios de discontinuación específicos del estudio ( $n = 27$ ).

El evento adverso más común en todos los grupos fue infección viral de la vía respiratoria superior. Se documentaron 170 eventos adversos graves sin diferencias entre los grupos de estudio. El evento adverso más común fue empeoramiento del asma ( $n = 54$ ), seguido de neumonía ( $n=5$ ) y neumonía causada por infección bacteriana ( $n = 5$ ). Eventos adversos graves relacionados con benralizumab ocurrieron en cuatro pacientes tratados con benralizumab cada cuatro semanas (incluyendo una reacción anafiláctica) y en cinco pacientes tratados con benralizumab cada ocho semanas (incluyendo enfermedad renal crónica y cáncer de próstata en dos pacientes distintos, artralgias, asma y neumonía bacteriana en tres pacientes diferentes). En 12 (1 %) de los 1576 pacientes se documentaron nuevas neoplasias, cuatro de las cuales (33 %) se presentaron después de completar el estudio.

En el grupo de continuación con benralizumab cada cuatro semanas, el tipo de neoplasias fueron leucemia mieloide crónica ( $n = 1$ ), cáncer de colon ( $n = 1$ ), cáncer de páncreas ( $n = 1$ , diagnóstico posterior al tratamiento) y linfoma difuso de células B grandes en estadio II ( $n = 1$ , diagnóstico posterior al tratamiento). Por otro lado, en el grupo de inicio reciente con benralizumab cada cuatro semanas, el tipo de neoplasias fueron carcinoma basocelular ( $n = 2$ , diagnóstico posterior al tratamiento), adenocarcinoma de colon ( $n = 1$ ) y linfoma difuso de células B grandes ( $n = 1$ ). Finalmente, en el grupo de continuación con benralizumab cada ocho semanas se reportaron linfoma de células B ( $n = 1$ ), cáncer de cavidad nasal ( $n = 1$ ) y cáncer de próstata ( $n = 2$ ). No se documentaron nuevas neoplasias en el grupo en el que se inició benralizumab cada ocho semanas. Las reacciones en el sitio de inyección ocurrieron únicamente en 2 % de los pacientes (cuadro 4).

En las 12 semanas de seguimiento posteriores a completar la fase de tratamiento se observó un incremento progresivo en el conteo sérico de eosinófilos, lo cual demuestra que no existe supresión irreversible en médula ósea después de dos años de tratamiento. También se documentó que la ausencia de eosinófilos a dos años no se relacionó con nuevos eventos adversos.<sup>33</sup>

Posterior a alcanzar el tamaño de muestra planeado de 1200 pacientes y de haber cumplido al menos 16 semanas (y máximo 40 semanas) en BORA, los pacientes podían elegir pasar voluntariamente a un estudio de seguridad de 130 semanas de diseño abierto llamado MELTEMI, el cual se encuentra actualmente en desarrollo.<sup>34</sup>

En adición a los datos de seguridad observados en BORA, se documentó que 74 % de los pacientes con  $>300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$  que continuaron benralizumab cada ocho semanas por un segundo año se matuvo libre de exacerbaciones y con persistencia del beneficio obtenido en VEF1 (figura 11), ACQ-6 y AQLQ desde el primer año. También 66 % de los pacientes con  $< 300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$  que continuaron con benralizumab cada ocho semanas se mantuvieron libres de exacerbaciones en este segundo año.

Finalmente, respecto a la formación de anticuerpos antidroga (AAD), en los estudios SIROCCO, CALIMA y ZONDA se identificó la presencia de AAD en 12 a 15 % de los pacientes, en su mayoría neutralizantes. En comparación, el Estudio BORA documentó un descenso en los títulos de anticuerpos de 8 a 11 %. La presencia de AAD no se relacionó con hipersensibilidad, alteraciones en seguridad o alteración de la eficacia en ninguno de los estudios.<sup>33</sup>

