

Andrew Menzies-Gow¹, Jonathan Corren^{2,3}, Elisabeth H. Bel⁴, Jorge Maspero⁵, Liam G. Heaney⁶, Mark Gurnell⁷, Peter Wessman⁸, Ubaldo J. Martin⁹, Shahid Siddiqui⁹, Esther Garcia Gil¹⁰

¹Royal Brompton Hospital, Londyn, Wielka Brytania

²Department of Medicine and Pediatrics, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, Kalifornia, Stany Zjednoczone

³Klinika Alergologii, Los Angeles, Kalifornia, Stany Zjednoczone

⁴Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, Holandia

⁵Fundación CIDEA, Buenos Aires, Argentyna

⁶Queen's University Belfast, Belfast, Wielka Brytania

⁷Wellcome Trust-MRC Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania

⁸AstraZeneca, Göteborg, Szwecja

⁹AstraZeneca, Gaithersburg, Maryland, Stany Zjednoczone

¹⁰AstraZeneca, Barcelona, Hiszpania

Redukcja dawki kortykosteroidów w wyniku leczenia astmy eozynofilowej benralizumabem: badanie PONENTE

Praca jest tłumaczeniem artykułu:

Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH, 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, indexed in Pubmed: 31579676. Licencja: CC-BY-NC <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.pl>.

Należy cytować wersję oryginalną.

Streszczenie

Benralizumab jest cytolitycznym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw podjednostce α receptora interleukiny-5, zatwierdzonym w wielu krajach jako dodatkowe leczenie podtrzymujące chorych na ciężką astmę eozynofilową w wieku 12 lat i starszych. W 28-tygodniowym badaniu III fazy ZONDA (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT02075255), zastosowanie benralizumabu umożliwiło zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów (OCS, *oral corticosteroid*) o 75% w stosunku do wartości początkowej (w porównaniu z 25% dla placebo) przy zachowaniu kontroli choroby u pacjentów ze steroidozależną ciężką astmą. W niniejszym artykule przedstawiono szczegółowy protokół badania fazy IIIb PONENTE (Identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT03557307), który stworzono w oparciu o wyniki wcześniejszego badania ZONDA.

W badaniu PONENTE, największym badaniu oceniającym możliwość zmniejszenia dawki steroidów u chorych na ciężką astmę, zaproponowano szybszy niż w poprzednich badaniach schemat zmniejszania dawki prednizonu dla chorych przyjmujących $\geq 7,5$ mg/dzień. Dodatkowo, oceniono niewydolność kory nadnerczy i zaproponowano algorytm zmniejszania dawki OCS przy dawce prednizonu ≤ 5 mg/dzień. Wprowadzono również dłuższą fazę podtrzymującą, pozwalającą na ocenę stopnia kontroli astmy przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu fazy redukcji dawki OCS.

Dwa pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczą oszacowania, czy pacjenci osiągną 100-procentową redukcję dobowego zużycia OCS lub osiągną dawkę OCS ≤ 5 mg/dobę (jeśli niewydolność nadnerczy uniemożliwia ich odstawienie) —przy założeniu utrzymania kontroli astmy przez około 4 tygodnie w obu przypadkach. Ocenione zostanie również bezpieczeństwo i zmiana jakości życia związane ze zdrowiem w stosunku do stanu początkowego.

Badanie PONENTE powinno dostarczyć klinicystom cennych wskazówek dotyczących zmniejszania dawki OCS oraz postępowania w niewydolności kory nadnerczy po rozpoczęciu leczenia benralizumabem chorych na ciężką, niekontrolowaną sterydozależną astmę eozynofilową.

Pneumonologia Polska 2021; 1–2: 78–87

Adres do korespondencji: Andrew Menzies-Gow, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London, SW3 6NP, United Kingdom; e-mail: a.menzies-gow@rbht.nhs.uk

Otrzymano: 19.01.2019

Tłumaczenie: Mikołaj Iwański

Copyright © ERS 2019

ISSN 2719–2881, e-ISSN 2719–9002

Wstęp

Astma jest chorobą przewlekłą, której występowanie ocenia się na ponad 339 milionów ludzi na całym świecie [1]. Jest związana z zapaleniem i nadreaktywnością oraz z odwracalną obturacją dróg oddechowych [2, 3]. Około 10% pacjentów choruje na astmę ciężką, określoną w międzynarodowych wytycznych (*Global Initiative for Asthma* [GINA]/*European Respiratory Society/American Thoracic Society*) jako wymagającą stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych (ICS, *inhaled corticosteroid*) oraz leków rozszerzających oskrzela z lub bez kortykosteroidów doustnych (OCS) w celu opanowania objawów, lub jako choroba, która pozostaje niekontrolowana pomimo tego leczenia [3, 4]. W różnych badaniach szacuje się, że u 44–87% chorych na ciężką postać, astma jest niekontrolowana (wg klasyfikacji GINA lub podobnych) [4]. Pacjenci mają słabszą kontrolę objawów, często doświadczają ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu zaostrzeń lub utrwalonej obturacji dróg oddechowych. Takie objawy mogą mieć destrukcyjny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQOL, *health-related quality of life*) [3, 5].

OCS stosuje się w leczeniu zaostrzeń astmy oraz jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową z ryzykiem powtórnych ciężkich zaostrzeń [3, 6]. 32–45% chorych na ciężką astmę stosuje OCS okresowo lub stale [7, 8]. Długoterminowe stosowanie OCS i skumulowane dawkowanie w krótkim czasie ma poważne konsekwencje zdrowotne i jest związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*), w tym osteoporozy, złamań, hiperglikemii, cukrzycy, chorób układu krążenia, zaburzeń lękowych i immunosupresji [5, 6, 9, 10]. Ponadto długoterminowe stosowanie OCS może hamować oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*), czasami prowadząc nawet do niewydolności kory nadnerczy (AI, *adrenal insufficiency*) [11, 12]. Opisane zdarzenia niepożądane mają dalszy negatywny wpływ na HRQOL pacjentów z ciężką astmą i mogą pogorszyć przebieg innych chorób współistniejących.

