

Bezpieczeństwo stosowania tabletki 300 IR do immunoterapii podjęzykowej, zawierającej alergeny roztoczy kurzu domowego

Safety of using the 300 IR tablet containing house dust mite allergens for sublingual immunotherapy

Opracowanie: prof. dr hab. n. med. Andrzej Bożek

Kliniczny Oddział Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie:

Metaanaliza oceniająca bezpieczeństwo stosowania tabletki 300 IR SLIT-HDM wykazała jej dobrą tolerancję przez dorosłych, młodzież i dzieci z alergicznym nieżytem nosa oraz towarzyszącą astmą lub bez niej. Analiza objęła osiem randomizowanych badań klinicznych oraz dane z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu tabletki do obrotu obejmujące ponad 235 tys. pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były łagodne lub umiarkowane reakcje miejscowe, głównie w pierwszych tygodniach terapii. Poważne reakcje występowały rzadko i były skutecznie kontrolowane leczeniem objawowym. Wyniki badań potwierdzają, że tabletki SLIT-HDM 300 IR charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa zgodnym z wcześniejszymi obserwacjami naukowymi i międzynarodowymi rekomendacjami.

Abstract:

A meta-analysis assessing the safety of 300 IR SLIT-HDM tablets demonstrated good tolerability in adults, adolescents, and children with allergic rhinitis, with or without concomitant asthma. The analysis included eight randomized clinical trials and post-marketing pharmacovigilance data covering over 235,000 patients. The most frequently reported adverse events were mild to moderate local reactions, primarily occurring in the first weeks of therapy. Severe reactions were rare and effectively managed with symptomatic treatment. The study results confirm that 300 IR HDM SLIT tablet has a favorable safety profile consistent with previous scientific observations and international recommendations.

Słowa kluczowe: *Dermatophagoides*, astma, alergia na roztocza kurzu domowego, alergiczy nieżyt nosa, immunoterapia podjęzykowa, działania niepożądane

Key words: *Dermatophagoides*, asthma, dust mite allergy, allergic rhinitis, sublingual immunotherapy, adverse events

Immunoterapia alergenowa (ITA) jest jedyną formą leczenia zmieniającą przebieg wybranych chorób alergicznych, takich jak alergiczy nieżyt nosa i spojówek, wybrane postacie astmy oskrzelowej oraz alergia na jady owadów błonkoskrzydłych [1]. ITA ma

dużą skuteczność w leczeniu wymienionych chorób, potwierdzoną w wielu metaanalizach, badaniach klinicznych i obserwacjach typu *real-life* [2–5]. ITA jest powszechnie uznawana za bezpieczną metodę terapii, a działania niepożądane po ITA zależą od takich czyn-

ników jak sposób podania preparatu odczulającego, rodzaj alergenu, typ choroby alergicznej i indywidualne cechy pacjenta oraz od doświadczenia lekarza [1, 2, 6]. Profil bezpieczeństwa ITA pozostaje przedmiotem szczegółowych analiz i poszukiwań nowych dowodów uzasadniających szerokie stosowanie tej formy leczenia.

Immunoterapia podjęzykowa (SLIT, *sublingual immunotherapy*) stanowi jedną z kluczowych form ITA, a jej bezpieczeństwo jest szczególnie podkreślane w wielu dostępnych publikacjach [2, 7, 8]. Jednym z najnowszych dokumentów dotyczących tego tematu jest publikacja Worm i wsp. dotycząca oceny bezpieczeństwa stosowania tabletki podjęzykowej 300 IR z alergenami roztoczy kurzu domowego (SLIT-HDM, *sublingual immunotherapy – house dust mite*) na podstawie dostępnych badań klinicznych i danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu tabletki do obrotu [9].

Celem pracy była ocena bezpieczeństwa pacjentów w wieku od 5 do 65 lat poddawanych SLIT-HDM*, z potwierdzonym przewlekłym alergicznym nieżytem nosa i towarzyszącą lub nie astmą alergiczną oraz z alergią na roztocze kurzu domowego.

Do analizy wykorzystano dane z ośmiu randomizowanych badań klinicznych, w których oceniono 1853 pacjentów leczonych SLIT-HDM oraz 1846 otrzymujących placebo. W drugiej części pracy analizowano dane 235 000 pacjentów na podstawie obserwacji po włączeniu tabletki 300 IR SLIT-HDM do obrotu rynkowego. Głównymi punktami zainteresowania były raportowane działania niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs, *treatment emergent adverse events*), a także wszystkie działania niepożądane (ADRs, *adverse drug reactions*) zgłaszane spontanicznie oraz dane z nadzoru farmaceutycznego od czasu pierwszego dopuszczenia do obrotu wymienionej tabletki.

