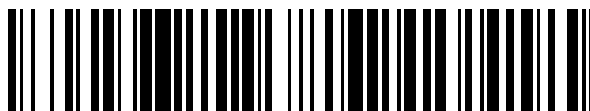


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 043**

51 Int. Cl.:
A61K 39/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07105094 .2**
96 Fecha de presentación: **28.03.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1974745**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

54 Título: **USO DE UNA FORMULACIÓN DE VACUNA DE LA ALERGIA COADYUVADA PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.12.2011

73 Titular/es:
**ALK-ABELLÓ A/S
BØGE ALLÉ 6-8
2970 HØRSBOLM, DK**

72 Inventor/es:
Wüstenberg, Eike Gunther

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 043 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de una formulación de vacuna de la alergia coadyuvada para administración subcutánea

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición alérgica estacional para la fabricación de una formulación de vacuna para prevenir o tratar la alergia en un sujeto mediante administración parenteral, en la que la formulación de vacuna se administra en un régimen de dosificación que comprende una fase de dosificación creciente y una fase de mantenimiento.

Antecedentes de la invención

10 La alergia es un problema sanitario importante en países en que se ha adaptado el estilo de vida occidental. Además, la prevalencia de las enfermedades alérgicas está aumentando en estos países. Aunque la alergia no puede considerarse en general como una enfermedad potencialmente mortal, puede evolucionar a asma, que anualmente causa un número significativo de muertes. Una prevalencia excepcional de aproximadamente un 30% en adolescentes conlleva una pérdida sustancial de calidad de vida, días de trabajo y dinero, y asegura una clasificación entre los problemas sanitarios importantes en el mundo occidental.

15 La alergia es una enfermedad compleja. Muchos factores contribuyen al evento de sensibilización. Entre estos, está la susceptibilidad del individuo, definida por una interacción aún insuficientemente entendida entre varios genes. Otro factor importante es la exposición a alérgeno por encima de ciertos umbrales. Varios factores ambientales pueden ser importantes en el proceso de sensibilización, incluyendo la contaminación, infecciones infantiles, infecciones parasitarias, microorganismos intestinales, etc. Una vez se sensibiliza un individuo y se establece la
20 respuesta inmunitaria alérgica, la presencia de cantidades minúsculas de alérgeno se traduce eficazmente en síntomas.

El transcurso natural de la enfermedad alérgica está habitualmente acompañado por un agravamiento a dos niveles. En primer lugar, una progresión de la gravedad de los síntomas y la enfermedad, así como una progresión de la enfermedad, por ejemplo de rinitis polínica a asma. En segundo lugar, ocurre lo más a menudo la diseminación de
25 los alérgenos atacantes, dando como resultado una multirreactividad alérgica. La inflamación crónica conduce a un debilitamiento genérico de los mecanismos de defensa de la mucosa, dando como resultado una irritación inespecífica y la eventual destrucción del tejido mucoso. Los lactantes pueden sensibilizarse principalmente ante alimentos, concretamente leche, dando como resultado eccema o trastornos gastrointestinales; sin embargo, lo más a menudo superan estos síntomas espontáneamente. Estos lactantes tienen riesgo de desarrollar alergia por
30 inhalación más adelante en sus vidas.

Las fuentes de alérgeno más importantes se encuentran entre las partículas más predominantes de un cierto tamaño en el aire que respiramos. Estas fuentes son notablemente universales e incluyen pólenes de hierba y partículas fecales de ácaros domésticos, que conjuntamente son responsables de aproximadamente un 50% de todas las
35 alergias. Son también de importancia mundial la caspa animal, concretamente caspa de gato y perro, otros pólenes tales como pólenes de artemisa y microhongos tales como *Alternaria*. A nivel regional, pueden dominar aún otros pólenes tales como polen de abedul en Europa septentrional y central, ambrosía en los Estados Unidos orientales y centrales y polen de cedro japonés en Japón. Los insectos, concretamente venenos de abeja y avispa, y los alimentos dan cuenta cada uno de aproximadamente un 2% de todas las alergias.

La alergia, concretamente la hipersensibilidad de tipo I, está causada por una reacción inmunitaria inapropiada ante
40 sustancias no patogénicas extrañas. Las manifestaciones clínicas importantes de la alergia incluyen asma, rinitis polínica, eccema y trastornos gastrointestinales. La reacción alérgica es rápida y llega al máximo al cabo de 20 minutos tras el contacto con el alérgeno atacante. Además, la reacción alérgica es específica en el sentido de que un individuo particular se sensibiliza ante un alérgeno o alérgenos particulares, mientras que el individuo no muestra necesariamente una reacción alérgica entre otras sustancias conocidas por causar enfermedad alérgica. El fenotipo
45 alérgico se caracteriza por una inflamación pronunciada de la mucosa del órgano diana y por la presencia de anticuerpo específico de alérgeno de clase IgE en la circulación y en la superficie de mastocitos y basófilos.

El ataque alérgico se inicia mediante la reacción del alérgeno extraño con anticuerpos de IgE específicos de alérgeno, cuando los anticuerpos se unen a receptores específicos de IgE de alta afinidad sobre la superficie de mastocitos y basófilos. Los mastocitos y basófilos contienen mediadores preformados, concretamente, histamina, triptasa y otras sustancias que se liberan tras la reticulación de dos o más anticuerpos de IgE unidos a receptor. Los anticuerpos de IgE se reticulan mediante la unión simultánea de una molécula de alérgeno. Por lo tanto, se deduce que una sustancia extraña que tenga solo un epítipo de unión a anticuerpo no inicia una reacción alérgica. La reticulación de IgE unida a receptor sobre la superficie de mastocitos conduce también a la liberación de moléculas de señalización responsables de la atracción de eosinófilos, linfocitos T específicos de alérgeno y otros tipos de
50 células al sitio de la respuesta alérgica. Estas células, en interacción con alérgeno, IgE y células efectoras, conducen a un brote renovado de síntomas que aparecen 12-24 horas después del encuentro con alérgeno (reacción de fase tardía).

5 La gestión de la enfermedad alérgica comprende diagnóstico y tratamiento, incluyendo tratamientos profilácticos. El diagnóstico de alergia tiene que ver con la demostración de IgE específica de alérgeno y la identificación de la fuente de alérgeno. En muchos casos, una anamnesis cuidadosa puede ser suficiente para el diagnóstico de alergia y para la identificación del material fuente de alérgeno atacante. Sin embargo, lo más a menudo, el diagnóstico está apoyado por medidas objetivas, tales como el ensayo de punción cutánea, el ensayo de sangre o el ensayo de provocación.

