

## Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2021	Lancet Respir Med	30,7	Tratamiento	Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, Lapa E Silva JR, Niven R, Siddiqui S, et al.	9(5):457-66.

### Texto en inglés

**Background:** Bronchial thermoplasty is an endoscopic treatment for uncontrolled asthma. Previous randomised clinical trials have shown that bronchial thermoplasty reduces severe exacerbations in people with asthma. However, the long-term efficacy and safety of bronchial thermoplasty beyond 5 years is unknown. The BT10+ study aimed to investigate the efficacy and safety of bronchial thermoplasty after 10 or more years of follow-up.

**Methods:** BT10+ was an international, multicentre, follow-up study of participants who were previously enrolled in the AIR, RISA, and AIR2 trials and who had 10 or more years of follow-up since bronchial thermoplasty treatment. Data on patient demographics, quality of life, lung function, CT scans (AIR2 participants only), severe exacerbations, and health-care use during the previous year were collected at the BT10+ 10-year outcomes study visit. The primary effectiveness endpoint was durability of the thermoplasty treatment effect, determined by comparing the proportion of participants who had severe exacerbations during the first and fifth years after bronchial thermoplasty treatment with the proportion of participants who had severe exacerbations during the 12-month period before the BT10+ visit. The primary safety endpoint was the absence of clinically significant post-treatment respiratory image changes after bronchial thermoplasty, defined as bronchiectasis or bronchial stenosis as confirmed by pulmonary volumetric high-resolution CT scan at the BT10+ visit (AIR2 participants only). All analyses were done on an intention-to-treat basis. The trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03243292. The last patient was enrolled on Dec 11, 2018. The last patient completed follow-up on Jan 10, 2019.

**Findings:** The BT10+ study enrolled 192 (45 %) of the 429 participants who were enrolled in the AIR, RISA, and AIR2 trials. The BT10+ participants comprised 136 who received bronchial thermoplasty (52 % of the 260 participants who received bronchial thermoplasty in the original trials), and 56 sham or control participants (33 % of 169 from the original trials). 18 (32 %) sham or control participants received bronchial thermoplasty after the previous trials concluded. The participants included in BT10+ were followed for 10.8-15.6 years (median 12.1 years) post-treatment. Baseline characteristics were similar between participants enrolled in BT10+ and those not enrolled. Participants treated with bronchial thermoplasty had similar proportions of severe

exacerbations at the BT10+ visit (34 [25 %] of 136 participants) compared with 1 year (33 [24 %] of 135 participants; difference 0.6 %, 95 % CI -9.7 to 10.8) and 5 years (28 [22 %] of 130 participants; difference 3.5 %, -6.7 % to 13.6) after treatment. Quality of life measurements and spirometry were similar between year 1, year 5, and the BT10+ visit. At the BT10+ study visit, pulmonary high-resolution CT scans from AIR2 participants treated with bronchial thermoplasty showed that 13 (13 %) of 97 participants had bronchiectasis. When compared with baseline high-resolution CT scans, six (7 %) of 89 participants treated with bronchial thermoplasty who did not have bronchiectasis at baseline had developed bronchiectasis after treatment (5 classified as mild, 1 classified as moderate). Participants treated with bronchial thermoplasty after the original study and participants in the sham or control group also had reductions in severe exacerbations at the BT10+ visit compared with baseline.

**Interpretation:** Our findings suggest that efficacy of bronchial thermoplasty is sustained for 10 years or more, with an acceptable safety profile. Therefore, bronchial thermoplasty is a long-acting therapeutic option for patients with asthma that remains uncontrolled despite optimised medical treatment.

**Funding:** Boston Scientific.

## Seguridad y efectividad de la termoplastia bronquial después de 10 años en paciente con asma persistente (BT10+): un seguimiento de tres ensayos controlados aleatorizados

**Fundamento.** La termoplastia bronquial es un tratamiento endoscópico para el asma no controlada. Ensayos clínicos aleatorizados previos han demostrado que la termoplastia bronquial reduce las exacerbaciones graves en los pacientes con asma. Sin embargo, se desconoce la eficacia y seguridad a largo plazo de la termoplastia bronquial más allá de los 5 años. El estudio BT10+ tuvo como objetivo investigar la eficacia y la seguridad de la termoplastia bronquial después de 10 o más años de seguimiento.

**Métodos.** BT10+ fue un estudio de seguimiento internacional multicéntrico de participantes previamente incluidos en los ensayos AIR, RISA y AIR2 y que tuvieran 10 o más años de seguimiento desde el tratamiento con termoplastia bronquial. Se recogieron como variables en la visita de los 10 años del estudio BT10+: datos demográficos, de calidad de vida, de función pulmonar, de las tomografías computarizadas (solo participantes de AIR2), de las exacerbaciones graves y sobre el uso de atención médica durante el año previo. La variable principal sobre efectividad fue la durabilidad del efecto del tratamiento de termoplastia, determinado mediante la comparación de la proporción de participantes que tuvieron exacerbaciones graves durante el primer y quinto año después del tratamiento de termoplastia bronquial con la proporción de participantes que tuvieron exacerbaciones graves durante el periodo de 12 meses previo a la visita BT10+. La variable principal de seguridad fue la ausencia de cambios clínicamente significativos en la imagen respiratoria después de la termoplastia bronquial, definidos como bronquiectasias o estenosis bronquial confirmada por tomografía computarizada volumétrica pulmonar de alta resolución en la visita BT10+ (solo participantes de AIR2). Todos los análisis se realizaron por intención de tratar. El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03243292. El último paciente se inscribió el 11 de diciembre de 2018. El último paciente completó el seguimiento el 10 de enero de 2019.