**Cuadro 4.** Eventos adversos documentados en el Estudio BORA

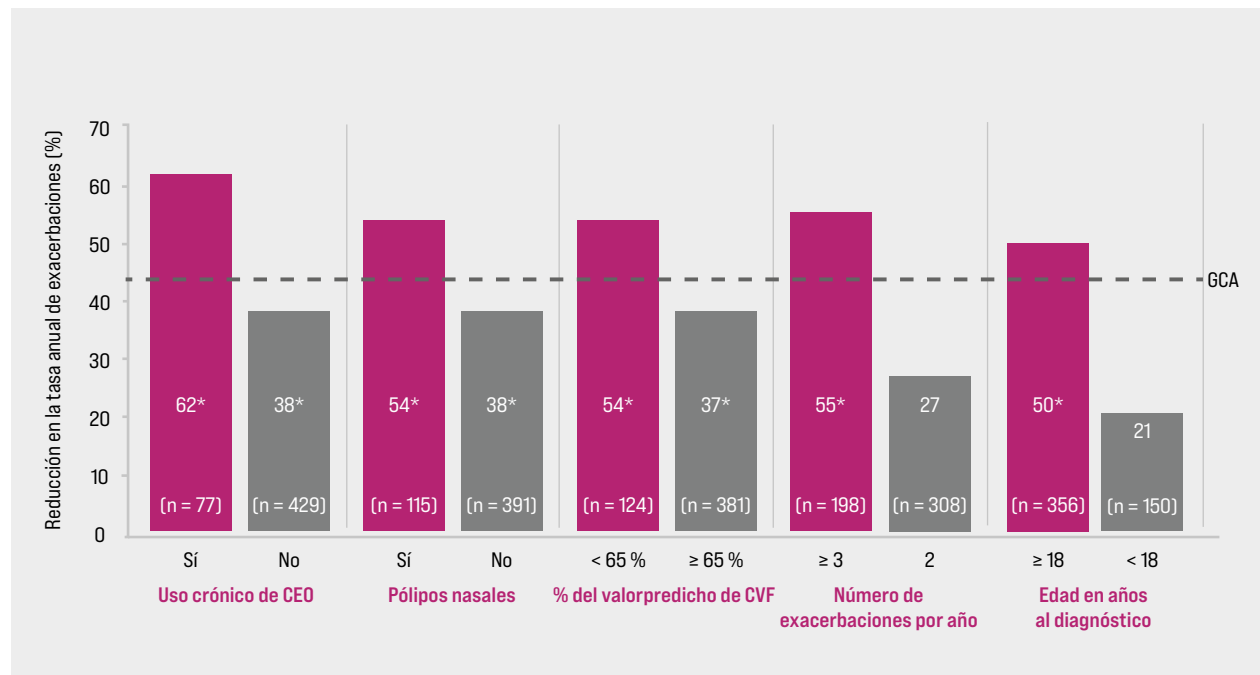
	Benralizumab 30 mg c4s			Benralizumab 30 mg c/8 semanas		
	Grupo		Total (n = 783)	Grupo		Total (n = 793)
	c4s/c4s (n = 518)	Placebo/c4s (n = 265)		c8s/c8s (n = 512)	Placebo/c8s (n = 281)	
Cualquier evento adverso	364 (70 %)	181 (68 %)	545 (70 %)	361 (71 %)	183 (65 %)	544 (69 %)
EA que requirió discontinuación	10 (2 %)	8 (3 %)	18 (2 %)	8 (2 %)	5 (2 %)	13 (2 %)
<b>Evento adverso en ≥ 5 % de los pacientes</b>						
Infección viral vía aérea superior	78 (15 %)	36 (14 %)	114 (15 %)	80 (16 %)	41 (15 %)	121 (15 %)
Asma	49 (9 %)	27 (10 %)	76 (10 %)	41 (8 %)	19 (7 %)	60 (8 %)
Infección vía aérea superior	30 (6 %)	21 (8 %)	51 (7 %)	31 (6 %)	20 (7 %)	51 (6 %)
Bronquitis	26 (5 %)	18 (7 %)	44 (6 %)	33 (6 %)	15 (5 %)	48 (6 %)
Cefalea	25 (5 %)	13 (5 %)	38 (5 %)	31 (6 %)	9 (3 %)	40 (5 %)
Sinusitis aguda	18 (3 %)	9 (3 %)	27 (3 %)	27 (5 %)	13 (5 %)	40 (5 %)
Cualquier evento adverso serio	58 (11 %)	29 (11 %)	87 (11 %)	53 (10 %)	20 (11 %)	83 (10 %)
<b>Evento adverso serio en ≥ 1 % de los pacientes</b>						
Empeoramiento del asma	19 (4 %)	10 (4 %)	29 (4 %)	16 (3 %)	9 (3 %)	25 (3 %)
Neumonía	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (1 %)	3 (< 1 %)
Neumonía bacteriana	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)	2 (1 %)	4 (1 %)
Influenza	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0	2 (1 %)	2 (< 1 %)
EVC isquémico	0	0	0	0	2 (1 %)	2 (< 1 %)
EAS asociados a infección	7 (1 %)	4 (2 %)	11 (1 %)	9 (2 %)	8 (3 %)	17 (2 %)
Muertes	1 (< 1 %)	3 (1 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	3 (< 1 %)
Reacción en el sitio de inyección	8 (2 %)	6 (2 %)	14 (2 %)	10 (2 %)	3 (1 %)	13 (2 %)
Hipersensibilidad	12 (2 %)	7 (3 %)	19 (2 %)	6 (1 %)	7 (2 %)	13 (2 %)
Con relación causal	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Urticaria	0	0	0	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Reacción anafiláctica	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	0	0	0

c4s = cada 4 semanas, c8s = cada 8 semanas, EVC = evento vascular cerebral, Adaptación de la referencia 33.

El estudio clínico ALIZE fase IIIB evaluó a 103 pacientes que recibieron 30 mg de benralizumab en las semanas 0, 4 y 8 y adicionalmente la vacuna tetravalente contra la influenza, demostrando que benralizumab no afecta la respuesta de anticuerpos esperada a las 12 semanas. El número de eventos adversos fue similar al del grupo placebo.<sup>35</sup>

## Estudios en vida real

Desde su comercialización a finales de 2017, se ha evaluado la respuesta de benralizumab en distintas poblaciones, corroborando la rapidez de inicio de acción y el control de la enfermedad observados en los estudios clínicos fase III. En el cuadro 5 se resumen los resultados principales de algunos estudios en vida real.