10 Las opciones terapéuticas entran dentro de tres grandes categorías. La primera oportunidad es la evitación del alérgeno o reducción de la exposición. Aunque la evitación del alérgeno es obvia, por ejemplo en el caso de alérgenos alimentarios, puede ser difícil o cara, como para alérgenos de ácaros domésticos, o puede ser imposible, como para alérgenos del polen. La segunda y más ampliamente usada opción terapéutica es la prescripción de fármacos sintomáticos clásicos como antihistamínicos y esteroides. Los fármacos sintomáticos son seguros y eficaces, sin embargo, no alteran la causa natural de la enfermedad, ni controlan la diseminación de la enfermedad. La tercera alternativa terapéutica es la vacunación de la alergia específica que, en la mayoría de casos, reduce o alivia los síntomas alérgicos causados por el alérgeno en cuestión.

15 La vacunación de la alergia específica convencional es un tratamiento causal para la enfermedad alérgica. Interfiere con los mecanismos inmunológicos básicos, dando como resultado una mejora persistente del estado inmunitario de los pacientes. Por tanto, el efecto protector de una vacunación de la alergia específica se extiende más allá del periodo de tratamiento, en contraposición con el tratamiento con fármacos sintomáticos. Algunos pacientes que reciben el tratamiento se curan y, además, la mayoría de pacientes experimentan un alivio de la gravedad de la enfermedad y de los síntomas experimentados, o al menos una detención del agravamiento de la enfermedad. Por tanto, la vacunación de la alergia específica tiene efectos preventivos que reducen el riesgo de que la rinitis polínica se desarrolle hasta asma, y reduce el riesgo de desarrollar nuevas sensibilidades.

25 El mecanismo inmunológico subyacente de la vacunación de la alergia exitosa no es conocido con detalle. Una respuesta inmunitaria específica, tal como la producción de anticuerpos contra un patógeno particular, es conocida como una respuesta inmunitaria adaptativa. Esta respuesta puede distinguirse de la respuesta inmunitaria innata, que es una reacción inespecífica contra patógenos. Una vacuna de la alergia está destinada a dirigirse a la respuesta inmunitaria adaptativa, que incluye células y moléculas con especificidad antigénica, tales como linfocitos T y linfocitos B productores de anticuerpos. Los linfocitos B no pueden madurar a células productoras de anticuerpo sin la ayuda de los linfocitos T de la correspondiente especificidad. Los linfocitos T que participan en la estimulación de las respuestas inmunitarias alérgicas son principalmente de tipo Th2. Se ha propuesto que el establecimiento de un nuevo equilibrio entre células Th1 y Th2 es beneficioso y clave para el mecanismo inmunológico de vacunación de la alergia específica. Es controvertido si esto está causado por una reducción de las células Th2, un desplazamiento de células Th2 a Th1 o una regulación por aumento de células Th1. Recientemente, se ha propuesto que los linfocitos T reguladores son importantes para el mecanismo de vacunación de la alergia. Según este modelo regulador, los linfocitos T, concretamente células Th3 o Tr1, regulan por disminución tanto las células Th1 como Th2 de la correspondiente especificidad antigénica. A pesar de estas ambigüedades, se cree generalmente que una vacuna activa debe tener la capacidad de estimular los linfocitos T específicos de alérgeno, preferiblemente células Th1

40 La vacunación de la alergia específica no es de uso extendido, a pesar de sus virtudes, principalmente por dos razones. Una razón es la inconveniencia asociada al programa de vacunación tradicional, que comprende vacunaciones repetidas, concretamente inyecciones durante varios meses. La otra razón es más importante, el riesgo de reacciones secundarias alérgicas. Las vacunaciones ordinarias frente a agentes infecciosos se efectúan eficazmente usando una o unas pocas inmunizaciones de alta dosis. Sin embargo, esta estrategia no puede usarse para vacunación de la alergia, puesto que la respuesta inmunitaria patológica ya está en marcha.

45 Por lo tanto, la vacunación de la alergia específica convencional se lleva a cabo usando múltiples inmunizaciones subcutáneas aplicadas durante un periodo de tiempo prolongado. El desarrollo está dividido en dos fases, la fase de dosificación creciente y la fase de mantenimiento. En la fase de dosificación creciente, se aplican dosis crecientes, típicamente durante un periodo de 16 semanas, partiendo de dosis minúsculas. Cuando se alcanza la dosis de mantenimiento recomendada, se aplica esta dosis durante la fase de mantenimiento, típicamente con inyecciones cada 6 semanas. Después de cada inyección, el paciente debe permanecer bajo atención médica durante 30 minutos debido al riesgo de reacciones secundarias anafilácticas que en principio, aunque extremadamente raras, podrían ser potencialmente mortales. Además, la clínica deberá estar equipada para proporcionar un tratamiento de emergencia.

55 Para los alérgenos estacionales, tales como alérgenos de polen de árbol, polen de hierba, polen de maleza y hongos, la dosificación creciente se inicia y completa habitualmente con mucha antelación de la temporada para evitar iniciar el tratamiento de pacientes con síntomas en curso y por tanto para minimizar el riesgo de efectos secundarios.

60 Se han efectuado intentos de mejorar las vacunas para una vacunación de la alergia específica durante más de 30 años e incluyen enfoques dispares. Varios enfoques se han dirigido al alérgeno mismo mediante la modificación de la reactividad de IgE. Otros se han dirigido a la vía de administración y al régimen de protocolo usado.

Seidenberg *et al.* (Clinical and Experimental Allergy, 36, 1201-1212, British Society for Allergy and Clinical Immunology, Annual Conference – julio de 2006, resumen S17) describen un estudio de tratamiento inmunoterapéutico de niños con una vacuna de la alergia líquida administrada por vía sublingual, en el que el tratamiento se inicia poco antes del inicio de la temporada durante la temporada.

5 Frew *et al.* 2006 se refieren a una inmunoterapia específica de alérgeno, en la que se inyectan por vía subcutánea extractos de polen de hierba en un régimen de dosificación creciente durante 8 semanas durante invierno y primavera (Frew *et al.* "Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis". Journal of Allergy Clin. Immunol., pág. 319 a 325, 2006).

