

Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2021	Lancet Respir Med	30,7	Tratamiento	Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al.	S2213-2600(21)00352-0 (epub ahead of print).

Texto en inglés

Background: No consensus exists on how to reduce oral corticosteroids after the initiation of biologics in severe asthma. The PONENTE trial evaluated the effectiveness and safety of a rapid, individualised steroid-reduction algorithm, including adrenal insufficiency monitoring, after benralizumab initiation.

Methods: This multicentre, open-label, single-arm study was done at 138 clinical asthma treatment centres across 17 countries. We enrolled adult patients (age ≥ 18 years) with severe, eosinophilic asthma (blood eosinophil count ≥ 150 cells per μl at enrolment or ≥ 300 cells per μl in the previous year) requiring maintenance oral corticosteroids for at least 3 months preceding enrolment. Patients received benralizumab 30 mg (subcutaneous injection) every 4 weeks for three doses, then every 8 weeks thereafter. The oral corticosteroid reduction phase began at week 4 with daily oral corticosteroid dosages reduced by 1-5 mg every 1-4 weeks depending on the starting dosage, asthma control, and adrenal function status. Adrenal function was assessed with an early morning serum cortisol measurement, followed by adrenocorticotrophic hormone stimulation when required, once patients achieved a daily oral corticosteroid dosage of 5 mg/day for 4 weeks. Repeat cortisol measurements were taken for patients with evidence of adrenal insufficiency at first testing. Asthma control was assessed with the Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6) weekly throughout the induction and oral corticosteroid reduction phases. The primary endpoints were the percentage of patients eliminating daily oral corticosteroids, sustained for at least 4 weeks, and the percentage achieving elimination or a daily prednisone or prednisolone dosage of 5 mg or less, for at least 4 weeks, if the reason for no further reduction was adrenal insufficiency. Safety and efficacy analyses included all patients who received at least one dose of benralizumab and were descriptive. We present results after the oral corticosteroid reduction phase; a maintenance phase is ongoing. The trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03557307.

Findings: Between April 1, 2018, and Sept 5, 2020, of 705 patients assessed for eligibility, 598 were recruited and all received at least one dose of benralizumab. Overall, 376 (62.88 %, 95 % CI

58.86-66.76) of 598 patients eliminated oral corticosteroids and 490 (81.94 %, 78.62-84.94) of 598 eliminated use or achieved a dosage of 5 mg or less if the reason for stopping the reduction was adrenal insufficiency. Subgroup analysis showed that dosage reductions were achieved irrespective of baseline eosinophil count, baseline oral corticosteroid dosage, or oral corticosteroid treatment duration. Adrenal insufficiency was detected in 321 (60 %) of 533 patients at first assessment and in 205 (38 %) of 533 patients 2-3 months later. The safety profile was consistent with previous experience. Most patients (448 [75 %] of 598) had no asthma exacerbations during the oral corticosteroid reduction phase with an annualised exacerbation rate of 0.63. Of 598 patients, 38 (6 %) experienced a total of 46 exacerbations resulting in emergency department or urgent care visits or hospitalisations.

Interpretation: Despite a high prevalence of adrenal insufficiency, most patients with eosinophilic asthma treated with benralizumab achieved elimination of oral corticosteroids or maximal possible reduction using a personalised dosage-reduction algorithm.

Eliminación oral de glucocorticoides mediante un algoritmo personalizado de reducción en adultos con asma eosinofílica grave tratados con benralizumab (PONENTE): un estudio multicéntrico, abierto y de un solo brazo

Fundamento. No existe consenso sobre cómo reducir los glucocorticoides orales después del inicio de biológicos en el asma grave. El ensayo PONENTE evaluó la efectividad y la seguridad de un algoritmo de reducción de glucocorticoides rápido e individualizado, incluida la monitorización de la insuficiencia suprarrenal, después del inicio de benralizumab.

Métodos. Este estudio multicéntrico, abierto y de un solo brazo se realizó en 138 centros de tratamiento del asma en 17 países. Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años de edad) con asma eosinofílica grave (recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150 células por μl en el momento de la inclusión o ≥ 300 células por μl en el año anterior) que requirieran glucocorticoides orales de mantenimiento durante al menos los 3 meses previos a la fecha de inclusión. Los pacientes recibieron tres dosis de benralizumab 30 mg (inyección subcutánea) separadas entre sí 4 semanas, y una dosis cada 8 semanas a partir de entonces. La fase de reducción de glucocorticoides orales comenzó en la semana 4 con dosis diarias de glucocorticoides orales reducidas en 1-5 mg cada 1-4 semanas, dependiendo de la dosis inicial, el control del asma y el estado de la función suprarrenal. La función suprarrenal se evaluó con una medición de cortisol sérico a primera hora de la mañana, seguida de estimulación hormonal adrenocorticotropa cuando fue necesario, una vez que los pacientes alcanzaron una dosis diaria de glucocorticoides orales de 5 mg/día durante 4 semanas. Se realizaron mediciones repetidas de cortisol para pacientes con evidencia de insuficiencia suprarrenal en la evaluación inicial. El control del asma se evaluó con el Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6) semanalmente durante las fases de inducción y la de reducción de glucocorticoides orales. Los criterios de valoración primarios fueron el porcentaje de pacientes que eliminaron los glucocorticoides orales diarios, de forma mantenida durante al menos 4 semanas, y el porcentaje que logró la eliminación o una dosis diaria de prednisona o prednisolona de 5 mg o menor, durante al menos 4 semanas, si la razón de no haber reducción adicional era la insuficiencia suprarrenal. Los análisis de seguridad y eficacia incluyeron a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de benralizumab y fueron descriptivos. Presentamos los resultados después de la fase de reducción de glucocorticoides orales; una fase de mantenimiento está en curso. El ensayo está registrado con ClinicalTrials.gov, NCT03557307.

Hallazgos. Entre el 1 de abril de 2018 y el 5 de septiembre de 2020, de 705 pacientes evaluados para determinar su elegibilidad, 598 fueron reclutados y todos recibieron al menos una dosis de benralizumab. En total, 376 (62,88 %, IC del 95 %: 58,86-66,76) de 598 pacientes suspendieron los glucocorticoides orales y 490 (81,94 %, 78,62-84,94) de 598 eliminaron su uso o lograron una dosis de 5 mg o menos cuando la razón para interrumpir la reducción fue una insuficiencia suprarrenal. El análisis por subgrupos mostró que las reducciones de la dosis se lograron independientemente del recuento basal de eosinófilos, la dosis basal de glucocorticoides orales o la duración del tratamiento con los mismos. Se detectó insuficiencia suprarrenal en 321 (60 %) de 533 pacientes en la primera evaluación y en 205 (38 %) de 533 pacientes 2-3 meses después. El perfil de seguridad fue consistente con la experiencia previa. La mayoría de los pacientes (448 [75 %] de 598) no tuvieron exacerbaciones del asma durante la fase de reducción de glucocorticoides orales con una tasa de exacerbación anualizada de 0,63. De 598 pacientes, 38 (6 %) experimentaron un total de 46 exacerbaciones que resultaron en visitas al Servicio de Urgencias o de atención urgente u hospitalizaciones.

Interpretación. A pesar de una alta prevalencia de insuficiencia suprarrenal, la mayoría de los pacientes con asma eosinofílica tratados con benralizumab lograron la eliminación de los glucocorticoides orales o la máxima reducción posible utilizando un algoritmo personalizado de reducción de dosis.