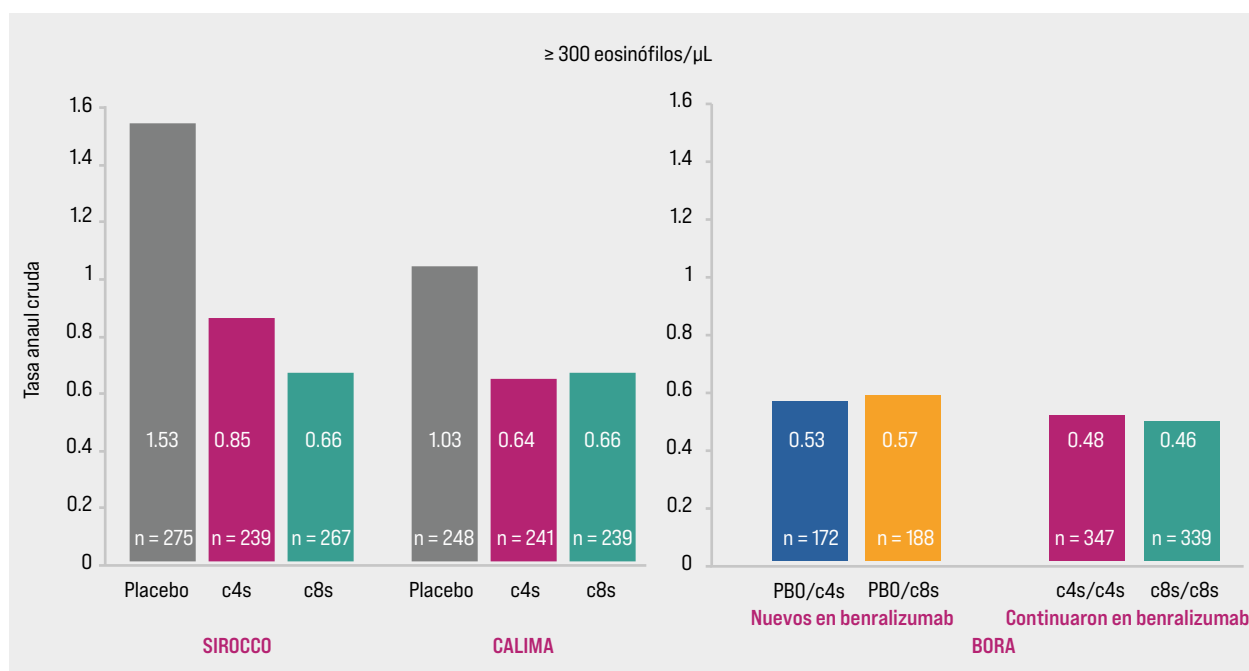


**Figura 9.** Factores basales que predicen una mejor respuesta a benralizumab. Los resultados se obtuvieron de un análisis conjunto de los estudios clínicos SIROCCO y CALIMA. Los factores evaluados fueron los mismos para los pacientes con eosinófilos séricos < 300 células/ $\mu$ L. \*p nominal < 0.001. CEO = corticosteroide oral, CVF = capacidad vital forzada, GCA = grupo completo de análisis.

En un estudio realizado en Japón se evaluaron 16 pacientes con asma grave no controlada, algunos de ellos a pesar de tener tratamiento con otros anticuerpos monoclonales (tres con omalizumab y siete con mepolizumab); el objetivo fue observar la respuesta a benralizumab en el corto plazo. Cuatro semanas después de la primera dosis, se documentó mejoría en el Asthma Control Test (ACT) de 15.9 a 20.0, en cuestionario de control de asma de cinco puntos de 2.0 a 1.1 y en AQLQ de 4.1 a 5.2, con eliminación completa de los eosinófilos y reducción de la dosis de CEO en tres de 10 pacientes, sin observarse aún diferencias en VEF1 ni en los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico. También destaca el hecho de que, desde la primera dosis, dos de los pacientes migrados de omalizumab mejoraron el control del asma y cinco de los que fueron cambiados de mepolizumab presentaron mejoría en AQLQ y seis en ACQ.<sup>36</sup>

Otro estudio prospectivo en 26 pacientes documentó a las cuatro semanas de tratamiento una mejoría significativa en las puntuaciones de ACT (14 a 19 puntos) y AQLQ (4.2 a 5.4 puntos), así como reducción en el conteo de eosinófilos a 0 células/ $\text{mm}^3$ . Más aún, a las 12 semanas de seguimiento se documentó un incremento en VEF1 (180 mL) y en el flujo espiratorio máximo (54 L/minuto), una reducción en la dosis media de CEO de 4.1 mg/día a 1.2 mg/día y ganancias adicionales en ACT y ACQ. El único efecto adverso documentado fue cefalea leve en un paciente.<sup>37</sup>

En Italia, se evaluaron 13 pacientes con asma grave alérgica y eosinofílica dependiente de CEO. Luego de cuatro semanas de la administración de la primera dosis de benralizumab, la puntuación del cuestionario ACT se incrementó de 15.31 a 21.15; funcionalmente, el VEF1 prebroncodilatador mejoró de 1441 a 1887 mL y el flujo espiratorio máximo de 4.21 a 5.33 L/segundo. En adición a ello, en los 13 pacientes se logró suspender paulatinamente el uso de CEO, desde una dosis inicial de 15 mg/día.<sup>38</sup>



**Figura 10.** Tasa anual cruda de exacerbaciones en el segundo año de tratamiento con benralizumab. En el estudio de extensión de seguridad BORA, 74 % de los pacientes con  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$  que recibió benralizumab en un primer año durante SIROCCO y CALIMA y lo continuaron, permaneció sin exacerbaciones durante el segundo año. PBO = placebo, c4s = cada cuatro semanas, c8s = cada ocho semanas.

El estudio clínico IIIB SOLANA evaluó el efecto de benralizumab en los 84 días posteriores a la primera aplicación, con cambios en hiperinflación medida por pletismografía desde el día siete, si bien no alcanzaron significación estadística. En el mismo estudio se documentó mejoría clínicamente significativa en ACQ-6 para el día 14 y en el St. George's Respiratory Questionnaire para el día 28.<sup>39</sup>

En un estudio retrospectivo se revisó la información de 43 pacientes con asma grave eosinofílica que recibieron benralizumab durante un año. Se documentó una reducción del 75 % en la tasa anual de exacerbaciones (de cuatro a una exacerbación/año), mejoría en los cuestionarios ACT, mini-AQLQ y 53.6 % de los pacientes logró suspender el uso de CEO durante todo el año.<sup>40</sup> De forma similar, en un análisis retrospectivo de 59 pacientes se demostró una reducción de la tasa anual de exacerbaciones de  $4.5 \pm 3.3$  a  $0.8 \pm 1.4$  en evaluaciones tanto a los seis como 12 meses, así como mejoría clínicamente significativa en ACQ-6 y AQLQ.<sup>41</sup> Estos resultados son parte del programa XALOC en desarrollo.