10 Niggemann *et al.* 2006 se refieren a inmunoterapia en niños con polen de hierba y abedul, en que la inmunoterapia específica se inició después de la temporada del polen o justo antes de la temporada del polen. Se efectuaron dosificaciones crecientes con extractos de efecto prolongado con inyecciones semanales durante 15-20 semanas o como inmunoterapia rápida con extractos acuosos (Niggemann *et al.* "Five year follow up on the PAT study. Specific immunotherapy and longterm prevention of asthma in children". Allergy, vol 61, páginas 855 a 859, 2006).

15 La solicitud de patente WO 2005/077410 (Greer LAB Inc.) se refiere a inmunoterapia específica de alérgeno que incluye una fase de dosificación creciente y una fase de mantenimiento, en la que se administran diferentes cantidades de un alérgeno durante la fase de dosificación creciente.

La solicitud de patente WO 2005/083385 (ALK Abello A/S) se refiere a una vacuna de la alergia para inmunoterapia de alérgeno específica que puede inyectarse parcialmente durante la temporada del polen, pero en la que no se incorporó a la terapia una fase de dosificación creciente.

20 El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para prevenir o tratar la alergia en un sujeto usando una formulación de vacuna coadyuvada para administración parenteral.

Sumario de la invención

25 Este objeto se consigue mediante la presente invención, que se refiere a una formulación de vacuna que comprende una composición de alérgeno estacional para uso en la prevención o el tratamiento de alergia a la composición a alérgeno estacional en un sujeto mediante administración subcutánea, en la que la formulación de vacuna se administra en un régimen de dosificación que comprende una fase de dosificación creciente, en la que la fase de dosificación creciente se inicia después del inicio de la temporada del alérgeno.

30 La presente invención está basada en resultados clínicos que han mostrado sorprendentemente que la vacunación de la alergia para el tratamiento de alergia a alérgenos estacionales mediante administración parenteral puede iniciarse en la temporada del alérgeno manteniendo un nivel aceptable de efectos secundarios. Este hallazgo es muy sorprendente en el sentido de que, hasta ahora, se había creído que para los alérgenos estacionales era necesario llevar a cabo la fase de dosificación creciente antes de la temporada para evitar efectos secundarios graves.

35 Se ha encontrado que una alta proporción de pacientes necesitados de vacunación de la alergia no acude a su médico hasta que siente los síntomas de la alergia, concretamente, en la temporada de alérgenos estacionales. Hasta ahora, no ha sido posible iniciar la vacunación de la alergia parenteral en la temporada, y por lo tanto el tratamiento de pacientes con síntomas en curso en la temporada tiene que posponerse a un tiempo después de la temporada, con el resultado de que los pacientes tienen que padecer los síntomas durante un periodo más largo y el riesgo de que la alergia empeore. Además, muchos pacientes no están motivados para iniciar el tratamiento fuera de la temporada, cuando no experimentan molestias por la alergia, y por tanto no iniciarán el tratamiento en su debido tiempo antes de la siguiente temporada del alérgeno.

40 La posibilidad de iniciar la vacunación de la alergia parenteral en la temporada del alérgeno hace mucho más sencillo el régimen de dosificación tanto para pacientes como para médicos y alergólogos que tratan los pacientes, y facilitará que mucha más gente reciba la vacunación de la alergia.

Descripción detallada de la invención

Composición de alérgeno

45 La composición de alérgeno incorporada a la formulación puede estar en forma de un extracto de alérgeno, una fracción purificada de un extracto de alérgeno, un alérgeno modificado, un alérgeno recombinante o un alérgeno mutante de uno recombinante. Un extracto alergénico puede contener naturalmente una o más isoformas del mismo alérgeno, mientras que un alérgeno recombinante representa típicamente solo una isoforma de un alérgeno. El alérgeno mutante puede ser un mutante de baja unión a IgE, por ejemplo, un alérgeno de baja unión a IgE según los documentos WO 99/47680, WO 02/40676 o WO 03/096869 A2. En una realización preferida, el alérgeno está en forma de un extracto. En otra realización preferida, el alérgeno es un alérgeno recombinante. En una realización preferida adicional, el alérgeno es un mutante de baja unión a IgE de origen natural o un mutante de baja unión a IgE recombinante. Además, el alérgeno puede ser una mezcla de una serie de alérgenos, por ejemplo, de 2 a 10

alérgenos, en particular de 3 a 9 alérgenos, más particularmente de 4 a 8, y lo más particularmente de 5 a 7 alérgenos.

5 El alérgeno de la composición alergénica puede ser cualquier alérgeno ambiental estacional inhalado originado en una fuente de emisión alergénica biológica. Los ejemplos de dichos alérgenos incluyen alérgenos de polen (alérgenos de polen de árbol, planta medicinal, maleza y hierba) y alérgenos de hongos y moho.

10 Son alérgenos de polen importantes de árboles, hierbas y plantas medicinales aquellos originarios de los órdenes taxonómicos *Fagales*, *Oleales*, *Pinales* y *Platanaceae*, incluyendo entre otros abedul (*Betula*), aliso (*Alnus*), avellano (*Corylus*), hojarazo (*Carpinus*) y olivo (*Olea*), cedro (*Cryptomeria* y *Juniperus*), plátano (*Platanus*), el orden *Poales* incluyendo, entre otros, hierbas de los géneros *Lolium*, *Phleum*, *Poa*, *Cynodon*, *Dactylis*, *Holcus*, *Phalaris*, *Secale* y *Sorghum*, los órdenes *Asterales* y *Urticales* incluyendo, entre otros, plantas medicinales de los géneros *Ambrosia*, *Artemisia* y *Parietaria*.

Son alérgenos de inhalación importantes de hongos y mohos, entre otros, aquellos originarios de los géneros *Alternaria* y *Cladosporium*.

15 En una realización particular de la invención, el alérgeno es Bet v 1, Aln g 1, Cor a 1 y Car b 1, Que a 1, Cry j 1, Cry j 2, Cup a 1, Cup s 1, Jun a 1, Jun a 2, Jun a 3, Olee1, Ligv1, Plal1, Plaa2, Amba 1, Amba2, Ambt t 5, Art v 1, Art v 2 Par j 1, Par j 2, Par j 3, Sal k 1, Ave e 1, Cyn d 1, Cyn d 7, Dac g 1, Fes p 1, Hol l 1, Lol p 1 and 5, Pha a 1, Pas n 1, Phl p 1, Phl p 5, Phl p 6, Poa p 1, Poa p 5, Sec c 1, Sec c 5, Sor h 1, Alt a 1, Cla h 1, Asp f 1, Mal d 1, Gly m 1, Gly m 2, Gly m 3, Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 4, Ara h 5 o híbridos transpuestos de Molecular Breeding de cualquiera de estos.

