

Benralizumabo veiksmingumas ir saugumas gydant sunkią nekontroliuojamą astmą

EFFICACY AND SAFETY OF BENRALIZUMAB FOR THE TREATMENT OF SEVERE UNCONTROLLED ASTHMA

JOLITA PALAČIONYTĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Astma sergantiems pacientams dažnai nustatoma eozinofilija, kuri susijusi su ligos sunkumu, pablogėjusia plaučių funkcija ir padidėjusiu paūmėjimų dažniu. Benralizumabas – tai monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie eozinofilų paviršiuje esančių interleukino-5 (IL-5) receptorių ir sukelia tiesioginį, greitą ir beveik visišką eozinofilų išekvojimą. Benralizumabas patvirtintas sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams, kuriems, skiriant gydymą didelėmis įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozėmis ir ilgo veikimo β_2 agonistais, liga yra nekontroliuojama. Šioje apžvalgoje apibendrinami benralizumabo veiksmingumo ir saugumo duomenys iš SIROCCO, CALIMA, BORA, ZONDA ir ALIZE klinikinių tyrimų. Vertinant jų rezultatus, benralizumabas žymiai sumažino astmos paūmėjimų dažnį ir geriamųjų gliukokortikoidų dozę, pagerino plaučių funkciją ir ligos simptomų kontrolę. Benralizumabas yra veiksmingas ir gerai toleruojamas vaistas. Dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija, susijusi su benralizumabo vartojimu, yra virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Reikšminiai žodžiai: sunki astma, paūmėjimas, benralizumabas, veiksmingumas, saugumas.

Summary. Patients with asthma often have eosinophilia which is associated with worsening asthma severity, decreased lung function and increased exacerbation frequency. Benralizumab is a monoclonal antibody that binds to the interleukin-5 (IL-5) receptors and induces direct, rapid, and nearly complete depletion of eosinophils. Benralizumab approved for patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma despite high-dosage inhaled corticosteroids plus long-acting β_2 -agonists. In this article data from clinical studies SIROCCO, CALIMA, BORA, ZONDA and ALIZE are reviewed. According to them, benralizumab significantly reduced asthma exacerbations and oral glucocorticoid-dose, improved lung function and disease symptom control. Benralizumab is effective and well-tolerated. Viral upper respiratory tract infection is the most frequent side effect, associated with the usage of benralizumab.

Key words: severe asthma, exacerbation, benralizumab, efficacy, safety.

ĮVADAS

Astma serga daugiau nei 315 mln. žmonių visame pasaulyje ir šis skaičius nuolat auga. Apie 5–10 proc. sudaro sunki nekontroliuojama astma, kurios gydymui skiriamos didelės įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozės ir ilgo veikimo β_2 agonistai. Tačiau šio gydymo dažnai nepakanka, todėl vargina dieniniai ir naktiniai astmos simptomai, atsiranda kasdienės veiklos ir darbo apribojimai, kartojasi ligos paūmėjimai, padidėja stacionarinio gydymo poreikis. Apie 50 proc. pacientų, sergančių sunkia ir nekontroliuojama astma, nustatomas eozinofilinis uždegimas, kuris susijęs su sutrikusia plaučių funkcija, išreikštais astmos simptomais, dažnesniais paūmėjimais ir komplikuota ligos eiga. Šiems pacientams gydyti papildomai skiriama biologinė terapija, nukreipta prieš interleukiną-5 (IL-5). Benralizumabas yra trečios fazės klinikiniuose tyrimuose plačiai nagrinėtas biologinis vaistas astmai gydyti (pagrindiniai klinikinių tyrimų duomenys pateikiami 1 lentelėje). Šis vaistas yra monokloninis

antikūnas, kuris jungiasi prie eozinofilų paviršiuje esančių IL-5 receptorių, sukeldamas tiesioginį, greitą ir beveik visišką eozinofilų išekvojimą. Benralizumabas skiriamas papildomam gydymui sergantiesiems sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma. Pirmos trys vaisto dozės skiriamos kas keturias, vėliau kas aštuonias savaites, todėl sumažinamas vizitų pas gydytoją skaičius, lyginant su kitais biologinės terapijos vaistais.