En el seguimiento de los pacientes que han usado benralizumab, aproximadamente el 10 % ha desarrollado AAD.

Derivado de los resultados favorables obtenidos de la adición de anticuerpos monoclonales, existe la preocupación de una disminución en la adherencia al tratamiento inhalado y el impacto de ello en el control de la enfermedad. Por ello, se evaluaron 83 pacientes que tuvieron tratamiento adicional con benralizumab al menos durante 48 semanas con el objetivo de analizar la adherencia a CEI. Los resultados permitieron concluir que existe una disminución en la adherencia al uso de medicamentos inhalados; sin embargo, en el caso de benralizumab no se asoció a una diferencia en el número de exacerbaciones en el seguimiento, como se ha observado con otros anticuerpos monoclonales.<sup>42</sup>



**Cuadro 5. Resultados principales de algunos estudios en vida real**

1. Inicio de acción rápida con mejoría desde las cuatro semanas después de la primera dosis en:
  - Puntuación de cuestionarios validados de control de la enfermedad
  - Puntuación del Cuestionario de Calidad de Vida del Asma.
  - Volumen espiratorio forzado en el primer segundo y flujo espiratorio máximo.
  - Reducción en dosis de esteroides orales.

---

2. Después de un año de tratamiento:
  - Reducción en el número de exacerbaciones, de cuatro a una.
  - Suspensión de esteroides orales en el 53 % de los pacientes corticodependientes.

---

3. Perfil de seguridad similar a los estudios clínicos fase III.

---

4. Beneficio clínico en pacientes con asma eosinofílica tanto alérgica como no alérgica.

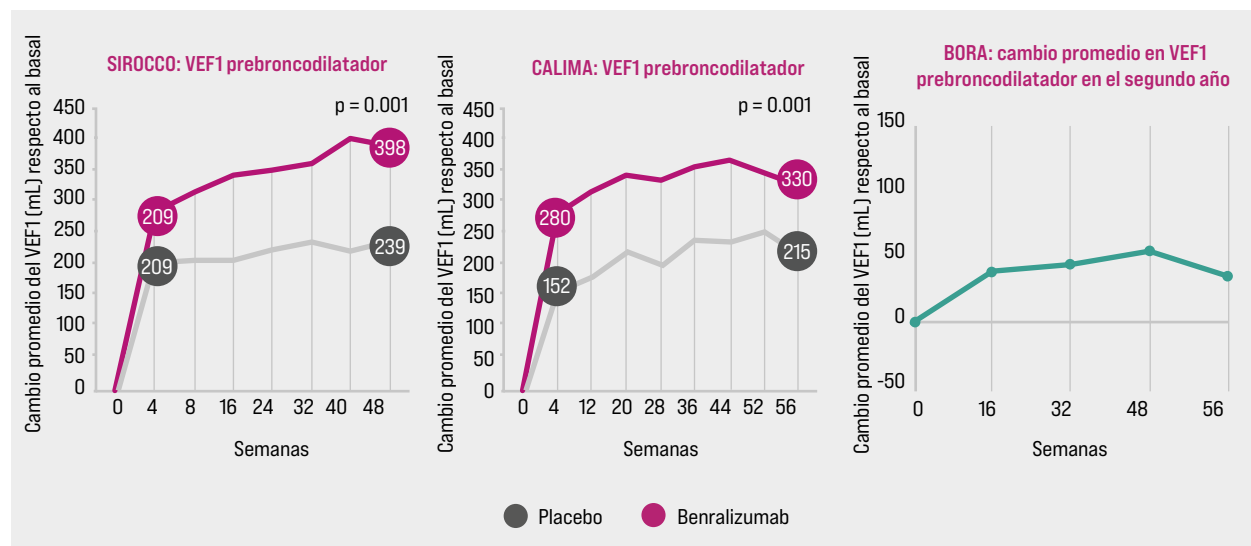
---

5. Disminución del uso de esteroides inhalados y broncodilatadores sin incremento en el número de exacerbaciones.

**Perfil del paciente candidato a benralizumab**

Debido a que en la actualidad se utilizan con mayor frecuencia medicamentos biotecnológicos altamente específicos, se requiere conocimiento integral de la fisiopatología de la enfermedad para identificar las características clínicas y funcionales, así como biomarcadores presentes en el paciente que permitan elucidar la vía predominante y seleccionar el medicamento ideal.<sup>43</sup>

En el caso de benralizumab es fundamental reconocer las características que sugieran un fenotipo eosinofílico, las cuales suelen corresponder al perfil clínico de asma eosinofílica de inicio tardío que se presenta en el cuadro 6.<sup>44</sup> La presencia de cualquiera de estas características predice



**Figura 11.** Mejoría en función pulmonar en pacientes tratados con benralizumab por dos años. Incremento de VEF1 prebroncodilatador observado en el primer año en SIROCCO y CALIMA, así como en el segundo año en el estudio de extensión de seguridad y eficacia, BORA. Desde la primera medición a las cuatro semanas se observa incremento en VEF1 respecto a la basal, el cual continúa en ascenso y es sostenido. La mejoría en VEF1 obtenida durante el primer año en SIROCCO y CALIMA se mantuvo durante el segundo año en los pacientes que continuaron con benralizumab, con un ligero incremento adicional, únicamente numérico. VEF1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

una mejor respuesta al tratamiento con benralizumab, tal como sucede con los factores basales identificados en los subanálisis de los estudios SIROCCO y CALIMA (figura 9).