20 En una realización preferida de la invención, el alérgeno se selecciona del grupo constituido por un alérgeno de polen de árbol, un alérgeno de polen de hierba, un alérgeno de maleza, un alérgeno de planta medicinal, un alérgeno de moho y un alérgeno de hongos.

25 En aún otra realización de la invención, la composición comprende al menos dos tipos diferentes de alérgenos originarios de la misma fuente alérgica u originarios de diferentes fuentes alergénicas, tales como alérgenos de hierba de tipo 1 y alérgenos de hierba de tipo 5 de diferentes especies de hierba, alérgenos de maleza de ambrosía corta y gigante, alérgenos de hongos de *Alternaria* y *Cladosporium* y alérgenos de árbol de abedul, avellano, hojarazo, roble y aliso.

Cuando la composición de alérgeno comprende más de un alérgeno, los alérgenos pueden estar presentes en cantidades equimolares o la relación de los alérgenos presentes puede variar preferiblemente hasta 1:20.

30 La potencia de la fase de mantenimiento preferida de una formulación monodósica es de 100 a 1.000.000 U-CE, más preferiblemente de 500 a 500.000 U-CE, más preferiblemente de 1.000 a 300.000 U-CE, más preferiblemente de 10.000 a 200.000 U-CE, más preferiblemente de 50.000 a 150.000 U-CE y lo más preferiblemente de 75.000 a 125.000 U-CE.

35 La cantidad de alérgeno que corresponde a un nivel dado de potencia varía en gran medida dependiendo de la especie de alérgeno. En una realización adicional de la invención, la concentración del alérgeno principal en una monodosis es de 0,05 a 50 µg, más preferiblemente de 0,05 µg a 30 µg, más preferiblemente de 0,06 µg a 25 µg, más preferiblemente de 0,07 µg a 20 µg, más preferiblemente de 0,08 µg a 15 µg, más preferiblemente de 0,09 µg a 10 µg y lo más preferiblemente de 0,1 µg a 7 µg.

Administración subcutánea

40 El periodo de administración durante la fase de dosificación creciente y la fase de mantenimiento puede ser un periodo continuo. Como alternativa, el periodo de administración es un periodo discontinuo interrumpido por uno o más periodos de no administración. Preferiblemente, el periodo (total) de no administración es más corto que el periodo (total) de administración.

Fase de dosificación creciente y fase de mantenimiento

45 El régimen de dosificación usado en la presente invención puede ser cualquier régimen de dosificación convencional respecto a la dosificación y número, periodo y frecuencia de administración.

En un aspecto de la invención, el régimen de dosificación comprende una fase de mantenimiento después de la fase de dosificación creciente.

50 En una realización particular de la invención, la duración de la fase de dosificación creciente es de 1 semana a 30 semanas, preferiblemente de 6 semanas a 25 semanas, más preferiblemente de 10 semanas a 20 semanas, y lo más preferiblemente de 13 semanas a 17 semanas.

En otra realización particular de la invención, el número de administraciones en la fase de dosificación creciente es de 1 a 30, preferiblemente de 5 a 25, más preferiblemente de 10 a 20, y lo más preferiblemente de 13 a 18.

En otra realización particular de la invención, las administraciones en la fase de dosificación creciente se llevan a cabo con intervalos de 1 a 14 días, preferiblemente de 1 a 11 días, más preferiblemente de 1 a 9 días, más preferiblemente de 1 a 8 días y lo más preferiblemente de 2 a 8 días.

5 Preferiblemente, la fase de dosificación creciente incluye una serie de niveles de dosis de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 7, más preferiblemente de 3 a 6 y lo más preferiblemente de 4 a 5.

En otra realización particular de la invención, la duración de la fase de mantenimiento es de 12 meses a 48 meses, preferiblemente de 24 meses a 42 meses, más preferiblemente de 30 meses a 40 meses y lo más preferiblemente de 34 meses a 38 meses.

10 En otra realización particular de la invención, el número de administraciones en la fase de mantenimiento es de 9 a 34, preferiblemente de 18 a 32, más preferiblemente de 22 a 30, lo más preferiblemente de 24 a 28.

En otra realización particular de la invención, las administraciones en la fase de mantenimiento se llevan a cabo con intervalos de 1 a 14 semanas, preferiblemente de 3 a 10 semanas, más preferiblemente de 4 a 8 semanas, lo más preferiblemente de 5 a 7 semanas.

15 En una realización particular de la invención, la fase de dosificación creciente se inicia en la temporada del alérgeno. La fase de dosificación creciente puede iniciarse después del inicio de la temporada. En particular, la fase de dosificación creciente se inicia más de 1 semana, más particularmente más de 2 semanas, más particularmente más de 3 semanas, más particularmente más de 4 semanas, más particularmente más de 5 semanas, más particularmente más de 6 semanas, más particularmente más de 10 semanas después del inicio de la temporada del alérgeno.

20 En una realización adicional más de la invención, la fase de dosificación creciente se lleva a cabo como la denominada dosificación creciente rápida, también conocida como dosificación creciente ultrarrápida. En dicho tratamiento rápido, se administran preferiblemente dosis incrementales con intervalos de 5 a 180 minutos, preferiblemente de 10 a 120 minutos, más preferiblemente de 15 a 60 minutos y lo más preferiblemente de 20 a 40 minutos. Preferiblemente, la dosificación creciente rápida incluye una serie de niveles de dosis de 1 a 8, 25 preferiblemente de 2 a 7, más preferiblemente de 3 a 6, y lo más preferiblemente de 4 a 5.

En un segundo aspecto de la invención, el régimen de dosificación no comprende una fase de mantenimiento después de la fase de dosificación creciente. En este aspecto, el régimen de dosificación comprende preferiblemente de 1 a 10 fases de dosificación creciente, más preferiblemente 2-8 fases de dosificación creciente y lo más preferiblemente de 3 a 6 fases de dosificación creciente.

30 En una realización particular del segundo aspecto de la invención, la duración de cada fase de dosificación creciente es de 1 semana a 15 semanas, preferiblemente de 3 semanas a 12 semanas, más preferiblemente de 4 semanas a 10 semanas, y lo más preferiblemente, de 5 semanas a 9 semanas. En otra realización particular de la invención, el número de administraciones en cada fase de dosificación creciente es de 1 a 15, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 4 a 10, y lo más preferiblemente, de 5 a 9. En otra realización particular de la invención, las 35 administraciones en la fase de dosificación creciente se llevan a cabo con intervalos de 1 a 14 días, preferiblemente de 2 a 12 días, más preferiblemente de 3 a 11 días, más preferiblemente de 4 a 10 días, y lo más preferiblemente, de 5 a 9 días. Preferiblemente, la dosificación creciente incluye una serie de niveles de dosis de 1 a 14, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 4 a 10 y, lo más preferiblemente, de 5 a 9.