SIROCCO IR CALIMA KLINIKINIŲ TYRIMŲ DUOMENYS

SIROCCO ir CALIMA – tai trečios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai akli, paralelinių grupių daugiacentriai tyrimai, kuriuose dalyvavo 2511 tiriamųjų (atitinkamai – 1205 ir 1306). SIROCCO tyrimas truko 48, CALIMA – 56 savaites. Šių tyrimų tikslas – įvertinti benralizumabo, kaip papildomo gydymo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems sunkia nekontroliuojama astma su padidėjusiu eo-

Farmakoterapija

1 lentelė. Klinikiniai tyrimai, kuriuose tirtas benralizumabo veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis tyrimas	Visi į tyrimą įtraukti pacientai (n)	Pacientų amžius (metai)	Tyrimo pabaiga (sav.)	Vėlesnis vizitas (sav.)	Pirminė vertinamoji baigtis
SIROCCO	1205	12–75	48	56	Paūmėjimų dažnis
CALIMA	1306	12–75	56	60	Paūmėjimų dažnis
BORA	1926	12–75	56 (108)*	68	Nepageidaujama reakcija
ZONDA	220	18–75	28	–	Geriamųjų gliukokortikoidų dozė
ALIZE	103	12–21	20	–	Imuninis atsakas

*12–17 metų asmenims.

2 lentelė. Pagrindiniai SIROCCO ir CALIMA klinikinių tyrimų rezultatai, kai eozinofilų kiekis kraujyje ≥ 300 ląstelių/ μ l

	SIROCCO			CALIMA		
	Placebo grupė	Benralizumabo grupės		Placebo grupė	Benralizumabo grupės	
		Vaistą skiriant kas 4 sav.	Vaistą skiriant kas 8 sav.*		Vaistą skiriant kas 4 sav.	Vaistą skiriant kas 8 sav.*
Metinis astmos paūmėjimų dažnis (95 proc. PI)	1,33 (1,12–1,58)	0,73 (0,60–0,89)	0,65 (0,53–0,80)	0,93 (0,77–1,12)	0,60 (0,48–0,74)	0,66 (0,54–0,82)
Paūmėjimų dažnio santykis lyginant su placebo (95 proc. PI)	–	0,55 (0,42–0,71)	0,49 (0,37–0,64)	–	0,64 (0,49–0,85)	0,72 (0,54–0,95)
FEV ₁ padidėjimas nuo pradinės reikšmės (l)	0,239	0,345	0,398	0,215	0,340	0,330
FEV ₁ padidėjimo (l) skirtumas lyginant su placebo (95 proc. PI)	–	0,106 (0,016–0,196)	0,159 (0,068–0,249)	–	0,125 (0,037–0,213)	0,116 (0,028–0,204)
Astmos simptomų kontrolės vertinimo balo sumažėjimas nuo pradinės reikšmės	–1,04	–1,12	–1,30	–1,16	–1,28	–1,40
Astmos simptomų kontrolės vertinimo balo sumažėjimo skirtumas lyginant su placebo (95 proc. PI)	–	–0,08** (–0,27–0,12)	–0,25 (–0,45–0,06)	–	–0,12** (–0,32–0,07)	–0,23 (–0,43–0,04)

PI – pasikliautinis intervalas; *pirmas tris vaisto dozes skiriant kas keturias savaites; **statistiškai nereikšminga.