Benralizumab jest cytolitycznym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko podjednostce α receptora interleukiny-5, który w sposób bezpośredni prowadzi do szybkiego i prawie całkowitego zmniejszenia liczby eozynofili w krwi obwodowej w drodze cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał [13,

14]. Benralizumab jest zarejestrowany w kilku krajach, w tym w Stanach Zjednoczonych, gdzie jest wskazany w dodatkowym leczeniu podtrzymującym chorych na ciężką astmą eozynofilową w wieku ≥ 12 lat [15]. W fazie III badania SIROCCO (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT01928771) oraz CALIMA (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT01914757), benralizumab w połączeniu z wysokimi dawkami ICS i długo działającymi $\beta 2$ -agonistami (LABA, *long-acting $\beta 2$ -agonists*) znacząco zmniejsza częstość zaostrzeń astmy, poprawia czynność płuc i kontrolę choroby u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą i liczbą eozynofili w krwi ≥ 300 komórek/ μl (w porównaniu z placebo) [16, 17].

W badaniu III fazy ZONDA (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT02075255) dawka OCS została zmniejszona podczas leczenia benralizumabem, od wartości wyjściowej do 28. tygodnia badania o 75% (mediana) w porównaniu z 25-procentową redukcją w ramieniu placebo [18]. U pacjentów kwalifikujących się do 100% redukcji dawki OCS (którzy otrzymywali $\leq 12,5$ mg prednizonu dziennie na początku badania): 52% pacjentów otrzymujących benralizumab co 4 tygodnie i 56% otrzymujących benralizumab co 8 tygodni, pierwsze trzy dawki co 4 tygodnie uzyskano 100-procentową redukcję dawki OCS do 28. tygodnia terapii w porównaniu z 19-procentową redukcją dla grupy placebo [18]. Ze względu na stosunkowo krótki czas zmniejszania OCS w badaniu ZONDA (28 tygodni) nie zbadano w pełni możliwości zmniejszenia dawki u pacjentów otrzymujących prednizon w dawce $> 12,5$ mg/dobę. Badanie PONENTE (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT03557307) oparte jest na wynikach badania ZONDA i innych badaniach, których celem było zmniejszenie dawki OCS. PONENTE to badanie fazy IIIb zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stopniowego zmniejszania dawki OCS po rozpoczęciu leczenia benralizumabem u dorosłych pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą z zapaleniem eozynofilowym. Badanie PONENTE cechuje szybszy harmonogram zmniejszania dawki steroidów dla dawki prednizonu $\geq 7,5$ mg/dzień (gdy pacjenci nie są narażeni na ryzyko niewydolności kory nadnerczy) niż poprzednie badania, ponadto obejmuje ocenę niewydolności kory nadnerczy i zawiera algorytm, pozwalający na redukcję dawki OCS, gdy dawka prednizonu wynosi ≤ 5 mg/dobę oraz gdy pacjenci są potencjalnie zagrożeni jej rozwojem. Dłuższa faza podtrzymująca pozwala ocenić zdolność do utrzymania osiągniętej redukcji OCS i wpływ zmniejszenia OCS

na kontrolę astmy przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu zmniejszania dawki OCS. Autorzy niniejszego artykułu szczegółowo opisują protokół PONENTE, w tym harmonogram zmniejszania dawki steroidów.

Metodologia badania

PONENTE to trwające wielośrodkowe otwarte badanie fazy IIIb, którego celem jest rekrutacja 600 pacjentów w około 180 ośrodkach klinicznych na całym świecie. Kraje uczestniczące to: Argentyna, Belgia, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Meksyk, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone. Projektem i przyszłym wdrożeniem badania PONENTE kieruje komitet naukowy, w skład którego oprócz ekspertów i specjalistów chorób układu oddechowego wchodzi endokrynolog. Rekrutacja do badania rozpoczęła się 1 sierpnia 2018 roku, a planowane zakończenie przewidywane jest na październik 2020 roku.

Uczestnicy badania

Kwalifikujący się pacjenci to mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaną przez lekarza astmą wymagającą stosowania wysokich dawek ICS (propionian flutykazonu lub jego odpowiednik w dawce $> 500 \mu\text{g}/\text{dzień}$) oraz LABA przez ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Pacjenci powinni być długotrwale leczeni OCS (prednizon $\geq 5 \text{ mg}/\text{dzień}$) przez ≥ 3 kolejne miesiące i powinni stosować stabilną dawkę OCS przez ≥ 4 tygodnie przed włączeniem. Alternatywne dawkowanie OCS (np. co drugi dzień), inne częstotliwości dawkowania i terapia OCS inna niż prednizon/prednizolon są dozwolone pod warunkiem, że średnia dawka dobową jest równoważna $\geq 5 \text{ mg}$ prednizonu, a zmiany stosowanego wcześniej leku na codzienne stosowanie prednizonu/prednizolonu dokonano podczas pierwszej wizyty. Prednizon/prednizolon został wybrany, ponieważ jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej. Warunkiem włączenia jest również udokumentowana liczba eozynofili w krwi $\geq 150 \text{ komórek}/\mu\text{l}$ w momencie rekrutacji lub $\geq 300 \text{ komórek}/\mu\text{l}$ w okresie 12 miesięcy przed rekrutacją.

Kryterium wykluczenia stanowi występowanie jakiegokolwiek aktywnej, klinicznie istotnej choroby układu oddechowego innej niż astma, wcześniejsza diagnoza choroby płuc lub choroby ogólnoustrojowej innej niż astma, która jest związana z podwyższoną liczbą eozynofili w krwi obwodowej. Stosowanie makrolidów, leków przeciwwirusowych, pochodnych azolo-

wych, leków immunosupresyjnych, produktów krwiopochodnych, immunoglobulin, żywych szczepionek atenuowanych i inhibitorów lipo-oxygenazy w okresie 30 dni również stanowi kryterium wyłączenia. Pacjenci zostaną również wykluczeni, w przypadku jakiegokolwiek choroby współistniejącej wymagającej leczenia OCS. Pełne kryteria włączenia i wyłączenia znajdują się w załączniku. Podczas badania pacjenci będą mogli kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanych leków kontrolujących astmę.

Protokół badania klinicznego zostanie zatwierdzony przez niezależne komisje bioetyczne w każdym ośrodku badawczym. Narodowe organy regulacyjne zatwierdziły protokół badania klinicznego lub zostały poinformowane zgodnie z lokalnymi przepisami prawnymi. Wszyscy pacjenci będą zobowiązani do wyrażenia pisemnej świadomej zgody na uczestnictwo w badaniu. Badanie zostanie przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej, która jest zgodna z Międzynarodową Konferencją Harmonizacji/Dobrej Praktyki Klinicznej, a także obowiązującymi wymaganiami regulacyjnymi i polityką firmy AstraZeneca w zakresie bioetyki i postępowania z ludzkim materiałem biologicznym.

