



# Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2016	JAMA	37,684	Tratamiento	Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, Ljørring C, Riis B, de Blay F	2016 Apr 26;315(16):1715-25. doi: 10.1001/jama.2016.3964.

## Texto en inglés

### IMPORTANCE:

The house dust mite (HDM) sublingual allergen immunotherapy (SLIT) tablet is a potential novel treatment option for HDM allergy-related asthma.

### OBJECTIVES:

To evaluate the efficacy and adverse events of the HDM SLIT tablet vs placebo for asthma exacerbations during an inhaled corticosteroid (ICS) reduction period.

### DESIGN, SETTINGS, AND PARTICIPANTS:

Double-blind, randomized, placebo-controlled trial conducted between August 2011 and April 2013 in 109 European trial sites. The trial included 834 adults with HDM allergy-related asthma not well controlled by ICS or combination products, and with HDM allergy-related rhinitis. Key exclusion criteria were FEV<sub>1</sub> less than 70% of predicted value or hospitalization due to asthma within 3 months before randomization. Efficacy was assessed during the last 6 months of the trial when ICS was reduced by 50% for 3 months and then completely withdrawn for 3 months.

### INTERVENTIONS:

1:1:1 randomization to once-daily treatment with placebo (n=277) or HDM SLIT tablet (dosage groups: 6 SQ-HDM [n=275] or 12 SQ-HDM [n=282]) in addition to ICS and the short-acting  $\beta$ 2-agonist salbutamol.

### MAIN OUTCOMES AND MEASURES:

Primary outcome was time to first moderate or severe asthma exacerbation during the ICS reduction period. Secondary outcomes were deterioration in asthma symptoms,

change in allergen-specific immunoglobulin G4 (IgG4), change in asthma control or asthma quality-of-life questionnaires, and adverse events.

## RESULTS:

Among 834 randomized patients (mean age, 33 years [range, 17-83]; women, 48%), 693 completed the study. The 6 SQ-HDM and 12 SQ-HDM doses both significantly reduced the risk of a moderate or severe asthma exacerbation compared with placebo (hazard ratio [HR]: 0.72 [95% CI, 0.52-0.99] for the 6 SQ-HDM group,  $P = .045$ , and 0.69 [95% CI, 0.50-0.96] for the 12 SQ-HDM group,  $P = .03$ ). The absolute risk differences based on the observed data (full analysis set) in the active groups vs the placebo group were 0.09 (95% CI, 0.01-0.15) for the 6 SQ-HDM group and 0.10 (95% CI, 0.02-0.16) for the 12 SQ-HDM group. There was no significant difference between the 2 active groups. Compared with placebo, there was a reduced risk of an exacerbation with deterioration in asthma symptoms (HR, 0.72 [95% CI, 0.49-1.02] for the 6 SQ-HDM group,  $P = .11$ , and 0.64 [95% CI, 0.42-0.96] for the 12 SQ-HDM group,  $P = .03$ ) and a significant increase in allergen-specific IgG4. However, there was no significant difference for change in asthma control questionnaire or asthma quality-of-life questionnaire for either dose. There were no reports of severe systemic allergic reactions. The most frequent adverse events were mild to moderate oral pruritus (13% for the 6 SQ-HDM group, 20% for the 12 SQ-HDM group, and 3% for the placebo group), mouth edema, and throat irritation.

## CONCLUSIONS AND RELEVANCE:

Among adults with HDM allergy-related asthma not well controlled by ICS, the addition of HDM SLIT to maintenance medications improved time to first moderate or severe asthma exacerbation during ICS reduction, with an estimated absolute reduction at 6 months of 9 to 10 percentage points; the reduction was primarily due to an effect on moderate exacerbations. Treatment-related adverse events were common at both active doses. Further studies are needed to assess long-term efficacy and safety.