zinofilų kiekiu kraujyje. Abiems tyrimams atrinkti astma sergantys pacientai, kurie ne mažiau nei vienerius metus iki įtraukimo į tyrimą gydyti vidutinėmis arba didelėmis įkvėpjamųjų gliukokortikoidų dozėmis ir ilgo veikimo β_2 agonistais. Kiti įtraukimo kriterijai: ne mažiau nei 3 mėn. skirtas gydymas didelėmis įkvėpjamųjų gliukokortikoidų dozėmis ir ilgo veikimo β_2 agonistais su (arba be) geriamųjų gliukokortikoidų ir papildomų astmą kontroliuojančių vaistų; dokumentuoti bent du astmos paūmėjimai per vienerius metus, kurių gydymui skirti geriamieji gliukokortikoidai arba didinta įprastinė jų dozė; padidėjęs iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in First Second*, FEV₁) <80 proc. (<90 proc. 12–17 metų tiriamiesiems) prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistus atrankos metu; dokumentuota grįžtamoji kvėpavimo takų obstrukcija per 12 mėn. iki įtraukimo į tyrimą ir Astmos kontrolės klausimyno (angl. *Asthma Control*

Questionnaire-5; ACQ-5) bendras balas ne mažesnis nei 1,5.

SIROCCO ir CALIMA klinikinių tyrimų dalyviai pagal skirtą gydymą atsitiktine tvarka suskirstyti į tris grupes santykiu 1:1:1. Vienoje jų pacientai gydyti po dvi savaites benralizumabu 30 mg kas keturias savaites, kitoje grupėje skirtas gydymas tuo pačiu vaistu ir tokia pačia doze, tačiau kas aštuonias savaites (pirmas tris dozes skiriant kas keturias savaites), trečioje – placebo injekcinis tirpalas kas keturias savaites. Tiriamieji taip pat suskirstyti į dvi grupes pagal eozinofilų kiekį kraujyje santykiu 2:1: ≥ 300 ląstelių/ μ l ir <300 ląstelių/ μ l. Toks santykis pasirinktas siekiant didesnio pacientų skaičiaus su išreikšta eozinofilija, kadangi jiems tikėtasi didesnės gydymo naudos, kartu vaisto efektyvumą palyginant su pacientais, kuriems nustatytas mažas pradinis eozinofilų kiekis kraujyje. Pirminė vertinamoji baigtis buvo paūmėjimų dažnis pacientams, vartojusiems dideles įkvėpjamųjų gliukokortikoidų dozes ir ilgo veikimo

β_2 agonistus, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje ne mažesnis nei 300 ląstelių/ μ l. Astmos paūmėjimas – tai būklės pablogėjimas, reikalaujantis: geriamųjų gliukokortikoidų vartojimo ne mažiau kaip tris dienas; anksčiau vartotos geriamųjų gliukokortikoidų dozės padidinimo; vienkartinės gliukokortikoidų injekcijos; skubios medicininės pagalbos (<24 val.) su geriamųjų arba injekcinių gliukokortikoidų poreikiu; stacionarinio gydymo. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys: FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistus ir astmos simptomų kontrolės vertinimas paskutinę tyrimo savaitę pacientams, kuriems eozinofilų kiekis kraujyje ne mažesnis kaip 300 ląstelių/ μ l. Papildomos antrinės vertinamosios baigtys: laikas iki pirmo astmos paūmėjimo, metinis paūmėjimų dažnis, dėl kurių reikėjo skubios pagalbos arba stacionarinio gydymo, FEV₁ po bronchų plečiamųjų vaistų vartojimo.

Abiejų tyrimų rezultatai parodė, kad tiriamųjų grupėse, kuriose pradinis eozinofilų kiekis buvo ≥ 300 ląstelių/ μ l, papildomam gydymui skiriant benralizumabą tiek kas keturias, tiek kas aštuonias savaites, statistiškai reikšmingai sumažėjo astmos paūmėjimų dažnis ir padidėjo FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistus, astmos kontrolės vertinimo balas statistiškai reikšmingai sumažėjo benralizumabą skiriant kas aštuonias savaites (2 lentelė). Tiriamųjų grupių, kurių pradinis eozinofilų kiekis <300 ląstelių/ μ l, rezultatai pateikiami 3 lentelėje. Tiek SIROCCO, tiek CALIMA klinikinių tyrimų metu dažniausios nustatytos nepageidaujamos reakcijos: viršutinių kvėpavimo takų infekcija, astmos paūmėjimas ir nazofaringitas.