W randomizowanych badaniach klinicznych porównano grupę 1583 dorosłych i młodzieży oraz grupę 270 dzieci z grupami placebo (odpowiednio: 1588 i 258 pacjentów) spełniającymi kryteria podobieństwa statystycznego w danych grupach wiekowych (SLIT-HDM vs *placebo*). Warto podkreślić, że ponad połowa pacjentów w grupie dorośli/młodzież oraz 2/3 dzieci miało alergię wieloważną oraz objawy kliniczne alergii od roku do 3 lat przed rozpoczęciem SLIT. Około 1/3 pacjentów miało towarzyszącą astmę, kontrolowaną na poziomie pierwszego lub drugiego stopnia leczenia według GINA. Większość pacjentów była leczona SLIT-HDM lub placebo nie krócej niż 6 miesięcy.

W toku obserwacji analiza danych wykazała, że TEAEs występowały najczęściej w pierwszych dniach leczenia SLIT-HDM, a ich częstość zmniejszała się w ciągu następnych 3 miesięcy. Ciężkie działania niepożądane (występujące w trakcie leczenia w liczbie 4) stanowiły mniej niż 3% wszystkich raportowanych przypadków z terapii SLIT-HDM i miały miejsce wyłącznie w grupie dorośli/młodzież. Trzy reakcje dotyczyły miejsca oraz okolicy aplikacji tabletki (jama ustna, gardło, krtań) i wymagały podania leku przeciwhistaminowego i/lub adrenaliny – wystąpiły one między 1. a 11. dniem od rozpoczęcia SLIT. Jedna reakcja miała charakter umiarkowanej reakcji skórnej pod postacią wyprysku alergicznego, który wystąpił w 107. dniu leczenia.

W grupie dzieci zanotowano tylko 1 reakcję typu ciężkiego TEAEs – pod postacią pseudokrupu, który wystąpił w 22. dniu leczenia i wymagał podania glikokortykosteroidów wziewnych i systemowych. Wszyscy opisani chorzy zostali wykluczeni z dalszej SLIT.

W pozostałych przypadkach TEAEs miały charakter umiarkowany lub łagodny i były to pojedyncze przypadki. Warto wspomnieć, że działania niepożądane o charakterze reakcji astmatycznej w trakcie SLIT-HDM wystąpiły u 2,6% dorosłych chorych i młodzieży oraz u 9,3% dzieci; dla porównania: w grupie placebo odsetki te wynosiły 3,1% (dorośli i młodzież) i 10,1% (dzieci).

U mniej niż 8% w grupie SLIT-HDM i mniej niż 1% w grupie placebo odnotowano łagodne lub umiarkowane objawy w miejscu aplikacji (najczęściej: świąd jamy ustnej, obrzęk ust lub języka, podrażnienie gardła) – występowały one przede wszystkim w 1. tygodniu leczenia i spowodowały przerwanie terapii.

U pacjentów z wcześniej rozpoznaną astmą profil działań niepożądanych i ich częstość w trakcie SLIT-HDM były podobne jak u pacjentów bez astmy, działania te wymagały interwencji farmakologicznej tylko na poziomie I lub II wg GINA.

Autorzy jednocześnie prezentują obserwacje dotyczące okresu od włączenia tabletki 300 IR do obrotu rynkowego (lata 2015–2022). Wykazały one obecność 1646 spontanicznych zgłoszeń ADRs, co oznacza częstość 7/1000 pacjentów. W tej grupie zanotowano 71 (4%) zdarzeń ciężkich, co daje częstość 0,3/1000 pacjentów. Nie było zgłoszeń działań zakończonych śmiercią pacjenta lub długofalową niesprawnością. W trakcie 7-letniej obserwacji, od włączenia tabletki 300 IR do obrotu, obserwowane działania niepożądane były zgodne z obserwowanymi w trakcie badań klinicznych i nie zauważono innych niepokojących sygnałów [9].

Autorzy podkreślają, że uzyskane połączone dane z badań klinicznych potwierdzają dobrą tolerancję tabletki 300 IR we wszystkich analizowanych grupach wiekowych. Jak podkreślają wszystkie badania, najczęstszym raportowanym działaniem niepożądanym wymagającym leczenia TEAEs były łagodne lub umiarkowane reakcje w miejscu aplikacji tabletki. Kilka opisanych ciężkich reakcji powiązanych z użyciem tabletki 300 IR zostało szybko rozwiązanych przez zastosowane leczenie objawowe.