Algunas características que merecen un comentario adicional son las siguientes:

- Eosinófilos periféricos: la respuesta clínica a benralizumab, como se ha observado con otros anti-IL-5 se obtiene con un espectro amplio de niveles séricos; sin embargo, con todos ellos la respuesta suele ser más relevante mientras mayor sea el número de células por microlitro.
- Eosinófilos en esputo: esta medición se considera el estándar de oro porque permite detectar tanto los eosinófilos producidos en la médula ósea como aquellos por eosinopoyesis *in situ*. Sin embargo, como se mencionó, dada la baja disponibilidad de este estudio, los eosinófilos séricos constituyen el biomarcador más empleado, con una correlación aceptable con los eosinófilos en esputo.
- Con benralizumab existe una respuesta favorable, independientemente de los títulos de inmunoglobulina E y de la fracción exhalada de óxido nítrico (normales o elevados).

### Indicación actual y probables indicaciones futuras

Benralizumab fue aprobado para uso en adolescentes y adultos por la Food and Drug Administration en noviembre de 2017 y posteriormente, en múltiples países de Europa, Asia y América Latina. En México, recibió su aprobación regulatoria en agosto de 2019 como tratamiento complementario para asma grave no controlada con fenotipo eosinofílico en pacientes adultos (cuadro 7).<sup>45</sup> Actualmente está corriendo el tercer año del estudio de extensión de seguridad y eficacia en pacientes de 12 a 18 años.

Adicional al asma grave eosinofílica, existe una gran cantidad de enfermedades en cuya fisiopatogenia el eosinófilo tiene un papel fundamental, ya sea como mediador o perpetuador de la inflamación, expansión clonal o daño tisular. Benralizumab ha demostrado que disminuye el número de eosinófilos en médula, sangre y tejidos, por ello, en la actualidad se está evaluando la eficacia y seguridad en el tratamiento de diferentes enfermedades que comparten un fenotipo eosinofílico, entre ellas gastropatías (esofagitis, gastritis, colitis, proctocolitis eosinofílica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, síndrome hipereosinofílico, granulomatosis alérgica con poliangi-

#### Cuadro 6. Perfil clínico de asma eosinofílica de inicio tardío

Inicio en edad adulta.
Distribución similar entre ambos sexos.
Atopia/alergia poco frecuente.
Conteo elevado de eosinófilos en sangre periférica.
Riesgo de exacerbaciones graves.
Inmunoglobulina E normal o ligeramente elevado.
Volumen espiratorio forzado en el primer segundo bajo con obstrucción persistente del flujo aéreo.
Atrapamiento aéreo con hiperinflación dinámica.
Rinosinusitis crónica con poliposis nasal.
Sensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos.
Respuesta adecuada a esteroides sistémicos y anti-IL-5.

**Cuadro 7. Características de un paciente candidato para benralizumab**

Adulto (con base en la aprobación regulatoria actual en México)
Eosinófilos séricos elevados con mejor respuesta mientras mayor sea el conteo
Eosinofilia en esputo, en caso de que se pueda cuantificar
Exacerbaciones recurrentes
Con base en subanálisis de los estudios, la mejor respuesta se obtendrá con niveles elevados de eosinófilos y presencia de alguno de los siguientes factores basales (ver figura 9)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso crónico de corticosteroides orales</li> <li>• Poliposis nasal</li> <li>• Historia de <math>\geq 3</math> exacerbaciones por año</li> <li>• Edad al diagnóstico <math>&gt; 18</math> años</li> <li>• Capacidad vital forzada <math>&lt; 65\%</math> del predicho al ingreso</li> </ul>

tis, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, neumonitis eosinofílica, dermatitis atópica y otras dermatosis.<sup>46,47,48,49</sup> Los estudios clínicos se encuentran en diferentes fases de desarrollo y por el momento en las enfermedades mencionadas el uso de benralizumab se considera fuera de la indicación aprobada (*off-label*) en México.

### Posología, forma de preparación y dispositivos para administración

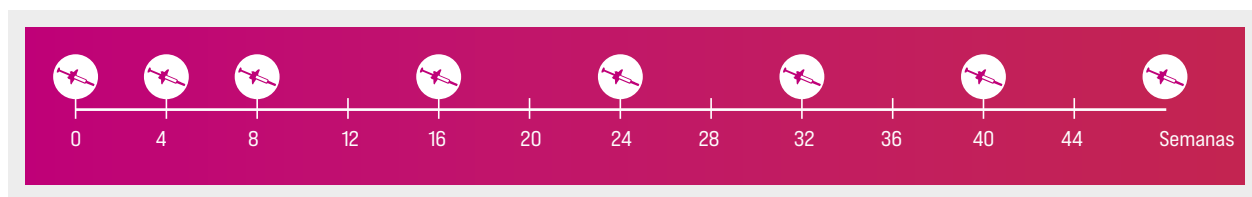
La vía de administración es subcutánea, con una carga inicial de una aplicación cada cuatro semanas por tres dosis, seguida de una aplicación cada ocho semanas por el resto del tratamiento (figura 12), lo cual puede representar una ventaja para el apego, ya que implica únicamente ocho administraciones el primer año y seis a siete a partir del segundo año. El volumen administrado es de 1 mL que contiene 30 mg del medicamento y no requiere preparación especial ni ajuste por ningún parámetro, únicamente cuidados de red fría y rotación del sitio de aplicación entre brazo, abdomen y muslo, como ocurre con otros anticuerpos monoclonales.<sup>45</sup>

El sustento para la administración cada ocho semanas se obtiene de los estudios descritos previamente, en los que benralizumab administrado cada ocho semanas tuvo resultados generalmente mejores que al aplicarse cada cuatro semanas.