BORA KLINIKINIS TYRIMAS – SIROCCO IR CALIMA TYRIMŲ TĘSINYS

BORA – tai dvigubai aklas, randomizuotas, paralelinių grupių tyrimas, kuris atliktas siekiant įvertinti ilgalaikį benralizumabo saugumą ir toleravimą, gydant sunkia nekontroliuojama astma sergančius pacientus, dalyvavusius viename iš ankstesnių klinikinių tyrimų (SIROCCO arba CALIMA). Visi 1926 į šį tyrimą įtraukti pacientai, kurie anksčiau gydyti 30 mg benralizumabo poodinėmis injekcijomis kas keturias arba aštuonias savaites, toliau tęsė tą patį gydymą tokia pačia gydymo schema. Tiriamieji, kuriems ankstesnių tyrimų metu kas keturias savaites skirtas placebo injekcinis tirpalas, atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1 ir naujai skirtas gydymas benralizumabu kas keturias arba aštuonias savaites (tris pirmas dozes skiriant kas keturias savaites). Šio tyrimo trukmė – 56 savaitės (12–17 metų asmenims tyrimas bus tęsiamas iki 108 savaičių).

Pagrindinė vertinamoji baigtis – vaisto saugumas ir toleravimas skiriant jį abiem gydymo schemomis suaugusiems per 56 savaičių gydymo laikotarpį, įskaitant ir vėlesnį 12 savaičių stebėsenos laikotarpį, o paaugliams – per 56 savaičių gydymo laikotarpį. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys: paūmėjimų dažnis ir FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistus suaugusiems 56 savaičių gydymo laikotarpiu ir 12 savaičių stebėsenos laikotarpiu, o paaugliams – per 56 savaičių gydymo laikotarpį.

Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos visose grupėse: virusinės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (14–16 proc.), astmos paūmėjimas

3 lentelė. Pagrindiniai SIROCCO ir CALIMA klinikinių tyrimų rezultatai, kai eozinofilų kiekis kraujyje <300 ląstelių/ μ l

	SIROCCO			CALIMA		
	Placebo grupė	Benralizumabo grupės		Placebo grupė	Benralizumabo grupės	
		Vaistą skiriant kas 4 sav.	Vaistą skiriant kas 8 sav.*		Vaistą skiriant kas 4 sav.	Vaistą skiriant kas 8 sav.*
Metinis astmos paūmėjimų dažnis (95 proc. PI)	1,21 (0,96–1,52)	0,85 (0,65–1,11)	1,00 (0,78–1,28)	1,21 (0,96–1,52)	0,78 (0,59–1,02)	0,73 (0,55–0,95)
Paūmėjimų dažnio santykis lyginant su placebo (95 proc. PI)	–	0,70 (0,50–1,00)	0,83** (0,59–1,16)	–	0,64 (0,45–0,92)	0,60 (0,42–0,86)
FEV ₁ padidėjimas nuo pradinės reikšmės (l)	0,145	0,120	0,248	0,156	0,219	0,140
FEV ₁ padidėjimo (l) skirtumas lyginant su placebo (95 proc. PI)	–	–0,025** (–0,134–0,083)	0,102** (0,003–0,208)	–	0,064** (–0,049–0,176)	–0,015** (–0,127–0,096)
Astmos simptomų kontrolės vertinimo balo sumažėjimas nuo pradinės reikšmės	–0,77	–0,97	–1,06	–0,95	–1,11	–0,95
Astmos simptomų kontrolės vertinimo balo sumažėjimo skirtumas lyginant su placebo (95 proc. PI)	–	–0,20** (–0,48–0,08)	–0,29 (–0,57–(–0,01))	–	–0,16** (–0,44–0,13)	0,01** (–0,28–0,29)

PI – pasikliautinis intervalas; *pirmas tris vaisto dozes skiriant kas keturias savaites; **statistiškai nereikšminga.