Formulación de vacuna

40 La formulación de vacuna según la presente invención puede ser cualquier formulación adecuada para administración parenteral, incluyendo una mezcla, una solución, una suspensión, una dispersión, una emulsión, un gel, una pasta, un jarabe, una crema, un ungüento, implantes, depósitos y un polvo, gránulo o liofilizado soluble, preferiblemente una solución o un liofilizado soluble.

45 En una realización particular de la formulación de vacuna de la invención, la formulación de vacuna se ha preparado liofilizando una solución de la composición de alérgeno, en la que la formulación de vacuna está adaptada para disolverse antes de la administración.

50 La formulación de vacuna de la invención puede comprender adicionalmente un coadyuvante y otros excipientes adecuados para dicho tipo de formulación. Dichos excipientes son bien conocidos por el especialista en la materia e incluyen, entre otros, disolventes, emulsionantes, agentes humectantes, plastificantes, sustancias colorantes, cargas, conservantes, agentes de ajuste de la viscosidad, agentes tamponadores, agentes de ajuste del pH, agentes de ajuste de la isotonicidad, sustancias mucoadhesivas y similares.

Los ejemplos de estrategias de formulación son bien conocidos por el especialista en la materia.

El coadyuvante puede ser cualquier coadyuvante convencional, incluyendo sales metálicas que contienen oxígeno, por ejemplo, hidróxido de aluminio, enterotoxina termolábil (LT), toxina del cólera (CT), subunidad B de la toxina del

cólera (CTB), liposomas polimerizados, toxinas mutantes, por ejemplo, LTK63 y LTR72, microcápsulas, interleucinas (e.g. IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-12, INF γ), GM-CSF, derivados de MDF, oligonucleótidos CpG, LPS, MPL, fosfofazenos, Adju-Phos®, glucano, formulación de antígeno, liposomas, DDE, DHEA, DMPC, DMPG, complejo de DOC/alúmina, coadyuvante incompleto de Freund, ISCOM®, coadyuvante oral LT, dipéptido de muramilo, monofosforil-lípido A, tripéptido de muramilo y fosfatidiletanolamina.

Las soluciones acuosas de sales metálicas que contienen oxígeno tienen típicamente la forma de geles. La concentración del hidróxido de aluminio en la formulación es preferiblemente de 0,035-1000 mg/ml, más preferiblemente de 0,10-100 mg/ml, más preferiblemente de 0,25-10 mg/ml y, lo más preferiblemente, de 0,5-5 mg/ml. Sin embargo, la formulación de la invención puede tener también la forma de un gel o formulación de tipo gel altamente concentrado.

La formulación de la presente invención puede prepararse disolviendo los coadyuvantes y los demás excipientes, si los hubiera, en un disolvente, preferiblemente agua, añadiendo el alérgeno y dejando reaccionar el alérgeno y coadyuvantes y demás excipientes durante un periodo de tiempo. El periodo de reacción puede ser de 0,1 a 48 horas, preferiblemente de 12 a 24 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 4 a 45°C, más preferiblemente de 4 a 20°C.

Sales metálicas que contienen oxígeno

En una realización preferida de la invención, la formulación de vacuna de la invención comprende un coadyuvante de sal metálica que contiene oxígeno. Preferiblemente, el catión metálico de la sal metálica que contiene oxígeno se selecciona del grupo constituido por Al, K, Ca, Mg, Zn, Ba, Na, Li, B, Be, Fe, Si, Co, Cu, Ni, Ag, Au y Cr.

El anión del compuesto que contiene oxígeno puede ser cualquier anión que contenga oxígeno, incluyendo un anión orgánico o inorgánico, o una combinación de aniones orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de sales metálicas que contienen oxígeno adecuadas son, por ejemplo, aquellas en que el anión se selecciona del grupo constituido por sulfatos, hidróxidos, fosfatos, nitratos, yodatos, bromatos, carbonatos, hidratos, acetatos, citratos, oxalatos y tartratos, así como formas mixtas de las mismas. Las sales metálicas que contienen oxígeno comprenden adicionalmente complejos de coordinación. Se da una definición de complejos de coordinación, por ejemplo, en "The Handbook of Chemistry and Physics" 56 Ed., sección B, capítulo 7 (197576).

Dentro del presente contexto, la expresión "formas mixtas" se pretende que incluya combinaciones de los diversos aniones, así como combinaciones con, por ejemplo, cloruros y sulfuros.

Son ejemplos de sales metálicas que contienen oxígeno según la invención hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, sulfato de aluminio, acetato de aluminio, sulfato de potasio y aluminio, fosfato de calcio, tartrato de calcio, Maalox (mezcla de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio), hidróxido de berilio, hidróxido de cinc, carbonato de cinc, sulfato de cinc y sulfato de bario.

Los más preferidos son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, acetato de aluminio, fosfato de calcio, tartrato de calcio y sulfato de cinc.

El pI de la sal metálica que contiene oxígeno está típicamente en el intervalo de 2-11. El pH de proteínas alergénicas está típicamente en el intervalo de 4-9. Preferiblemente, el alérgeno y la sal metálica que contiene oxígeno se seleccionan de modo que el pI del alérgeno sea menor que el pI de la sal metálica que contiene oxígeno.

Cuando se usa, por ejemplo, hidróxido de aluminio como sal metálica que contiene oxígeno, la concentración de hidróxido de aluminio en la formulación es preferiblemente 0,035-1000 mg/ml, más preferiblemente de 0,10-100 mg/ml, más preferiblemente de 0,25-10 mg/ml y lo más preferiblemente de 0,5-5 mg/ml. Para las demás sales metálicas que contienen oxígeno, la concentración de la sal metálica es preferiblemente de 0,035-1000 mg/ml, más preferiblemente de 0,35-100 mg/ml, más preferiblemente de 0,7-50 mg/ml y lo más preferiblemente de 1,0-20 mg/ml. La concentración de alérgeno en la formulación es preferiblemente de 0,01-100 mg/ml, más preferiblemente de 0,1-10 mg/ml. La relación de sal metálica que contiene oxígeno a alérgeno es preferiblemente de 0,1 a 100, más preferiblemente de 1 a 20. El grado de alérgeno adsorbido en la sal metálica que contiene oxígeno es típicamente de 5 a 99%, más preferiblemente de 10 a 99%, de la cantidad añadida. La adsorción de alérgeno en la sal metálica que contiene oxígeno depende del sistema de tamponación y de las condiciones de reacción, incluyendo temperatura y tiempo de reacción, en que tiene lugar la adsorción.