Projekt badania

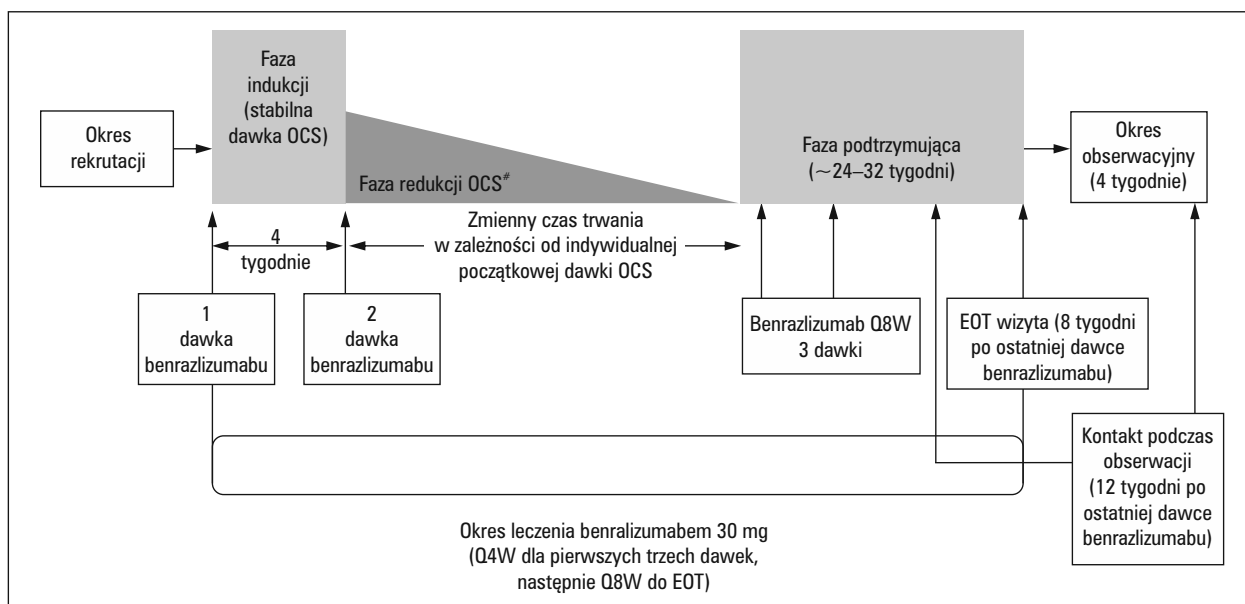
PONENTE składa się z okresu rekrutacji i otwartej fazy leczenia (ryc. 1). Podczas okresu rekrutacji pacjenci otrzymujący preparat OCS inny niż prednizon/prednizolon zostaną przedstawieni na prednizon/prednizolon. Otwarty okres leczenia benralizumabem składa się z 4-tygodniowej fazy indukcji, zmiennej fazy zmniejszania dawki OCS i trwającej 24–32 tygodnie fazy podtrzymującej. Zmiany w dawkowaniu OCS nie są dozwolone podczas 4-tygodniowej fazy indukcji.

Leczenie

Od tygodnia 0 pacjenci będą otrzymywać benralizumab w dawce 30 mg (wstrzyknięcie podskórne) co 4 tygodnie przez pierwsze 3 dawki, a następnie co 8 tygodni. Pacjenci będą otrzymywać benralizumab podczas pierwszej wizyty w fazie indukcji i przez całą fazę indukcji, fazę redukcji dawki OCS i fazę podtrzymującą. Pacjenci będą kontynuować swoje podstawowe terapie podtrzymujące (ICS + LABA) w trakcie badania.

Protokół stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów doustnych

Faza stopniowego zmniejszania dawki OCS rozpocznie się w 4. tygodniu. Podczas tej fazy dawki OCS zostaną zmniejszone o 5 mg co tydzień lub co 2 tygodnie, lub o 2,5 mg co 2 lub



Rycina 1. Projekt badania PONENTE. #Na podstawie schematu redukcji OCS zdefiniowanym w protokole badania. EOT — koniec leczenia; OCS — doustny kortykosteroid; Q4W — co 4 tygodnie; Q8W — co 8 tygodni

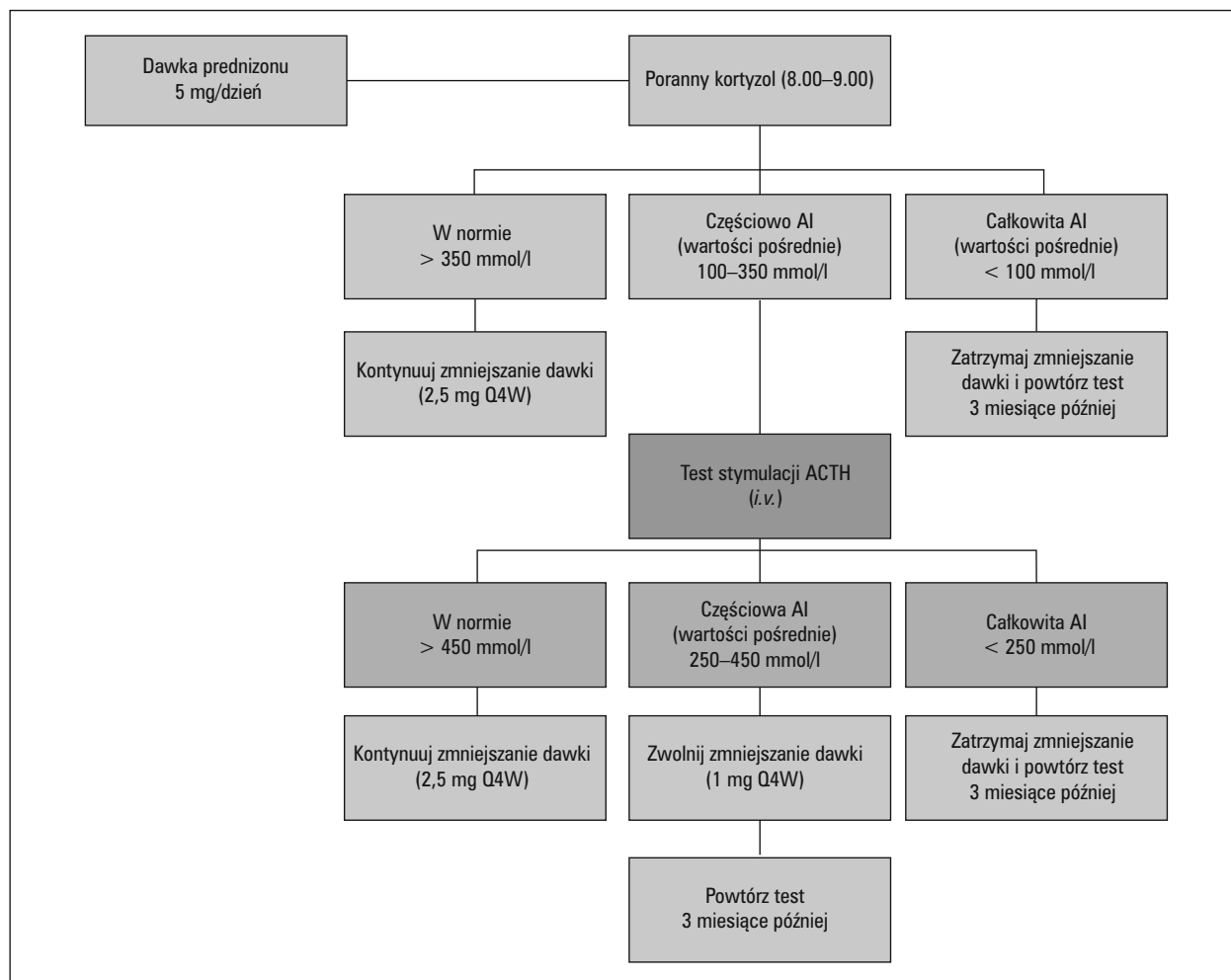
Podstawowe dawkowanie OCS	Redukcja OCS aż do osiągnięcia dawki prednizonu:			
	20 mg/dzień	10 mg/dzień	7,5 mg/dzień	5 mg/dzień
> 20 mg/dzień	5 mg/dzień Q1W	5 mg/dzień Q2W	2,5 mg/dzień Q2W	2,5 mg/dzień Q4W
> 10 – ≤ 20 mg/dzień		5 mg/dzień Q2W	2,5 mg/dzień Q2W	2,5 mg/dzień Q4W
> 7,5 – ≤ 10 mg/dzień			2,5 mg/dzień Q2W	2,5 mg/dzień Q4W
> 5 – ≤ 7,5 mg/dzień				2,5 mg/dzień Q4W