Farmakoterapija

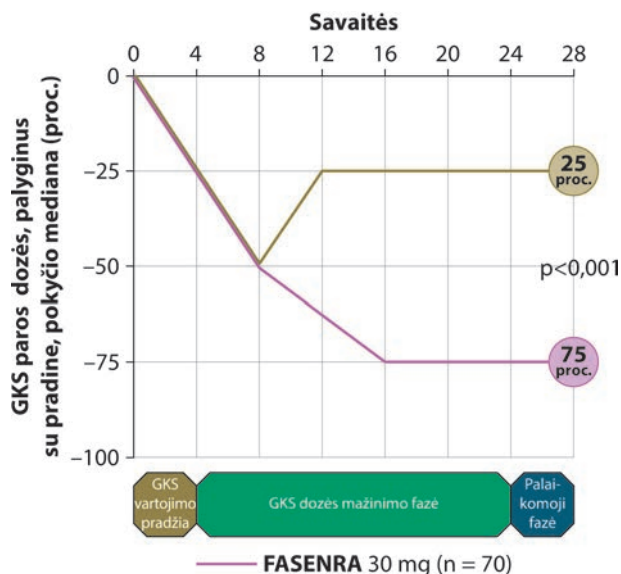
(7–10 proc.) ir tik iki 1 proc. sudarė pneumonija. Pacientams, kurie ankstesnių tyrimų metu gydyti benralizumabu, antraisiais gydymo metais astmos paūmėjimų dažnis ir FEV₁, prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistus, kito nežymiai. Šio tyrimo metu nustatyta, kad, gydant benralizumabu antrus metus, vaistas išlieka tiek pat saugus ir gerai toleruojamas kaip ir pirmais gydymo metais, o naujų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

ZONDA KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

Tai trečios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo 220 sunkia kontroliuojama astma sergančių pacientų, vartojančių geriamuosius gliukokortikoidus. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurie daugiau nei 12 mėn. vartojo ne mažesnes nei vidutines įkvėpiamųjų gliukokortikoidų dozes kartu su ilgo veikimo β_2 agonistais ir daugiau nei 6 mėn. geriamuosius gliukokortikoidus, bent dvi savaites nekeitus dozės (prednizoloną – nuo 7,5 iki 40 mg per parą arba kitą gliukokortikoidą lygiaverte doze). Tiriamieji pagal skirtą gydymą atsitiktine tvarka suskirstyti į tris grupes santykiu 1:1:1: benralizumabą skiriant kas keturias savaites, kas aštuonias savaites (pirmas 3 dozes skiriant kas keturias savaites) ir placebo kas keturias savaites. Tiriamieji taip pat suskirstyti į dvi grupes pagal eozinofilų kiekį kraujyje: ≥ 150 – <300 ląstelių/ μ l ir ≥ 300 ląstelių/ μ l.

Pirminė vertinamoji baigtis – geriamųjų gliukokortikoidų dozės sumažėjimas. Antrinės vertinamosios baigtys: pacientų dalis, kuriems skiriant gydymą benralizumabu kas keturias arba aštuonias savaites, geriamųjų gliukokortikoidų dozė sumažėjo 25, 50 arba 100 proc., o vidutinė galutinė geriamųjų gliukokortikoidų dozė buvo ne didesnė nei 5 mg (prednizolono arba kito gliukokortikoido lygiaverte doze), išlaikant astmos kontrolę ir astmos paūmėjimų dažnis per metus.

Benralizumabu gydytiems pacientams vaistą skiriant tiek kas keturias, tiek kas aštuonias savaites, gliukokortikoidų dozės mediana tyrimo metu sumažėjo iki 75 proc., o placebo grupėje – iki 25 proc. ($p < 0,001$) (pav.). 37 proc. pacientų, kuriems benralizumabas skirtas kas aštuonias savaites, 33 proc., gydymą skiriant kas keturias savaites ir 12 proc. placebo grupėje, vartojama gliukokortikoidų dozė sumažėjo daugiau kaip 90 proc. nuo pradinės dozės, o 56 proc. tiriamųjų, kuriems gydymui skirtas benralizumas kas keturias savaites, 52 proc., gydymą skiriant kas aštuonias savaites ir 19 proc. placebo grupėje, gliukokortikoidų poreikis išnyko. Tyrimo metu pasiektos visos antrinės vertinamosios baigtys, susijusios su geriamųjų gliukokortikoidų dozės mažinimu. Vartojamų gliukokortikoidų dozė ≥ 50 arba ≥ 75 proc. dažniau sumažėjo benralizumabu kas keturias ir kas aštuonias savaites gydomiems pacientams lyginant su placebo grupe. Gliukokortikoidų dozės sumažinimo šansas buvo 4,09