Respecto al dispositivo para aplicación, se cuenta con dos diferentes: una jeringa prellenada y un autoinyector.

En varios países existe aprobación para la administración domiciliar de benralizumab posterior a la realización de dos estudios abiertos para evaluar la funcionalidad y fiabilidad de la aplicación en casa: GREGALE en el caso de la jeringa prellenada y GRECO para el autoinyector. En ambos se demostró que más del 90 % de los pacientes o sus cuidadores pudieron administrar con éxito el medicamento mediante dichos dispositivos.<sup>50,51</sup>

El estudio AMES, incluyó 180 pacientes sanos, los cuales fueron seleccionados aleatoriamente a administración de benralizumab mediante una jeringa prellenada o un autoinyector en tres sitios diferentes: brazo, abdomen y muslo, y posteriormente se estratificaron por peso. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares entre los dos dispositivos. Con base en dichos resultados, en los países en los que se encuentran disponibles ambas presentaciones, usualmente la administración domiciliar se realiza con el autoinyector, previo entrenamiento, y la administración en consultorio con la jeringa prellenada.<sup>52</sup>



**Figura 12.** Esquema de dosificación de benralizumab el primer año de tratamiento. Las primeras tres dosis se administran cada cuatro semanas y posteriormente cada ocho semanas por el resto del tiempo que el médico decida continuar el tratamiento.

### Evaluación de la respuesta al tratamiento

La respuesta esperada con el uso de cualquier anticuerpo monoclonal en pacientes con asma grave es la mejoría en los aspectos clínicos y funcionales del paciente, así como la reducción del riesgo en el futuro. El asma es una enfermedad compleja y usualmente suele encontrarse activa más de una vía inflamatoria, por lo que es difícil que un solo anticuerpo monoclonal logre controlar por completo la enfermedad. Sin embargo, los pacientes que tienen predominio de un mecanismo inflamatorio eosinofílico pueden presentar una mejoría indiscutible con benralizumab respecto a reducción de exacerbaciones, hospitalizaciones y dosis total de esteroides sistémicos, así como en los síntomas y la calidad de vida (cuadro 8).

La evaluación deberá realizarse con base en una serie de parámetros clínicos y paraclínicos de la forma más objetiva y sistemática posible, con un registro cuidadoso de los mismos y, al igual que con otros anticuerpos monoclonales de la misma clase, en el caso de benralizumab son:

- Reducción en el número de exacerbaciones graves/año: con base en las guías NICE suele considerarse una respuesta adecuada si existe reducción clínicamente significativa en el número de exacerbaciones graves que requieren uso de esteroides sistémicos.<sup>53</sup>
- Reducción en la dosis de esteroides orales: una respuesta adecuada implica reducción clínicamente significativa en el uso de esteroides orales mientras se mantiene el control de la enfermedad. Como se documentó en estudios en vida real, la disminución en la dosis de CES con benralizumab puede iniciarse desde las primeras cuatro semanas, por la rapidez en su acción.
- Mejoría en cuestionarios de control del asma, calidad de vida y puntuación de síntomas: los más usados en la práctica clínica son el ACQ, ACT y AQLQ, cuyas mediciones suelen registrarse de forma mensual para evaluar la evolución del paciente.
- Reducción en la necesidad de uso de broncodilatadores de rescate y en la dosis de los controladores de mantenimiento.
- Mejoría en función pulmonar por cambios en VEF1 y flujo espiratorio máximo: aun cuando lo que se busca con benralizumab es tratar el componente inflamatorio de la enfermedad, tanto en el estudio clínico SIROCCO como en estudios en vida real se ha documentado un incremento de VEF1 cercano a 400 mL respecto a la basal. Desde siete días posteriores a la primera dosis pueden observarse cambios numéricos en flujos pulmonares y estadísticamente significativos durante el primer mes de tratamiento.
- Disminución del requerimiento de recursos de salud: Principalmente visitas a urgencias y hospitalizaciones, pero también consultas médicas no programadas.
- Reducción sostenida en el conteo de eosinófilos en sangre periférica: con benralizumab se observa una disminución importante en la cuenta de eosinófilos séricos

**Cuadro 8. Evaluación de la respuesta a benralizumab**

Reducción en el número de exacerbaciones por año.
Reducción en la dosis de esteroides orales.
Mejoría en cuestionarios de control de asma y calidad de vida.
Reducción en la necesidad de broncodilatadores de rescate y en la dosis de los controladores de mantenimiento.
Mejoría en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y flujo espiratorio máximo.
Disminución del requerimiento de recursos de salud.
Reducción sostenida en el conteo de eosinófilos en sangre.

(pueden llegar a 0 células/ $\mu$ L) desde el primer mes de tratamiento e, incluso, dicha disminución puede tener lugar en las primeras 24 horas.

Los eosinófilos séricos suelen mantenerse muy bajos durante todo el tiempo que se administre benralizumab, pero posterior a su suspensión, se observa una recuperación del conteo previo al inicio.

La importancia de la cuantificación de eosinófilos en el seguimiento radica en identificar de forma oportuna al reducido número de pacientes en los que pudiera disminuir la eficacia por desarrollo de AAD, en cuyo caso se observaría un incremento en el conteo de eosinófilos. Es importante reconocer que no todos los AAD son neutralizantes y, por ello, su presencia no necesariamente resulta en incremento de eosinófilos. En caso de incremento en el número de eosinófilos, antes de pensar en AAD, debemos descartar problemas en el almacenamiento o con la administración de benralizumab.