Rycina 2. Schemat zmniejszania dawki OCS do 5 mg/dzień bez pogorszenia astmy. OCS — doustny kortykosteroid; Q1W — co tydzień; Q2W — co 2 tygodnie; Q4W — co 4 tygodnie

4 tygodnie, w zależności od początkowej dawki OCS, aż do osiągnięcia dawki 5 mg/dzień (ryc. 2). Tempo zmniejszania dawki OCS będzie również zależę od stopnia kontroli astmy u pacjenta ocenionego przez badacza na podstawie informacji o objawach zgłaszanych przez pacjenta, cotygodniowych wyników Kwestionariusza Kontroli Astmy 6 (ACQ-6, *Asthma Control Questionnaire 6*), przestrzegania leczenia podtrzymującego i wy-

stępowania zaostrzeń astmy. W przypadku dawek prednizonu <5 mg/dzień, jeśli taka forma recepturowa nie jest dostępna, dawkę dzienną można osiągnąć przez dawkowanie co drugi dzień.

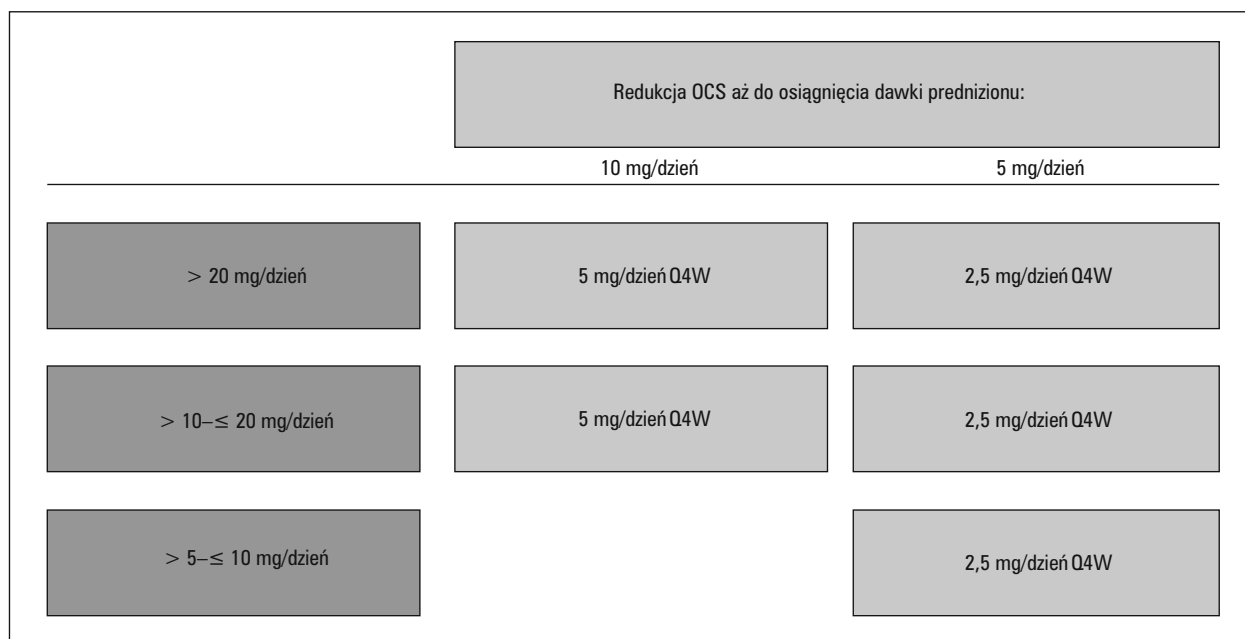
W przypadku pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie dawki OCS do 5 mg/dzień, ocena integralności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej w celu oceny niewydolności kory nadnerczy zostanie dokonana po 4 tygodniach (ryc.