**IMPORTANCIA:** el tratamiento con inmunoterapia mediante una tableta sublingual (*sublingual allergen immunotherapy* [SLIT]) con el ácaro del polvo doméstico (APD) como alérgeno es una opción potencial y novedosa de tratamiento para la alergia al APD relacionada con el asma.

**OBJETIVOS:** evaluar la eficacia y los acontecimientos adversos de la APD-SLIT vs. placebo para las exacerbaciones de asma durante un periodo de reducción de glucocorticoides inhalados (ICS).

**DISEÑO Y PARTICIPANTES:** estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado entre agosto de 2011 y abril de 2013 en 109 centros europeos. El ensayo incluyó a 834 adultos con asma relacionada con alergia a APD que no estaban bien controlados con ICS o combinaciones que los incluyeran, y con rinitis relacionada con alergia a APD. Los criterios clave de exclusión fueron el FEV<sub>1</sub> inferior al 70 % del valor previsto o la hospitalización por asma en los 3 meses anteriores al reclutamiento. La eficacia se evaluó durante los últimos 6 meses del estudio, en los que los ICS se redujeron en un 50 % durante 3 meses para, posteriormente, retirarse por completo durante los 3 últimos meses.

**INTERVENCIONES:** se realizó una aleatorización 1:1:1 a los siguientes grupos de tratamiento administrado una vez al día: 1- placebo ( $n = 277$ ), 2- APD-SLIT a una dosis de 6 SQ-HDM ( $n = 275$ ) y 3- APD-SLIT a una dosis de 12 SQ-HDM ( $n = 282$ ); los tres grupos recibieron además ICS y salbutamol.

**PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS:** el resultado primario fue el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave de asma durante el periodo de reducción del SCI. Los resultados secundarios fueron el deterioro de los síntomas de asma, los cambios en la IgG-4 específica del

alérgeno, el cambio en el control del asma, los cambios en la puntuación obtenida en los cuestionarios de calidad de vida del asma y los efectos adversos.

**RESULTADOS:** entre los 834 pacientes asignados al azar (edad media 33 años [rango, 17-83], mujeres 48 %), 693 completaron el estudio. Las dosis de 6 SQ-HDM y 12 SQ-HDM redujeron significativamente el riesgo de exacerbación de asma moderada o grave en comparación con placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,72 [IC del 95 %, 0,52-0,99] para el grupo 6 SQ-HDM,  $P = 0,045$  y 0,69 [IC del 95 %, 0,50-0,96] para el grupo 12 SQ - HDM,  $p = 0,03$ ). Las diferencias absolutas de riesgo basadas en los datos observados (conjunto de análisis completo) en los grupos activos frente al grupo placebo fueron de 0,09 (IC del 95 %: 0,01-0,15) para el grupo 6 SQ-HDM y 0,10 (IC del 95 %: 0,02-0,16) para el grupo de 12 SQ-HDM. No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos activos. En comparación con el placebo, hubo un riesgo reducido de exacerbación con deterioro de los síntomas de asma (HR= 0,72 [IC del 95 %, 0,49-1,02] para el grupo 6 SQ-HDM,  $p = 0,11$  y HR = 0,64 [IC del 95 % 0,42-0,96] para el grupo 12 SQ-HDM,  $p = 0,03$ ) y un aumento significativo en la IgG4 específica de alérgeno. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el cambio en la puntuación obtenida en el cuestionario de control del asma o en el cuestionario de calidad de vida relacionada con el asma para ambas dosis. No hubo informes de reacciones alérgicas sistémicas graves. Los eventos adversos más frecuentes fueron prurito oral de leve a moderado (13 % para el grupo 6 SQ-HDM, 20 % para el grupo 12 SQ-HDM y 3 % para el grupo placebo), edema bucal e irritación de la garganta.

**CONCLUSIONES Y PERTINENCIA:** entre los adultos con asma relacionada con alergia a APD no bien controlado con ICS, la adición de APD-SLIT a los medicamentos de mantenimiento aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave de asma durante la reducción de ICS, con una mejora absoluta estimada a los 6 meses de 9 a 10 puntos porcentuales. La mejora se debió principalmente a un efecto sobre las exacerbaciones moderadas. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron frecuentes en ambas dosis activas. Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo.