Las sales metálicas que contienen oxígeno pueden caracterizarse por una variedad de parámetros fisicoquímicos como propiedades de adsorción, solubilidad y disolución, carga iónica medida como el punto isoeléctrico pI (pH cuando la carga neta de la sustancia sea cero para un compuesto disociable), constantes de disociación, coordinación de complejo, configuraciones electrónicas, valencia, orbitales de unión y orbitales antiunión, propiedades de efecto prolongado, propiedades de adhesión, características de superficie, características de partícula y capacidad coadyuvante.

Se cree que la sustancia biológicamente activa se adsorbe en (o acopla con) la sal metálica que contiene oxígeno y esta adsorción contribuye a la eficacia de la vacuna. Varios factores pueden ser importantes o influir en la adsorción

entre la sustancia activa y la sal metálica que contiene oxígeno (véanse, por ejemplo, P. M. Callahan *et al.*, Pharmaceutical Research Vol. 8, nº 7.851-858 (1991) y "Vaccine Design. The Subunit and Adjuvant Approach"). Estos factores incluyen el pH, el periodo de tiempo durante el que se lleva a cabo la reacción de adsorción, las condiciones de mezclado, las concentraciones de los diversos componentes en las vacunas, los envases, la temperatura, el almacenamiento, el tampón y los excipientes. Se ha encontrado adicionalmente que la adsorción de la sustancia activa puede influirse por la carga neta/global de la sal metálica y la carga de la sustancia activa, siendo ambas dependientes del pH. Un rasgo adicional que se cree de importancia es la solubilidad de las sales metálicas que contienen oxígeno. Otro rasgo de las sales que contienen oxígeno es la protección de la sustancia activa manteniendo el pH ideal para la sustancia activa en el microentorno, y evitando así la degradación ácida, o protegiendo la sustancia activa ante la degradación enzimática, permitiendo así suministrar la sustancia.

Además, algunas de las sales metálicas que contienen oxígeno tienen capacidad tamponadora. Esto puede dar como resultado un microentorno *in vivo* en la formulación de vacuna que protege a la sustancia activa del entorno degradable.

Es un rasgo adicional de la sal o sales metálicas que contienen oxígeno su capacidad de adherirse a la membrana mucosa. Esto se cree que aumenta la absorción del alérgeno a través de la membrana mucosa.

Para varias de las sales metálicas que contienen oxígeno (por ejemplo, $Al(OH)_3$, $AlPO_4$, Ca_3PO_4), el intervalo de tamaño de partícula está entre 0,5 y 15 μm .

Definiciones

En relación con la presente invención, se usan las siguientes definiciones:

El término "alérgeno estacional" significa cualquier alérgeno ambiental inhalado originado en una fuente de emisión de alérgeno biológica que, al menos en un periodo de cada año, tiene un nivel en el entorno suficiente para desencadenar síntomas de alergia en al menos algunos pacientes y que, al menos en un periodo de cada año, tiene un nivel en el entorno insuficiente para desencadenar síntomas de alergia en al menos algunos pacientes.

El término "composición alérgica" significa cualquier composición que contenga uno o más alérgenos, incluyendo composiciones biológicas y derivadas biológicas y composiciones que contienen alérgenos sintéticos.

La expresión "fase de dosificación creciente" significa un periodo de tratamiento durante el que se aumentan gradualmente las dosis de composición de alérgeno administradas hasta alcanzar un nivel de dosis completa, que se usa en la siguiente fase de mantenimiento, y la fase de dosificación creciente termina cuando se alcanza dicho nivel de dosis completa, concretamente, inmediatamente después de la administración de la primera dosis completa.

El término "fase de mantenimiento" significa un periodo de tratamiento a continuación de la fase de dosificación creciente y durante la cual se administra una dosis de alérgeno completa, empezando la fase de mantenimiento inmediatamente después de la administración de la primera dosis completa.

El término "temporada del alérgeno" significa un periodo de tiempo, cuyo inicio es el primero de tres días consecutivos, en el que el nivel de partículas que contienen alérgeno portadas por el aire está por encima de un valor umbral, que es un 5% del valor máximo medio de los 10 años anteriores, en una o más localizaciones de medidas en la región o país, y cuyo final es el último de tres días consecutivos, en el que el nivel de partículas que contienen alérgeno portadas por el aire está por debajo de un valor umbral, que es un 5% del valor máximo medio de los 10 años anteriores, en una o más localizaciones de medida en la región o país. La expresión "partículas que contienen alérgeno portadas por el aire" significa cualquier partícula que contiene alérgeno portada por el aire originaria de una fuente de emisión de alérgeno biológico, incluyendo polen, por ejemplo, de hierbas, malezas, plantas y árboles, esporas de hongos y cualquier otro desecho biológico de la fuente de emisión de alérgeno biológico, que se usa por las autoridades competentes cuando se mide el nivel de alérgeno en el entorno. La expresión "región o país" significa la región o país que se usa por las autoridades competentes cuando se controla el nivel de alérgeno en el entorno. El término "valor máximo" significa la media de los tres días con los mayores valores de una temporada.

El término "U-CE" significa unidad de calidad estandarizada: la U-CE se determina según el procedimiento de estandarización de "biopotencia de CE" de ALK-Abelló A/S, en que 100.000 unidades de CE son iguales a la dosis de mantenimiento subcutánea estándar. Normalmente 1 mg de extracto contiene entre 100.000 y 1.000.000 unidades de CE, dependiendo de la fuente de alérgeno de la que se originen y del proceso de fabricación usado. La cantidad de alérgeno precisa puede determinarse mediante inmunoensayo, concretamente, el contenido de alérgeno principal y la actividad alérgica total.

El término "tratar" significa curar, aliviar síntomas o inhibir las causas de síntomas parcial o totalmente.

El término "prevenir" significa cualquier tipo de tratamiento profiláctico.

El término “alergia” significa cualquier tipo de reacción de hipersensibilidad a un alérgeno ambiental mediada por mecanismos inmunológicos, incluyendo reacciones de hipersensibilidad de tipo I-IV, incluyendo rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica.