Rycina 3. Ocena osi podwzgórze–przysadka–nadnercza i schemat zmniejszania dawki doustnych kortykosteroidów (prednizon) w dawce 5 mg/dzień. ACTH — hormon adrenokortykotropowy; AI — niewydolność kory nadnerczy; IV — dożylnie; Q4W — co 4 tygodnie

3). Dla pacjentów otrzymujących OCS w dawce 5 mg/dzień wyjściowa ocena integralności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej zostanie przeprowadzona 4 tygodnie po przyjęciu pierwszej dawki benralizumabu, przed fazą redukcji OCS. Ocena integralności osi HPA będzie składać się z porannego (pomiędzy 8.00 i 9.00 rano) pomiaru stężenia kortyzolu w surowicy 24 godziny po ostatniej dawce OCS i co najmniej 12 godzin po ostatniej dawce ICS. Test stymulacji hormonem adrenokortykotropowym (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*; tj. Synacthen®, Cortrosyn™) zostanie wykonany w ciągu 1 tygodnia od porannych wyników testu kortyzolu u pacjentów ze stężeniem kortyzolu wskazującym na częściową niewydolność kory nadnerczy (zakres 100–350 nmol/l; normalne stężenie >350 nmol/l; całkowita niewydolność — stężenie <100 nmol/l). Pacjenci będą zobowiązani do wstrzymania stosowania OCS przez ≥ 24 godziny przed badaniem i wstrzymanie

stosowanie ICS + LABA rano w dniu badania. Pacjenci otrzymają tetrakozaktyd w dawce 250 μ g dożylnie, stężenie kortyzolu w surowicy zostanie oznaczone przed i 30 min po wstrzyknięciu (szczegóły dotyczące procedury badania ACTH znajdują się w załączniku). W przypadku testów z ACTH, stężenie kortyzolu > 450 nmol/l będzie uznawane za prawidłowe, a stężenia 250–450 nmol/l i < 250 nmol/l będą stanowiły odpowiednio wartości dla częściowej i całkowitej niewydolności kory nadnerczy. W przypadku pacjentów bez objawów niewydolności nadnerczy, ocenianych porannym testem stymulacji kortyzolem lub ACTH, dawka OCS zostanie zmniejszona o 2,5 mg co 4 tygodnie (ryc. 2). W przypadku pacjentów z częściową niewydolnością kory nadnerczy lub objawami ją sugerującymi przy prawidłowych wynikach testów diagnostycznych, dawka OCS będzie zmniejszona o 1 mg co 4 tygodnie. Jednak w przypadku całkowitej niewydolności kory nad-



Rycina 4. Zmniejszanie dawki po wyzdrowieniu po zaostrzeniu lub pogorszeniu astmy. OCS — doustny kortykosteroid; Q4W — co 4 tygodnie

nerczy dalsze zmniejszanie dawki OCS nie będzie dozwolone. Strategia redukcji dawki OCS będzie zależna od wyników testów kortyzolu i ACTH. W przypadku pacjentów z częściową lub całkowitą niewydolnością kory nadnerczy dodatkowe oceny integralności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej zostaną przeprowadzone w celu monitorowania stanu pacjenta.

Pacjenci, którzy całkowicie przestali stosować OCS lub otrzymują najniższą możliwą dawkę OCS bez wystąpienia niewydolności kory nadnerczy i/lub nie utracili kontroli astmy, wejdą w fazę podtrzymującą, podczas której wznowienie lub zwiększenie dawki OCS jest dozwolone w przypadku pogorszenia się kontroli astmy. Przeprowadzona zostanie wizyta kontrolna 12 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki benralizumabu, po przerwaniu leczenia benralizumabem lub po przerwaniu badania.

Zmniejszanie dawki OCS można przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi pogorszenie lub zaostrzenie astmy, które wymaga zwiększonej dawki OCS (przez ≥ 3 kolejne dni), hospitalizacji lub przyjęcia w oddziale ratunkowym. Po zakończeniu serii OCS/bolusa w celu opanowania zaostrzenia badacze mogą w okresie 2 tygodni wybrać jedną z następujących opcji: 1) powrócić do dawki większej o jeden stopień (lub wyższej, jeśli badacze uznają to za konieczne) niż przepisane w momencie wystąpienia zaostrzenia; 2) po opanowaniu zaostrzenia utrzymać pacjenta

na tej samej, stabilnej dawce przed kontynuacją stopniowej redukcji dawki OCS.

Pacjenci, u których wystąpiło pierwsze zaostrzenie astmy lub jej pogorszenie, będą mogli kontynuować fazę redukcji OCS po opanowaniu zaostrzenia według wolniejszego harmonogramu, podobnego do projektu badania ZONDA (co 4 tygodnie), zgodnie z decyzją badacza (ryc. 4). W przypadku drugiego zaostrzenia lub pogorszenia astmy, zmniejszanie dawki OCS zostanie wstrzymane. Pacjenci będą kontynuować leczenie, przyjmując tę samą dawkę lub powrócą do dawki większej o jeden stopień niż ta, którą stosowano, gdy nastąpiło zaostrzenie.

Najniższa dawka OCS, która jest stabilna przez okres 4 tygodni i zapobiega zaostrzeniu lub pogorszeniu astmy bez potrzeby jej zwiększania, będzie uważana za ostateczną dawkę OCS w przypadku fazy redukcji OCS. Pacjent wejdzie w fazę podtrzymującą, przyjmując tę dawkę.

Kontrola astmy i ocena jakości życia związanej ze zdrowiem

ACQ-6 będzie wypełniany co tydzień — od początku fazy wprowadzającej (tydzień 0) do końca leczenia. Dane będą gromadzone za pomocą elektronicznego urządzenia do raportowania wyników przez pacjenta. ACQ-6 ocenia się w skali od 0 do 6, przy czym mniejsze liczby wskazują na lepszą kontrolę astmy [19, 20]. Kwestionariusz oddechowy św. Jerzego (SGRQ, *St. George's re-*

spiratory questionnaire) zostanie wypełniony na początku fazy indukcji oraz pod koniec leczenia lub po jego przerwaniu. SGRQ jest punktowany w skali od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe upośledzenie [21, 22]. Szczegóły dotyczące ACQ-6 i SGRQ znajdują się w załączniku.

Oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo będzie monitorowane w każdym ośrodku badawczym od włączenia do wizyty kontrolnej pod koniec badania. Dodatkowo wskaźnik toksyczności glikokortykosteroidów (GTI, *glucocorticoid toxicity index*) będzie mierzony w fazie indukcji, gdy pacjenci osiągną dawkę OCS ≥ 5 mg/dzień, a także pod koniec lub przy odstawieniu leczenia [23]. GTI opisuje częste działania toksyczne glikokortykosteroidów, które są zależne od kumulacyjnej dawki w standardowym okresie badania klinicznego. Szczegóły pomiaru GTI znajdują się w załączniku.