## Comentario del autor (Dr. Miguel Ángel Lobo Álvarez)

Actualmente se considera que la inmunoterapia (IT) es un tratamiento apropiado para el tratamiento del asma en pacientes seleccionados. En los últimos años se está intentando evitar los inconvenientes de la tradicional IT de administración subcutánea (necesidad de ser administrada y supervisada en un centro médico, con pérdida de tiempo del paciente y efectos secundarios frecuentes), sustituyéndola por presentaciones que permitan la autoadministración y minimicen los efectos adversos. En esta línea, están publicándose cada vez mayor número de estudios sobre IT de administración por otras vías, como en el trabajo que aquí se comenta, en el que se emplea la vía sublingual (SL).

En este estudio participaron 834 adultos con asma, sensibles a los ácaros del polvo doméstico, que se distribuyeron en tres grupos, en una proporción 1:1:1, para recibir IT por vía SL en dos dosis diferentes y placebo. Cada participante se estudió durante 6 meses, en los cuales se redujo hasta suspenderse la dosis de glucocorticoides inhalados. El 66 % de los participantes eran sensibles a varios alérgenos.

El resultado más destacable del estudio fue que la adición de la IT SL a los medicamentos de mantenimiento mejoró el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave de asma, no observándose destacables diferencias en la puntuación de síntomas de asma o en los cuestionarios de calidad de vida. La mejoría en la reducción del tiempo hasta la primera

exacerbación se observó principalmente respecto de las exacerbaciones moderadas que, según los autores, se definieron según las recomendaciones de la American Thoracic Society y la European Respiratory Society: uno o más de los siguientes criterios: 1) despertares nocturnos por asma que requieren el uso de medicación de rescate al menos dos noches consecutivas o un incremento de al menos 0,75 puntos en la puntuación diaria de síntomas en dos días consecutivos; 2) incremento en el uso de medicación de rescate (al menos en 4 dosis diarias) dos días consecutivos; 3) disminución en al menos un 20 % en el FEM (flujo espiratorio máximo) en dos mañanas consecutivas o en el FEV<sub>1</sub>; 4) una visita no programada para consultar de urgencia por síntomas de asma y que no requiere glucocorticoides sistémicos. Éste es el primer estudio que evalúa el resultado de la IT SL con esta variable, aunque esta definición de exacerbación aumenta la sensibilidad de la mejoría observada con el tratamiento en estudio. Por otro lado, alrededor del 80 % de los participantes en el estudio, incluyendo en este porcentaje las tres ramas de tratamiento, presentaron una mejoría significativa en el control del asma según sus síntomas y en los cuestionarios de calidad de vida, lo que contribuyó a disminuir la sensibilidad de estas variables para demostrar una diferencia entre el tratamiento activo y el placebo.

Aunque la conclusión del estudio fue que la IT SL fue segura, con efectos adversos leves, principalmente prurito o edema en mucosa oral e irritación faríngea, el 72 % de los participantes en las dos ramas de tratamiento activo presentaron estos efectos, lo que limitó relativamente el diseño ciego.

No existen estudios en adultos que comparen la eficacia de la IT SL frente a la IT parenteral. Un estudio en niños con rinitis y asma mostró superioridad de la segunda sobre la primera, pero en dicho estudio apenas se observaron diferencias entre la IT SL

y el tratamiento con placebo y, además, la formulación empleada para la IT SL fue en gotas, que parece menos efectiva que en tabletas.

En definitiva, se trata de un estudio que permite albergar esperanza en el futuro de la IT SL en el tratamiento de adultos con asma leve-moderada sin adecuado control. Es necesario implementar más estudios, comparando la eficacia de nuevas formulaciones por vía SL frente a la clásica vía parenteral.