El término “alérgeno” significa cualquier compuesto capaz de desencadenar alergia.

5 En el campo de los extractos de alergia, no hay un procedimiento de estandarización internacionalmente aceptado. Existen una serie de diferentes unidades de potencia de extracto, concretamente de biopotencia. Los procedimientos empleados y las unidades usadas normalmente miden el contenido de alérgeno y la actividad biológica. Son ejemplos de las mismas las unidades U-CE (unidades de calidad estandarizada), UAB (unidades de alérgeno biológico), UB (unidades biológicas), UM (unidades de masa), UI (unidades internacionales) e IR (índice de reactividad). Por tanto, si se usan extractos de orígenes distintos a los dados a conocer en la presente memoria, tienen que estandarizarse frente a un extracto dado a conocer en la presente memoria para determinar su potencia en unidades de CE o cualquiera de las unidades anteriormente mencionadas. La materia en cuestión se trata en "Allergenic extracts", H. Ipsen *et al.*, capítulo 20 en “Allergy, principle and practise” (Ed. S. Manning) 1993, Mosby-Year Book, St. Louis and Lowenstein H. (1980) Arb Paul Ehrlich Inst 75:122.

15 La biopotencia, concretamente la actividad alérgica *in vivo*, de un extracto dado depende de una serie de factores, siendo el más importante el contenido de alérgenos principales en el extracto, que varía con la composición del material fuente biológico.

La cantidad de extracto de alérgeno en gramos a usar para obtener la biopotencia deseada varía con el tipo de extracto en cuestión, y para un tipo dado de extracto, la cantidad de extracto de alérgeno varía de un lote a otro con la biopotencia real del extracto.

20 Para un lote dado de extracto, la cantidad de extracto de alérgeno en gramos a usar para obtener la biopotencia deseada puede determinarse usando el siguiente procedimiento:

a) se determina la biopotencia de diversas cantidades de un extracto de referencia usando uno o más ensayos inmunológicos *in vivo* para establecer una relación entre biopotencia y cantidad de extracto de referencia. Son ejemplos de dichos ensayos inmunológicos *in vivo* el ensayo de punción cutánea (EPC), el ensayo de provocación conjuntival (EPC), la exposición bronquial a alérgeno (EPA) y diversos ensayos clínicos en que se controlan uno o más síntomas de alergia, véase, por ejemplo Haugaard *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., Vol. 91, nº 3, pág. 709-722, marzo de 1993.

b) Basándose en la relación establecida entre biopotencia y extracto de referencia, se selecciona la biopotencia de una o más dosis relevantes para uso en las formas de dosificación de la invención con la debida consideración al equilibrio de los factores i) el efecto de tratar o aliviar los síntomas de alergia, ii) los efectos secundarios registrados en los ensayos inmunológicos *in vivo* y iii) la variabilidad de i) y ii) de un individuo a otro. Se equilibran para obtener un efecto terapéutico adecuado máximo sin experimentar un nivel inaceptable de efectos secundarios. El modo de equilibrar los factores es bien conocido por los especialistas en la materia. La biopotencia de una o más dosis relevantes encontradas puede expresarse en cualquier unidad de biopotencia disponible tal como unidades de CE, UAB, unidades de IR, UI, véase anteriormente.

c) A partir del extracto de referencia, se preparan uno o más extractos estándares de referencia de biopotencia y, si se usan, se calculan los valores de unidad de biopotencia de los extractos estándares de referencia basándose en el valor de unidad de biopotencia asignado a una o más dosis relevantes, por ejemplo, dicho estándar para UAB puede obtenerse de la FDA como se ilustra a continuación.

d) Para los extractos estándares de referencia de cada tipo de extracto, se seleccionan una serie de parámetros para evaluar la biopotencia de los extractos. Son ejemplos de dichos parámetros de evaluación la actividad alérgica total, la cantidad de alérgenos principales definidos y la composición molecular global del extracto. La actividad alérgica total puede medirse usando un inmunoensayo competitivo *in vitro* tal como ELISA y el inmunoensayo de luminiscencia MagicLite® (LIA), usando una mezcla de anticuerpos estandarizada frente al extracto obtenido usando procedimientos estándares, por ejemplo, anticuerpos creados en ratón o conejo o un conjunto de sueros de pacientes alérgicos. El contenido de alérgenos principales puede cuantificarse, por ejemplo, mediante inmunoelectroforesis en cohete (RIE) y compararse con los estándares de referencia. La composición molecular global puede examinarse usando, por ejemplo, una inmunoelectroforesis cruzada (CIE) y electroforesis en gel de poliácridamida con dodecilsulfato de sodio (PAGE-SDS).

e) Para un lote dado de extracto biopotencia desconocida (extracto de ensayo), puede determinarse como sigue la cantidad de extracto a usar para obtener un nivel de biopotencia deseado (dosis eficaz para uso en la forma de dosificación sólida según la presente invención): para cada parámetro de evaluación seleccionado, se compara el extracto de ensayo con los extractos estándares de referencia usando los procedimientos de medida relevantes como se describe anteriormente, y basándose en los resultados de medida, se calcula la cantidad de extracto que tiene la biopotencia deseada.

Unidad U-CE: La unidad U-CE se determina según el procedimiento de estandarización de "biopotencia de CE" de ALK-Abelló A/S, en que 100.000 unidades de CE son iguales a la dosis de mantenimiento subcutánea estándar. Normalmente, 1 mg de extracto contiene entre 100.000 y 1.000.000 de unidades U-CE, dependiendo de la fuente de alérgeno de la que se originen y del proceso de fabricación usado. La cantidad precisa de alérgeno puede determinarse mediante un inmunoensayo, concretamente, el contenido de alérgeno principal y la actividad alérgica total. Las UAB (unidades de alérgeno biológico) son las unidades de potencia biológica determinadas según los requisitos de la FDA para el producto alérgico descrito en la "Determinación cuantitativa de la potencia relativa de extractos alérgicos" ("Procedimientos del laboratorio de ensayo de productos alérgicos", "Ensayo ELISA competitivo", página 15, nº 49N-0012, FDA, octubre de 1993). Una dosis de 100.000 unidades U-CE que contiene extracto de hierba es igual al contenido de 2600-4700 UAB según el procedimiento anterior. Igualmente, pueden valorarse otros extractos según el procedimiento anterior.