Ocena punktów końcowych

Dla badania POTENTE sformułowano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności. Pierwszym z nich jest to, czy pacjenci osiągną 100-procentową redukcję dobowej dawki OCS, która będzie utrzymana przez ≥ 4 tygodnie bez pogorszenia kontroli astmy. Drugi — to, czy pacjenci osiągną 100-procentową redukcję dobowej dawki OCS, lub w przypadku niewydolności kory nadnerczy redukcję do dawki ≤ 5 mg, którą można będzie utrzymać przez około ≥ 4 tygodnie bez pogorszenia kontroli astmy.

Uwzględniono drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, aby umożliwić badaczom ocenę kontroli astmy podczas fazy stopniowego zmniejszania dawki OCS i podczas trwałej redukcji dziennej dawki OCS, przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli astmy przez około 6 miesięcy po zakończeniu stopniowego zmniejszania OCS (faza podtrzymująca) u pacjentów leczonych benralizumabem. Wpływ tego schematu leczenia na stopień kontroli astmy i HRQOL będzie również przedmiotem oceny. Obejmie ona dodatkowe pomiary redukcji dawki OCS podczas stopniowego zmniejszania dawki OCS i podczas fazy podtrzymującej oraz poprawę w zakresie wyników ACQ-6 i SGRQ. Wyniki eksploracyjne będą dotyczyć związków pomiędzy występowaniem powszechnych i rzadkich wariantów genomowych, biomarkerów krwi/surowicy a odpowiedzią pacjentów na leczenie i zmniejszanie dawki OCS, a także zmiany w wyjściowej ilości eozynofiliów we krwi podczas leczenia benralizumabem.

Bezpieczeństwo będzie oceniane na podstawie: częstości występowania całkowitej niewydolności kory nadnerczy, rocznego wskaźnika zaostrzeń ciężkiej astmy, rocznego wskaźnika ciężkich zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, AE, ciężkich AE, GTI, parametrów laboratoryjnych i parametrów życiowych.

Analiza statystyczna

Ponieważ to badanie nie ma predefiniowanej hipotezy poddawanej analizie statystycznej, wielkość próby opiera się na zdolności do zapewnienia wystarczającej precyzji, zarówno w pełnym zestawie analiz (*FAS, full analysis set*), jak i wstępnie określonych subpopulacjach. Szacuje się, że do zapewnienia wystarczającej precyzji wymagana jest całkowita wielkość próby licząca 600 pacjentów. W przypadku *FAS* oczekuje się, że wielkość próby licząca 600 pacjentów zapewni 95-procentowy przedział ufności (*CI, confidence interval*) rozciągający się na 4,1% wokół oszacowania punktowego dla 50% obserwowanego wskaźnika sukcesu. W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego — odsetka pacjentów, którzy skutecznie zmniejszyli dawkę OCS, estymowany wskaźnik powodzenia wynosi około 50%. Wielkość próby będzie ponownie oceniona w czasie trwania badania.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie *FAS* i będzie obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę benralizumabu. Badanie zostanie ocenione opisowo. Do określenia *CI* dla pierwszorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowana metoda Cloppera–Pearsona.

Dyskusja

Kortykosteroidy ogólnoustrojowe, zwykle w postaci OCS, są podstawą leczenia ciężkiej astmy i jej zaostrzeń od ponad 50 lat [20]. Nadal są używane, mimo dobrze znanych zdarzeń niepożądanych i związanych z nimi kosztów opieki zdrowotnej [10, 24]. Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wykazało, że $>90\%$ pacjentów z ciężką astmą cierpi na co najmniej jedną chorobę współistniejącą związaną ze stosowaniem OCS [25]. Z tego powodu około 45% pacjentów nie przestrzega stosowania zaleconych OCS, co zwiększa narażenie na ryzyko zaostrzeń przy braku alternatywnych metod leczenia [25, 26]. Wraz z wprowadzeniem leków biologicznych w leczeniu astmy zaistnieje możliwość zmniejsze-

nia uzależnienia i minimalizacji długotrwałego stosowania OCS, aby zapobiec zaostrzeniom [5].

Długotrwałe stosowanie OCS może hamować oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową, prowadząc do zmniejszenia endogennej produkcji kortyzolu i do niewydolności kory nadnerczy [11, 12]. Niewydolność kory nadnerczy wywołana przez OCS utrzymuje się przez 1 tydzień po zaprzestaniu leczenia OCS u 26–49% pacjentów, ale u niektórych pacjentów może trwać miesiącami [11, 12]. Objawy niewydolności kory nadnerczy są niespecyficzne i obejmują głównie zmęczenie i nudności, ale mogą też być śmiertelne w sytuacjach stresujących (np. podczas operacji, uszkodzenia ciała lub ciężkich infekcji ogólnoustrojowych). Dlatego też ważne jest, aby monitorować pacjentów podczas zmniejszania dawki OCS i do 6 miesięcy po zaprzestaniu długotrwałego stosowania OCS, szczególnie gdy pacjenci osiągną fizjologiczną dawkę (tj. prednizon 5 mg/dzień) [27]. Obecnie dostępnych jest kilka celowanych terapii biologicznych dla pacjentów z ciężką i zależną od OCS astmą, ale ustalona metodologia bezpiecznego zmniejszania dawki OCS po rozpoczęciu leczenia biologicznego nie została dotychczas zweryfikowana.

Badanie PONENTE ma na celu zbadanie możliwości ograniczenia stosowania OCS w leczeniu podtrzymującym w wyniku zainicjowania leczenia benralizumabem u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, którzy są zależni od OCS. Projektowaniem i przyszłym wdrożeniem badania kieruje ekspercki komitet naukowy, w skład którego wchodzi między innymi endokrynolog. Protokół zmniejszania dawki OCS, w tym redukcja do dawki mniejszej niż fizjologiczna (prednizon w dawce 5 mg/dzień lub równoważnik), został uwzględniony w projekcie badania. Kluczowym elementem jest badanie skuteczności benralizumabu w kontroli astmy podczas szybkiego zmniejszania dawki OCS w leczeniu objawów niewydolności kory nadnerczy. Zależy to, przede wszystkim, od możliwości całkowitego wycofania się z OCS bez nasilenia objawów astmy lub osiągnięcia najniższej możliwej dawki OCS, jeśli dalsza redukcja nie jest możliwa z powodu niewydolności kory nadnerczy (mierzonej stężeniem kortyzolu) lub w przypadku niewystarczającej kontroli astmy.