Pav. Gliukokortikoidų dozės sumažėjimas skiriant benralizumabą ir lyginat su placebo grupe

kartų didesnis (95 proc. PI 2,22–7,57) benralizumabą skiriant kas keturias savaites ir 4,12 kartų (95 proc. PI 2,22–7,63) – kas aštuonias savaites lyginant su placebo grupe. Metinis astmos paūmėjimų dažnis, benralizumabą skiriant kas aštuonias savaites, buvo 70 proc. mažesnis nei placebo grupėje.

ALIZE KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

Tai trečios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo 103 nuo 12 iki 21 metų vidutinio sunkumo arba sunkia astma sergantys pacientai, gydomi vidutinėmis arba didelėmis įkvėpiamųjų gliukokortikoidų dozėmis kartu su ilgo veikimo β_2 agonistais. Šio tyrimo tikslas – įvertinti, ar kinta imuninis atsakas į sezoninę gripo vakciną gydymui skyrus tris benralizumabo dozes. Tiriamieji pagal skirtą gydymą atsitiktine tvarka suskirstyti į dvi grupes, santykiu 1:1. Pirmai grupei tris kartus kas keturias savaites skirta 30 mg benralizumabo į paodį, antrai grupei – tris kartus kas keturias savaites placebo tirpalas. Abiem tiriamųjų grupėms aštuntą tyrimo savaitę skirta vakcina nuo gripo, o 20-tą tyrimo savaitę (12 savaičių po skiepavimo) vertintas imuniteto atsakas. Tyrimo rezultatai parodė, kad benralizumabo vartojimas neturi įtakos antikūnų susidarymui prieš gripo vakciną.

APIBENDRINIMAS

Benralizumabas yra trečios fazės klinikiniuose tyrimuose plačiai nagrinėtas biologinis vaistas, patvirtintas papildomam sunkios eozinofilinės astmos gydymui, kai liga nekontroliuojama nepaisant vartojamų didelių įkvėpiamųjų gliukokortikoidų dozių ir ilgo veikimo β_2 agonistų. Benralizumabas sukelia tiesioginį, greitą ir beveik visišką eozinofilų išsekvojimą, todėl greitai

pasireiškia klinikinis vaisto veiksmingumas. Atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, skiriant gydymą benralizumabu kas aštuonias savaites (pirmas tris dozes skiriant kas keturias savaites), statistiškai reikšmingai sumažėja astmos paūmėjimų dažnis, vartojamų gliukokortikoidų dozės, pagerėja plaučių funkcija ir ligos simptomų kontrolė. Šis vaistas gerai toleruojamas, o dažniausiai nustatoma nepageidaujama reakcija – virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Benralizumabo dozavimas patogus tiek medicinos personalui, tiek pacientui, nes vaistas tiekiamas užpildytuose švirkštuose, o vizitų pas gydytoją skaičius sumažinamas iki aštuonių kartų per pirmus gydymo metus, vėlesniais metais – iki 6–7 kartų.

LT-0458-03-19-RIA

LITERATŪRA

1. **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(10056):2115-27.
2. **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(10056):2128-41.
3. **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(1):46-59.
4. **O'Quinn S, Xu X, Hirsch I.** Daily patient-reported health status assessment improvements with benralizumab for patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *J Asthma Allergy*. 2019; 12:21-33.
5. **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(25):2448-58.
6. **Zeitlin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF.** 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; 11:181-92.