En caso de que sea posible, debe realizarse una cuantificación de eosinófilos en esputo, pero la falta de este estudio no debe impedir el uso de benralizumab, debido a la correlación mencionada con los valores séricos en la mayoría de los pacientes.

Se considera que el tiempo mínimo de seguimiento a pacientes con un anticuerpo monoclonal debe ser de 4 meses antes de considerar respuesta insuficiente y decidir cambiarlo o agregar otro (en algunos casos especiales).<sup>54</sup> Hay poca información en la literatura respecto a si es necesario un periodo de *washout* o aclaramiento por si se realiza un cambio de biotecnológico; sin embargo, la experiencia reportada es que se puede llevar a cabo sin mayor problema en el momento que corresponde a la siguiente administración del que se usaba previamente.<sup>55,56</sup>

## Conclusión

Aproximadamente la mitad de los pacientes con asma grave tiene un fenotipo de inflamación dirigido por los eosinófilos, los cuales son producidos en la médula ósea y en tejido pulmonar. Benralizumab es un anticuerpo monoclonal afucosilado que mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos disminuye el número de eosinófilos y sus precursores en distintos compartimentos. Debido a este mecanismo, su inicio de acción es rápido y se ha demostrado en estudios clínicos y de vida real que desde las primeras semanas mejora el control de síntomas, calidad de vida y función pulmonar, con reducción progresiva e, incluso, eliminación de esteroides orales, así como disminución en la tasa anual de exacerbaciones y hospitalizaciones por asma; por tanto, ayuda al control actual de la enfermedad y reduce el riesgo futuro. Su dosificación favorece el apego, ya que se administra cada ocho semanas mediante inyección subcutánea a través de una

jeringa prellenada o de un autoinyector ya aprobado en varios países para su aplicación domiciliaria. El punto clave para el éxito con benralizumab, al igual que con otros anticuerpos monoclonales, es la selección adecuada del paciente, teniendo en consideración el fenotipo predominante y la presencia de ciertos factores basales que predicen que se tendrá la mejor respuesta.

## Referencias

1. Dharmage S, Perret J, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Fron Pediat*. 2019;7:246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246
2. 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. DOI: 10.18176/jiaci.0385
3. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):22-37. DOI: 10.1164/rccm.201611-2232PP
4. Bakakos A, Loukides S, Bakakos P. Severe eosinophilic asthma. *J Clin Med*. 2019;8(9):1375. DOI: 10.3390/jcm8091375
5. Jacoby D, Gleich G, Fryer AD. Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M2 receptor. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1314-1318-1318. DOI: 10.1172/JCI116331
6. Humbles A, Lloyd C, McMillan SJ, Friend DS, Xanthou G, McKenna EE, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science*. 2004;305(5691):1776-1779. DOI: 10.1126/science.1100283
7. Patterson MF, Borish L, Kennedy JL. The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL5 eosinophilic asthma: a review. *J Asthma Allergy*. 2015;8:125-134. DOI: 10.2147/JAA.S74178
8. Louis R, Lau L, Bron A O. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):9-16. DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.9802048
9. Broekema M, Volbeda F, Timens W, Dijkstra A, Lee NA, Postma DS, et al. Airway eosinophilia in remission and progression of asthma: accumulation with a fast decline of FEV(1). *Respir Med*. 2010;104(9):1254-1262. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.03.030
10. Price DB, Rigazio A, Campbell J, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):849-858. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7
11. Boonpiyathad T, Sözen ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol*. 2019;46:101333. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101333
12. McBrien C, Menzies-Gow A. The biology of eosinophils and their role in asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:93. DOI: 10.3389/fmed.2017.00093
13. Molfino N, Kolbeck D, Parker J, Geba GP. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):712-737. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03854.x
14. Bhalla A, Mukherjee M, Nair P. Airway eosinophilopoietic and autoimmune mechanisms of eosinophilia in severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(4):639-654. DOI: 10.1016/j.iac.2018.06.003
15. Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy*. 2014;7:53-65. DOI: 10.2147/JAA.S39119
16. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Bel EH, Sterk PJ, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115-120. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634
17. Ortega H, Katz L, Gunsoy N, Keene O, Yancey S. Blood eosinophils counts predict treatment response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):825-826. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.039
18. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Reed JL, 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. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.004
19. Koike M, Kazuyasy N, Akiko F, Iida A, Anazawa H, Takatsu K, et al. Establishment of humanized anti-interleukin-5 receptor alpha chain monoclonal antibodies having a potent neutralizing activity. *Hum Antibodies*. 2009;18:17-27. DOI: 10.3233/HAB-2009-0198