Badanie PONENTE ma kilka zalet w porównaniu z wcześniejszymi badaniami dotyczącymi redukcji dawki OCS w związku z rozpoczęciem leczenia biologicznego (tab. 1). W porównaniu z opublikowanymi badaniami, PONENTE ma spersonalizowany harmonogram redukcji dawki OCS, który pozwala na szybsze zmniejszanie

dawki i uwzględnia początkową dawkę OCS oraz stopień kontroli astmy. Ponadto, zawiera szczegółową metodologię bezpiecznego monitorowania AI podczas redukcji dawki OCS do < 5 mg/dzień. Ma również znacznie dłuższą fazę podtrzymującą (około 24–34 tygodnie w porównaniu z 4 tygodniami w przypadku opublikowanych badań innych leków biologicznych), podczas których wszechstronnie oceniona zostanie skuteczność i bezpieczeństwo leczenia benralizumabem po całkowitym odstawieniu OCS (lub leczeniu w najniższej możliwej dawce, jeśli dalsza redukcja nie jest możliwa z powodu niewydolności kory nadnerczy). Ograniczenia badania obejmują brak grupy kontrolnej i brak fazy dostosowania OCS.

Przy coraz powszechniejszym stosowaniu leków biologicznych ważne jest posiadanie wytycznych zapewniających bezpieczeństwo i skuteczność podczas zmniejszania dawki OCS po skutecznym rozpoczęciu leczenia biologicznego. Badanie PONENTE dostarczy klinicytom cennych wskazówek dotyczących redukcji dawki OCS, w tym tempa zmniejszania dawki OCS oraz postępowania w niewydolności kory nadnerczy po rozpoczęciu leczenia benralizumabem u pacjentów zależnych od OCS, u których występuje ciężka, niekontrolowana astma eozynofilowa. Uzyskane wyniki pozwolą na ukierunkowanie przyszłej praktyki klinicznej na zmniejszanie dawki OCS po inicjacji leczenia biologicznego oraz ustalenie zasad wykrywania i monitorowania niewydolności kory nadnerczy, co może dać podstawy do wprowadzenia zmian w wytycznych.

Podziękowania

Pomoc w pisaniu i redagowaniu, w tym w przygotowaniu projektu manuskryptu pod kierunkiem i pod kierownictwem autorów, z uwzględnieniem opinii autorów i złożeniem rękopisu, została zapewniona przez Debra Scates z JK Associates, Inc. (Conshohocken, PA, USA) i Michaela A. Nissen z AstraZeneca (Gaithersburg, MD, USA). Wsparcie to zostało sfinansowane przez firmę AstraZeneca.

Konflikt interesów

AMG zgłasza umowy konsultacyjne i członkostwo w radach doradczych dla AstraZeneca, umowy konsultingowe z Sanofi i Vectura, członkostwo w radach doradczych dla Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi i Teva, przyjmował wynagrodzenie za wykłady od AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis,

Tabela 1. Porównanie cech badania PONENTE z opublikowanymi badaniami innych metod biologicznych leczenia ciężkiej astmy, które zmniejszają dawki kortykosteroidów (OCS)

Nazwa badania	Rodzaj badania	Czas trwania	Pacjenci	Metoda biologiczna	OCS kryteria włączenie	Czas	
						Zmniejszenie OCS	Zmniejszona dawka
PONENTE (trwający)	Otwarte jednoramiennie	> 36 tygodni (zmienny spersonalizowany okres zmniejszania dawki OCS) + 4 tygodnie obserwacji	Cel: ~600	Benralizumab	5 mg/dzień prednizonu (lub odpowiednik)	Faza redukcji dawki: zmienna w zależności od wyjściowej dawki OCS Faza utrzymania: 24–32 tygodnie Obserwacja: 4 tygodnie (36. tydzień)	Dawki OCS zostaną zmniejszone o 5 mg co tydzień lub co 2 tygodnie, lub co 4 tygodnie w zależności od wyjściowego stosowania OCS /utrata kontroli astmy do osiągnięcia 5 mg/dzień Po 4 tygodniach przy dawce 5 mg/dzień, dalsza redukcja OCS zależy od stężenia kortyzolu i statusu AI (oceniane przez integralność osi HPA) ocenianych przez testy ACTH
ZONDA [18]	RCT	28 tygodni + 8 tygodni obserwacji	220	Benralizumab	7,5–40,0 mg/dzień prednizonu (lub odpowiednik) 5–35 mg/dzień prednizonu (lub odpowiednik) Obserwacja: 4 tygodnie (36. tydzień)	Faza redukcji dawki: 20 tygodni (tydzień 4–24) Faza podtrzymująca: 4 tygodnie	Dawka OCS zmniejszona o 2,5–5 mg/dzień co 4 tygodnie (aż do osiągnięcia dawki 7,5 mg/dzień, następnie zmniejszona do 5 mg/dzień, 1,25 mg/dzień, oraz 0 mg/dzień; tylko pacjenci z OCS dawka 12,5 mg/dzień pod koniec fazy optymalizacji kwalifikowali się do 100% zmniejszenia dawki)
SIRIUS [28]	RCT	24 tygodnie	135	Mepolizumab	5–35 mg/dzień prednizonu (lub odpowiednik)	Faza optymalizacji: 3–8 tygodni Faza redukcji dawki: 16 tygodni (tydzień 4–20) Faza utrzymania: 4 tygodnie (24. tydzień)	Faza optymalizacji OCS: OCS zmniejszone co tydzień aż do pogorszenia astmy Faza redukcji dawki: dawkowanie OCS zmniejszone o 1,25–10 mg/dzień co 4 tygodnie (na podstawie kontroli astmy i objawów AI); redukcja dozwolona tylko dla pacjentów ze stabilnymi wynikami ACQ-5 i dla których badacz uznał za odpowiednie
VENTURE [29]	Międzynarodowy RCT	24 tygodnie	210	Dupilumab	5–35 mg/dzień prednizonu (lub odpowiednik)	Faza redukcji dawki: 16 tygodni (tydzień 4–20) Faza utrzymania: 4 tygodnie Obserwacja: 12 tygodni po 20. tygodniu	Dawka OCS zmniejszona co tygodnie (algorytm określony w protokole; zakres redukcji 2,5–25 mg/dzień, w zależności od wyjściowej dawki OCS); dostosowanie dawki niedozwolone

ACQ-5 — pięciopunktowy kwestionariusz kontroli astmy; ACTH — hormon adrenokortykotropowy; AI — niewydolność nadnerczy; HPA — oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa; OCS — doustny kortykosteroid; RCT — randomizowane kontrolowane badanie

Teva i Vectura, AstraZeneca finansowała badania kliniczne prowadzone w instytucji, w której AMG był zatrudniony, oraz zgłasza udział w międzynarodowych konferencjach sponsorowanych przez Teva i Boehringer Ingelheim. EHB zgłasza dotacje na badania i honoraria osobiste od AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi-Regeneron, Sterna, Teva i Vectura. JM deklaruje prowadzenie usług konsultingowych dla Sanofi, Teva, Novartis i GlaxoSmithKline, otrzymywał honoraria za wykłady od Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Menarini, Novartis i Uriach oraz deklaruje udział w badaniach i grantach finansowanych przez Sanofi, AstraZeneca i Novartis, poza niniejszą pracą. Poza zgłoszoną pracą JC, LGH i PG nie mają nic do ujawnienia. PW, UJM, SS i EGG są pracownikami AstraZeneca.