Autorzy podsumowują, że profil TEAEs był podobny we wszystkich analizowanych grupach wiekowych oraz u pacjentów z astmą oskrzelową lub bez niej.

W ocenie zgłoszeń po włączeniu tabletki 300 IR SLIT-HDM do obrotu w grupie ponad 235 tys. pacjentów obserwowano duże podobieństwo zgłaszanych działań niepożądanych do tych z badań klinicznych. Dane te są zgodne z obserwacjami z innych podobnych doniesień naukowych [7]. Autorzy podkreślają znaczenie niższej dawki alergenów w terapii początkowej oraz możliwość wydłużenia fazy podawania zredukowanej dawki w tabletkach 100 IR, co zwiększa bezpieczeństwo terapii i umożliwia przejście tej fazy, obciążonej większą liczbą działań niepożądanych, do dalszych etapów leczenia.

Jednocześnie autorzy informują, że nie można wykluczyć związku między wystąpieniem eozynofilowego zapalenia przełyku a przyjmowaniem tabletki SLIT-HDM, zastrzegają jednak fakt małej liczby raportowanych przypadków w prezentowanej analizie.

Podsumowanie

Przedstawiona metaanaliza wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa tabletki 300 IR SLIT-HDM u dorosłych młodzieży i dzieci z towarzyszącą astmą lub bez niej w długofalowej obserwacji w badaniach klinicznych i badaniach rynkowych. Obserwacje bazowały na wiarygodnych i rzetelnie przygotowanych danych badawczych z wyselekcjonowanych badań klinicznych, a także danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu tabletki do obrotu. Są one zgodne z innymi obserwacjami naukowymi i wpisują się w międzynarodowe rekomendacje do stosowania SLIT-HDM jako bezpiecznej metody leczenia alergicznego nieżyty nosa z astmą lub bez, u chorych z alergią na roztocze kurzu domowego.

Opracowanie na podstawie publikacji:

Worm M, Demoly P, Okamoto Y et al. Safety of 300IR house dust mite sublingual tablet from pooled clinical trial and post-marketing data. *World Allergy Organ J.* 2024; 17(7): 100924. <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100924>.

Piśmiennictwo:

1. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergy and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergy and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). *Allergol Select.* 2022; 1: 67-232. <http://doi.org/10.5414/ALX02331E>.
2. Creticos PS, Gunaydin FE, Nolte H et al. Allergen Immunotherapy: The Evidence Supporting the Efficacy and Safety of Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Forms of Immunotherapy for Allergic Rhinitis/Conjunctivitis and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024; 12(6): 1415-27. <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.04.034>.
3. Li X, Shang J, Liu J et al. A meta-analysis investigating the efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy in the management of respiratory allergies. *J Asthma.* 2024; 61(10): 1337-46. <http://doi.org/10.1080/02770903.2024.2349604>.
4. Bousquet J, Pfaar O, Agache I et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy.* 2021; 11(4): e12014. <http://doi.org/10.1002/ct2.12014>.
5. Okamoto Y, Kato M, Ishii K et al. Safety and effectiveness of a 300 IR house dust mite sublingual tablet: descriptive 4-year final analysis of a post-marketing surveillance in Japan. *Immunotherapy.* 2023; 15(16): 1401-14. <http://doi.org/10.2217/imt-2023-0100>.
6. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE et al.; WAO Anaphylaxis Committee and WAO Allergen Immunotherapy Committee. Updated grading system for systemic allergic reactions: Joint Statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee and Allergen Immunotherapy Committee.

- World Allergy Organ J.* 2024; 17(3): 100876. <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100876>.
7. Horn A, Bernstein DI, Okubo K et al. House dust mite sublingual immunotherapy tablet safety in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Worldwide clinical trial results. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023; 130(6): 797-804.e2. <http://doi.org/10.1016/j.anaai.2023.03.006>.
 8. Demoly P, Corren J, Creticos P et al. A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite-induced allergic rhinitis: An international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147(3): 1020-30.e10. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.036>.
 9. Worm M, Demoly P, Okamoto Y et al. Safety of 300IR house dust mite sublingual tablet from pooled clinical trial and post-marketing data. *World Allergy Organ J.* 2024; 17(7): 100924. <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100924>.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Andrzej Bożek

Kliniczny Oddział Chorób Wewnętrznych,

Dermatologii i Alergologii w Zabrze,

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

41-800 Zabrze, ul. Marii Curie-Skłodowskiej 10