**Hallazgos.** El estudio BT10+ incluyó a 192 (45 %) de los 429 participantes que se inscribieron en los ensayos AIR, RISA y AIR2. Los participantes de BT10+ comprendieron 136 que recibieron

termoplastia bronquial (52 % de los 260 participantes que recibieron termoplastia bronquial en los ensayos originales) y 56 participantes simulados o de control (33 % de 169 de los ensayos originales). Después de que concluyeron los ensayos anteriores, 18 (32 %) participantes simulados o de control recibieron termoplastia bronquial. Los participantes incluidos en BT10+ fueron seguidos durante 10,8-15,6 años (mediana de 12,1 años) después del tratamiento. Las características basales fueron similares entre los participantes inscritos en BT10+ y los no inscritos. Los participantes tratados con termoplastia bronquial tuvieron proporciones similares de exacerbaciones graves en la visita BT10+ (34 [25 %] de 136 participantes) en comparación con 1 año (33 [24 %] de 135 participantes; diferencia 0,6 %, IC del 95 %: -9,7 a 10,8) y 5 años (28 [22 %] de 130 participantes; diferencia 3,5 %, -6,7 % a 13,6) después del tratamiento. Las mediciones de la calidad de vida y la espirometría fueron similares entre el año 1, el año 5 y en la visita BT10+. En la visita BT10+, las tomografías computarizadas pulmonares de alta resolución de los participantes en el AIR2 tratados con termoplastia bronquial mostraron que 13 (13 %) de los 97 participantes tenían bronquiectasias. En comparación con las tomografías computarizadas de alta resolución basales, seis (7 %) de los 89 participantes tratados con termoplastia bronquial que no tenían bronquiectasias al inicio del estudio habían desarrollado bronquiectasias después del tratamiento (5 clasificadas como leves, 1 clasificadas como moderadas). Los participantes tratados con termoplastia bronquial después del estudio original y los participantes en el grupo simulado o de control también tuvieron reducciones en las exacerbaciones graves en la visita BT10+ en comparación con el valor inicial.

**Interpretación.** Nuestros hallazgos sugieren que la eficacia de la termoplastia bronquial se mantiene durante 10 años o más, con un perfil de seguridad aceptable. Por lo tanto, la termoplastia bronquial es una opción terapéutica de acción prolongada para pacientes con asma que permanecen sin control a pesar del tratamiento médico optimizado.

## Comentario del autor (Dr. Álvaro Gimeno Díaz de Atauri)

La termoplastia bronquial (TPB) es una opción terapéutica en pacientes con asma grave no controlada (AGNC) en los que no se pueden emplear o fracasan los anticuerpos monoclonales. Este estudio aporta información de la evolución a largo plazo (10 años) de pacientes a los que se realizó TPB en el curso de tres ensayos clínicos diferentes. Encuentran que el beneficio en cuanto a proporción de pacientes con exacerbaciones graves se mantiene similar al observado al año y a los 5 años de la TPB en los estudios iniciales (en torno al 25 %). La tasa anualizada de exacerbaciones por paciente seguía siendo menor que la previa a la TPB (0,82 [IC del 95 %: 0,62 a 1,02] previa al tratamiento y 0,58 [IC del 95 %: 0,33 a 0,83] a los 10 años) aunque esta tasa fue significativamente mayor a los 10 años de seguimiento que a los 5 (diferencia de 0,27; IC del 95 %: 0,01 a 0,56;  $p = 0,04$ ). En los ensayos clínicos iniciales, la mejoría clínica que se encontró en cuanto a calidad de vida, cuestionarios de control de síntomas o función pulmonar fue muy discreta y de escasa o nula relevancia clínica. En este estudio se observa la estabilidad de estos resultados a lo largo del tiempo. Todos estos hallazgos deben ser valorados con cautela por el elevado número de pérdidas (45 % de los pacientes que recibieron TPB) porque es posible que los pacientes con mejores resultados fueran más proclives a participar en el estudio, entre otros motivos. Es importante añadir que 1/3 de los pacientes del grupo control recibieron TPB tras finalizar el ensayo inicial. En el análisis estadístico, no se evalúa en profundidad el papel de posibles factores de confusión en la evolución como los distintos tratamientos recibidos tras la TPB, tabaquismo, otras comorbilidades, etc. En resumen, el estudio tiene limitaciones importantes, pero aporta por primera vez, datos de aparente estabilidad de los resultados de

la TPB a largo plazo.