Oświadczenie poparcia

Finansowanie tego badania zapewnia firma AstraZeneca. Informacje o finansowaniu tego artykułu zostały zdeponowane w rejestrze Crossref Funder.

Piśmiennictwo:

- Global Asthma Network. The global asthma report. www.globalasthmareport.org (Dostęp: 21.11.2020).
- To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012; 12: 204, doi: [10.1186/1471-2458-12-204](https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204), indexed in Pubmed: [22429515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429515/).
- Global Initiative for Asthma Management and Prevention (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. www.ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention (Dostęp: 12.11.2018).
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43(2): 343–373, doi: [10.1183/09031936.00202013](https://doi.org/10.1183/09031936.00202013), indexed in Pubmed: [24337046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24337046/).
- Menzies-Gow A, Canonica GW, Winders TA, et al. A charter to improve patient care in severe asthma. *Adv Ther*. 2018; 35(10): 1485–1496, doi: [10.1007/s12325-018-0777-y](https://doi.org/10.1007/s12325-018-0777-y), indexed in Pubmed: [30182174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182174/).
- Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013; 9(1): 30, doi: [10.1186/1710-1492-9-30](https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30), indexed in Pubmed: [23947590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23947590/).
- Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(2): 405–413, doi: [10.1016/j.jaci.2006.11.639](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.639), indexed in Pubmed: [17291857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17291857/).
- Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al. U-BIOPRED Study Group. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015; 46(5): 1308–1321, doi: [10.1183/13993003.00779-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.00779-2015), indexed in Pubmed: [26357963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26357963/).
- Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018; 11: 193–204, doi: [10.2147/JAA.S176026](https://doi.org/10.2147/JAA.S176026), indexed in Pubmed: [30214247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30214247/).
- Voorham J, Xu X, Price DB, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy*. 2019; 74(2): 273–283, doi: [10.1111/all.13556](https://doi.org/10.1111/all.13556), indexed in Pubmed: [29987879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987879/).
- Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, et al. British Thoracic Society Difficult Asthma Network. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2016; 71(4): 339–346, doi: [10.1136/thoraxjnl-2015-207630](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207630), indexed in Pubmed: [26819354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819354/).
- Dinsen S, Baslund Bo, Klose M, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med*. 2013; 24(8): 714–720, doi: [10.1016/j.ejim.2013.05.014](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.014), indexed in Pubmed: [23806261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23806261/).
- Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, 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): 1344–1353.e2, doi: [10.1016/j.jaci.2010.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.004), indexed in Pubmed: [20513525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20513525/).
- Pham TH, Damera G, Newbold P, et al. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med*. 2016; 111: 21–29, doi: [10.1016/j.rmed.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.003), indexed in Pubmed: [26775606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26775606/).
- AstraZeneca. Fasenera™ (benralizumab). Prescribing information. www.azpicentral.com/fasenera/fasenera_pi.pdf (Dostęp: 12.11.2018).
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056): 2115–2127, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1), indexed in Pubmed: [27609408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27609408/).
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. CALIMA study investigators. 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): 2128–2141, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8), indexed in Pubmed: [27609406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27609406/).
- Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017; 376(25): 2448–2458, doi: [10.1056/NEJMoa1703501](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501), indexed in Pubmed: [28530840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28530840/).
- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, et al. GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006; 100(4): 616–621, doi: [10.1016/j.rmed.2005.08.012](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012), indexed in Pubmed: [16226443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16226443/).
- Jia CE, Zhang HP, Lv Y, et al. The asthma control test and asthma control questionnaire for assessing asthma control: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(3): 695–703, doi: [10.1016/j.jaci.2012.08.023](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.023), indexed in Pubmed: [23058645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23058645/).
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's respiratory questionnaire. *Respir Med*. 1991; 85(Suppl 2): 25–31, doi: [10.1016/s0954-6111\(06\)80166-6](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(06)80166-6).
- Jones PW. St. George's respiratory questionnaire: MCID. *COPD*. 2005; 2(1): 75–79, doi: [10.1081/copd-200050513](https://doi.org/10.1081/copd-200050513), indexed in Pubmed: [17136966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17136966/).
- Milosavlsky EM, Naden RP, Bijlsma JWJ, et al. Development of a glucocorticoid toxicity index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(3): 543–546, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210002](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210002), indexed in Pubmed: [27474764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474764/).
- Ramsahai JM, Wark PAB. Appropriate use of oral corticosteroids for severe asthma. *Med J Aust*. 2018; 209(S2): S18–S21, doi: [10.5694/mja18.00134](https://doi.org/10.5694/mja18.00134), indexed in Pubmed: [30453868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30453868/).
- Asthma UK. Severe asthma: the unmet need and the global challenge; 2017. https://www.asthma.org.uk/globalassets/get-involved/external-affairs-campaigns/publications/severe-asthma-report/auk_severeasthma_2017.pdf (Dostęp: 20.06.2021).
- Gamble J, Stevenson M, McClean E, et al. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(9): 817–822, doi: [10.1164/rccm.200902-0166OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200902-0166OC), indexed in Pubmed: [19644048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644048/).
- Alves C, Robazzi TC, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84(3): 192–202, doi: [10.2223/JPED.1773](https://doi.org/10.2223/JPED.1773), indexed in Pubmed: [18535733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18535733/).
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13): 1189–1197, doi: [10.1056/NEJMoa1403291](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403291), indexed in Pubmed: [25199060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199060/).
- Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(26): 2475–2485, doi: [10.1056/NEJMoa1804093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093), indexed in Pubmed: [29782224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782224/).