



## Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2014	JACI	11,476	Tratamiento	Mosbech H, Deckelmann R, De Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Prieto L, et al	134: 568-75

### Texto en inglés

**BACKGROUND:** Investigations meeting current standards are limited for the effect of house dust mite (HDM) allergy immunotherapy in asthmatic patients.

**OBJECTIVE:** This trial investigated the efficacy and safety of a standardized quality (SQ; allergen standardization method proprietary to the trial sponsor) HDM SLIT-tablet (ALK, Hørsholm, Denmark) in adults and adolescents with HDM respiratory allergic disease. This publication reports the results of the endpoints related to asthma.

**METHODS:** Six hundred four subjects 14 years or older with HDM allergic rhinitis and mild-to-moderate asthma were randomized 1:1:1:1 to double-blind daily treatment with one of 3 active doses (1, 3, or 6 SQ-HDM) or placebo. Their use of inhaled corticosteroid (ICS) was standardized and adjusted at baseline and the end of treatment to the lowest dose providing asthma control. The primary end point was a reduction in ICS dose from the individual subject's baseline dose after 1 year of treatment.

**RESULTS:** The primary analysis revealed a mean difference between 6 SQ-HDM and placebo in the reduction in daily ICS dose of 81 µg ( $P = .004$ ). Relative mean and median reductions were 42% and 50% for 6 SQ-HDM and 15% and 25% for placebo, respectively. No statistically significant differences were observed for the other assessed asthma parameters, reflecting the intended controlled status of the trial subjects. The most common adverse events were local reactions in the mouth. The rate and severity of adverse events were higher for 3 and 6 SQ-HDM than for 1 SQ-HDM and placebo.

**CONCLUSION:** Efficacy in mild-to-moderate asthma of 6 SQ-HDM relative to placebo was demonstrated by a moderate statistically significant reduction in the ICS dose required to maintain asthma control. All active doses were well tolerated.

# La inmunoterapia con un comprimido sublingual estandarizado (SQ) de ácaros del polvo doméstico (compañía ALK) reduce el uso de corticoides inhalados, al tiempo que mantiene el control del asma: un ensayo aleatorizado, doble cie

**ANTECEDENTES:** son pocos los trabajos con inmunoterapia específica con ácaros del polvo (HDM) que cumplen los estándares actuales para el estudio del asma bronquial.

**OBJETIVO:** este ensayo investigó la eficacia y seguridad de inmunoterapia en un comprimido sublingual de HDM estandarizado en SQ (sq; método de estandarización de alérgenos patentada por el patrocinador del ensayo: ALK, Hørsholm, Dinamarca) en adultos y adolescentes con enfermedad respiratoria alérgica por HDM. En esta publicación se informa de los resultados en las variables relacionadas con el asma.

**MÉTODOS:** 604 sujetos de 14 años y mayores de esa edad, con rinitis y asma leve-moderada alérgicas, fueron aleatorizados 1:1:1:1 y, de modo doble ciego, asignados a un grupo de tratamiento activo diario con una de las 3 dosis estudiadas (1, 3, o 6 SQ-HDM) o placebo. La utilización de corticoides inhalados (ICS) se estandarizó y se ajustó en el momento inicial y al final del tratamiento a la dosis más baja que conseguía el control del asma. La variable principal fue la reducción de la dosis de ICS en cada individuo, tras un año de tratamiento, desde la dosis al inicio del estudio.

**RESULTADOS:** el análisis de la variable principal reveló una diferencia media de 81 µg en la reducción de la dosis de ICS diaria entre la dosis de 6 SQ y el placebo ( $p = 0,004$ ). La reducción media y mediana fue del 42 % y el 50 % para la dosis de 6 SQ y 15 % y 25 % para el placebo, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los demás parámetros de asma valorados, reflejando la intención que tenía el estudio de llegar al control en los pacientes incluidos en el mismo. Los efectos adversos más comunes fueron las reacciones locales en la boca. La tasa e intensidad de los efectos adversos fueron mayores en las dosis de 3 y 6 SQ que con la dosis de 1 SQ y el placebo.

**CONCLUSIÓN:** la eficacia en el asma leve-moderada de 6 SQ de HDM frente a placebo ha sido demostrada con una moderada reducción, pero significativa estadísticamente, de la dosis de ICS requerida para mantener el control del asma. Las 3 dosis empleadas en el grupo activo fueron bien toleradas.

## Comentario del autor (Dr. Javier Domínguez Ortega)

La inmunoterapia para el tratamiento del asma se recomienda en GEMA<sup>4.0</sup> siempre que sea un asma alérgica bien controlada, en los escalones 2 a 4 de tratamiento, y se haya demostrado una sensibilización a neumoalérgenos clínicamente relevante. Además, deben emplearse extractos bien caracterizados y estandarizados y no utilizar mezclas complejas. Esta recomendación se basa en numerosos estudios doble-ciego controlados con placebo, que han demostrado la reducción de síntomas y uso de medicación con inmunoterapia. Sin embargo, la mayoría de estos estudios no recogen datos de prevención de exacerbaciones, número de pacientes que alcanzan el control, variaciones en la función pulmonar, etc. en parte por deficiencias en los diseños que hasta hace poco tiempo no incluían estas variables de forma sistemática, bien por las propias características de los pacientes, muchos de ellos con buena función pulmonar al tratarse de asma intermitentes o leve persistentes, y que,

especialmente en los pacientes polínicos, son incluidos cuando no están expuestos al alérgeno responsable.

Por ello, apostar por diseños de estudios que propongan directamente el asma como variable principal de los mismos y no como variable secundaria en pacientes con rinitis alérgica y asma concomitantemente supone un reto que hace muy interesante este trabajo. Incluye 604 pacientes, que resulta un hecho destacable en un estudio de inmunoterapia, generalmente con grupos mucho más pequeños. El estudio está diseñado para mantener el control del asma durante todo el tiempo del mismo, por lo que la reducción de CI que se obtiene con la dosis de 6SQ/día no afecta al nivel de control del asma (el resto de variables analizadas se mantienen sin diferencias significativas entre grupos, incluyendo el ACQ). Incluso se aprecia una tendencia en el grupo de 6SQ hacia unos mejores valores del ACQ, pero no resulta estadísticamente significativa ni clínicamente relevante. Aunque globalmente una cantidad de 81µg/día puede parecer una cantidad de corticoide baja, con respecto al inicio del estudio alcanzó el 45 % frente a sólo el 15 % en el grupo controlado con placebo, ya que la mayoría de los pacientes comenzaron ya con dosis bajas-moderadas de corticoide inhalado. No obstante, sería muy interesante estudiar si es posible, como se ha demostrado en estudios con vacuna subcutánea de ácaros, la retirada de los corticoides inhalados sin perder el nivel de control del asma.

Puesto que el estudio con comprimidos sublinguales de ácaros sigue el desarrollo realizado con la inmunoterapia con comprimidos con polen de gramíneas, nos permite conocer el porqué de la elección de la dosis de 6SQ, al haberse comparado con otras dos dosis. Por separado, se han publicado ya los resultados en rinitis alérgica, también muy satisfactorios, lo que abre el camino para tratar la enfermedad respiratoria alérgica por ácaros con este tipo de comprimidos. Además, el perfil de seguridad es alto, comparable a los efectos recogidos en el grupo controlado con placebo. No obstante, todavía no disponemos de los datos de un posible mantenimiento del efecto una vez suspendida la vacuna, o si resultaría también eficaz en grupos de pacientes con una necesidad de CI mayor o un nivel menor de control al inicio del estudio.