20. Sakae Y, Satoh T, Yagi H, Yanaka S, Isoda Y, Iida S, et al. Conformational effects of N-glycan core fucosylation of immunoglobulin G Fc region on its interaction with Fc $\gamma$  receptor IIIa. *Sci Rep.* 2017;7:13780. DOI: 10.1038/s41598-017-13845-8
21. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Katial R, Busse WW, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1086-1096. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.020
22. Tuyet-Hang P, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reduction in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med.* 2016;111:21-29. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.003
23. 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;2:619-628. DOI: 10.2147/DDDT.S155307
24. 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  $\beta_2$  - agonist (SIROCCO): a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115-2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
25. FitzGerald J, Bleecker E, Nair P, Korn S, Ohta K, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128-2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
26. Nair P, Wenzel S, Rabe K. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017;376:2448-2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501
27. Jackson DJ, Humbert M, Hirsch I, Newbold P, Garcia-Gil E. Ability of serum IgE concentration to predict exacerbation risk and benralizumab efficacy for patients with severe eosinophilic asthma. *Adv Ther.* 2020;37(2):718-729. DOI: 10.1007/s12325-019-01191-2
28. FitzGerald JM, Bleecker EM, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* 2018;6(1):51-64. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2
29. Bleecker E, Wechsler M, FitzGerald M, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J.* 2018;52(4):1800936. DOI: 10.1183/13993003.00936-2018
30. Harrison T W, Chanez P, Menzella F. Exacerbation reduction and early and sustained improvements in SGRQ, lung function, and symptoms of nasal polyposis with benralizumab for severe, eosinophilic asthma: phase IIIb ANDHI trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:A4274. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1\_MeetingAbstracts.A4274
31. Menzies-Gow A, Corren J, Bel E, Maspero J, Gurnell M, Wessman P, et al. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. *ERJ Open Res.* 2019;5(3):00009-2019. DOI: 10.1183/23120541.00009-2019
32. Jackson D, Kent B D, Humbert M et al. Enabling reductions in maintenance ICS/LABA therapy using as needed anti-inflammatory reliever for patients with severe eosinophilic asthma controlled with benralizumab: SHAMAL phase IV clinical study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:A3020. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1\_MeetingAbstracts.A3020
33. Busse W, Bleecker E, FitzGerald J M, 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(1):46-59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5
34. A safety extension study with benralizumab for asthmatic adults on inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$  agonist (MELTEMI). *Clinicaltrials.gov* NCT02808819.
35. Zeitlin P, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, et al. Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIIb ALIZE trial. *J Asthma Allergy.* 2018;11:181-192. DOI: 10.2147/JAA.S172338
36. Likura M, Tsukada A, Hirashima J et al. The clinical effectiveness and safety of benralizumab for Japanese patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:A1312. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1\_MeetingAbstracts.A1312

37. Izumo T, Tone M, Kuse N, Awano N, Tanaka A, Jo T, et al. Effectiveness and safety of benralizumab for severe asthma in clinical practice (J-BEST): a prospective study. *Ann Transl Med.* 2020;8(7):438. DOI: 10.21037/atm.2020.04.01
38. Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, Rago GF, Crimi C, Pelaia G, et al. Real-life of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:1-5. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101830
39. Panettieri RA, Welte T, Shenoy K, Korn S, Jandl M, Kerwin EM, et al. Onset of effect, changes in airflow obstruction and lung volume, and health-related quality of life improvements with benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: phase IIIb randomized, controlled trial (SOLANA). *J Asthma Allergy.* 2020;13:115-126. DOI: 10.2147/JAA.S240044
40. Kavanagh J, Roxas C, Thomson L, et al. P89 real-world 1 year effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Thorax.* 2019;74(Suppl 2):A1-A262. DOI: 10.1136/thorax-2019-BTSAbstracts2019.232
41. Jackson D, Dube S, Morris T. Improvement of clinical outcomes in severe eosinophilic asthma patients treated with benralizumab in real-world clinical practice in England: XALOC Study Programme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:A3028. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1.MeetingAbstracts.A3028
42. d'Ancona G, Bains S, Green L et al. P86 does adherence to ICS/LABA therapy change following initiation of benralizumab in the treatment of severe asthma and does this affect outcome? *Thorax.* 2019;74(Suppl 2):A1-A262. DOI: 10.1136/thorax-2019-BTSAbstracts2019.229
43. Mavissakalian M, Brady S. The current state of biologic therapies for treatment of refractory asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(2):195-207. DOI: 10.1007/s12016-020-08776-8.
44. de Groot J, Ten Brinke A, Bel E. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res.* 2015;1(1):00024-2015. DOI: 10.1183/23120541.00024-2015
45. Información para Prescribir Ampliada – Fasenra. AstraZeneca Mexico 2018.
46. Rose DM, Hrnrcir DE. Primary eosinophilic lung diseases. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(1):19-25. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3628
47. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, Mannina D, Cariddi A, Ciceri F, et al. Eosinophils from physiology to disease: a comprehensive review. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9095275. DOI: 10.1155/2018/9095275
48. Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. Eosinophilic skin diseases: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(2):189-213. DOI: 10.1007/s12016-015-8485-8
49. Ramakrishnan S, Camp JR, Vijayakumar B, et al. The use of benralizumab in the treatment of near-fatal asthma: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1441-1443. DOI: 10.1164/rccm.202001-0093LE
50. Ferguson GT, Cole J, Aurivillius M, Roussel P, Barker P, Martin BJ, et al. Single-use autoinjector functionality and reliability for at-home administration of benralizumab for patients with severe asthma: GRECO trial results. *J Asthma Allergy.* 2019;12:363-373. DOI: 10.2147/JAA.S224266
51. Ferguson G, Mansur A, Jacobs J, Hebert J, Clawson C, Tao W, et al. Assessment of an accessorized pre-filled syringe for home-administered benralizumab in severe asthma. *J Asthma Allergy.* 2018;11:63-72. DOI: 10.2147/JAA.S157762.
52. Martin UJ, Fuhr R, Forte P, Barker P, Axley MJ, Yan L, et al. Comparison of autoinjector with accessorized prefilled syringe for benralizumab pharmacokinetic exposure: AMES trial results. *J Asthma.* 2019;1-9. DOI: 10.1080/02770903.2019.1663428
53. Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma. EE. UU.: National Institute for Health and Care Excellence; 2019.
54. GINA difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2019. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
55. Custovic A, Johnston SL, Pavord I, Gaga M, Fabbri L, Bel EH, et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy.* 2013;68(12):1520-1531. DOI: 10.1111/all.12275
56. Mukherjee M, Bakakos P, Loukides S. New paradigm in asthma management: switching between biologics! *Allergy.* 2020;75(4):743-745. DOI: 10.1111/all.14038.