Ejemplos

Ejemplo 1: dosificación creciente intraestacional con vacunas de alergia subcutáneas

Introducción

En general, en los alérgenos estacionales tales como el polen, se recomienda un inicio preestacional de la inmunoterapia, lo que significa que la inmunoterapia tiene que empezar, por ejemplo, 11-16 semanas antes de la temporada del polen. Esto conduce al hecho de que el paciente tiene que empezar el tratamiento cuando está completamente libre de síntomas y no tiene la sensación de que el tratamiento sea necesario. Por lo tanto, muchos pacientes no empiezan la inmunoterapia debido a que habitualmente no acuden a su médico a menos que ya tengan síntomas. Un inicio intraestacional del tratamiento permitiría la entrada de más pacientes en el tratamiento causal, concretamente la inmunoterapia, de enfermedades alérgicas en contraposición con tratar la alergia solo con medicamentos de alivio sintomático.

En este ejemplo, se ha investigado la seguridad de un inicio intraestacional de inmunoterapia para vacunas de alergia subcutáneas.

Diseño del estudio

Este estudio está basado en datos que se refieren a la dosificación creciente intraestacional de pacientes con alergia al polen tratados en la temporada del polen de árbol 2005/06 y la temporada del polen de hierba 2006. Los datos incluyen los datos del paciente, el historial alérgico de los pacientes, los resultados clínicos con dosificación creciente usando vacunas para tratar la alergia al polen, los protocolos de inyección y las reacciones alérgicas registradas después de las inyecciones. Se usaron dos tipos de vacunas de la alergia, 1) una vacuna de efecto prolongado coadyuvada con hidróxido de aluminio para el tratamiento a largo plazo (ALK-depot_SQ) y 2) una vacuna de efecto prolongado coadyuvada con hidróxido de aluminio para el tratamiento a corto plazo (ALK7).

Se determinó el inicio de la temporada del polen según los datos de polen de 27 trampas de polen alemanas (Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst) que definen el inicio de la temporada como el primero de tres días consecutivos con un recuento de polen $\geq 10/m^3$. Los datos de reacciones locales grandes (RLG) y reacciones sistémicas (RS) se analizaron mediante procedimientos estadísticos descriptivos. Los datos de RLG y RS se compararon adicionalmente con pacientes tratados preestacionalmente de otro estudio en un análisis por apareamiento para el subgrupo de pacientes tratados con ALK-depot_SQ por alergia frente a diversas hierbas y centeno. Se usaron para comparación pacientes en los grupos de edad de ≤ 15 , 16-50 y >50 años, con rinitis o rinoconjuntivitis sin asma y pacientes con asma o sin rinitis o rinoconjuntivitis. Se aparearon los pacientes según el perfil de edad y enfermedad. Se analizaron estadísticamente los datos con la prueba de Wilcoxon y la prueba χ^2 .

Se obtuvieron y evaluaron datos de 134 pacientes tratados intraestacionalmente con productos de polen ALK-depot_SQ y 12 pacientes tratados intraestacionalmente con ALK7 (146 en total). Algunos pacientes se trataron con dos alérgenos diferentes, haciendo el número total de tratamientos de 152. 23 pacientes (17,2%) eran de 15 años o menores. Los pacientes tenían una edad media de $32,1 \pm 16,0$ (intervalo 6-76) años, un 55,4% eran mujeres; en un 99,3% de los pacientes se diagnosticó rinitis, en un 87,7% conjuntivitis, en un 10,3% asma y en un 6,8% dermatitis atópica; un 58,2% se trataron con alérgenos de hierba y centeno, un 42,5% con alérgenos de árbol y un 3,4% con alérgenos de artemisa; un 90,3% no habían recibido inmunoterapia específica previa. La mayoría de los pacientes no era gravemente alérgico.

El tratamiento se inició enseguida preestacionalmente para 93 tratamientos (un 61,2%) y se continuó el tratamiento durante la temporada (en adelante designado como inicio preestacional), se administró la primera inyección preestacional para 59 tratamientos (un 38,8%; en adelante designado como dosificación creciente intraestacional). El número de inyecciones intraestacionales estaba entre 1 y 18 (mediana 9), las dosis máximas medianas eran de 100.000 U-CE para vacunas de polen ALK-depot_SQ y de 1.000 SE para ALK7. En este ejemplo, los términos "preestacional" e "intraestacional" significa antes y durante, respectivamente, la temporada del alérgeno específico al que los pacientes eran alérgicos y con el que se trataron los pacientes.

Para el tratamiento con inicio preestacional, se administraron las inyecciones semanalmente tanto preestacional como intraestacionalmente. El número de inyecciones preestacionales estaba entre 1 y 14 (mediana 5) y el número de inyecciones intraestacionales estaba entre 1 y 17 (mediana 7).

Resultados

5 *Reacciones locales grandes (RLG)*

Se registraron las RLG solo en el grupo de pacientes tratados con vacunas de polen ALK-depot_SQ (8 de 89 tratamientos (un 9,0%) en inyecciones preestacionales y 17 de 140 tratamientos (12,1%) durante la dosificación creciente intraestacional).

Tabla 1: Incidencia de reacciones locales grandes

Periodo de inyección	Nº de RLG por inyección	% de inyecciones
Inicio preestacional	14/521	2,7
Intraestacional (dosificación creciente)	39/1248	3,1
Intraestacional (mantenimiento)	-/316	0,0
Total	53/2085	2,5

10

Reacciones sistémicas (RS)

Se han registrado las RS en dos pacientes en total; en la dosificación creciente intraestacional, solo un paciente tenía reacciones sistémicas (6 veces náusea durante la dosificación creciente intraestacional).

Tabla 2: Incidencia de reacciones sistémicas. Las 6 RS en la dosificación creciente intraestacional se documentaron en un paciente (6 veces náusea)

15

Periodo de inyección	Nº de RS por inyección	% de inyecciones
Inicio preestacional	3/521	0,6
Intraestacional (dosificación creciente)	6/1248	0,5
Intraestacional (mantenimiento)	-/316	0,0
Total	9/2084	0,4

Reacciones alérgicas con necesidad de tratamiento

Se observaron reacciones alérgicas (reacciones locales y sistémicas) con necesidad de tratamiento solo en el grupo de pacientes tratados con productos de polen ALK-depot_SQ (6 de 89 pacientes (un 6,7%) durante las inyecciones preestacionales y 6 de 140 pacientes (4,3%) durante la dosificación creciente intraestacional).

20

Tabla 3: Frecuencia de reacciones alérgicas (locales y sistémicas) con necesidad de tratamiento

Periodo de inyección	Nº de RS por inyección	% de inyecciones
Inicio preestacional	12/521	2,3
Intraestacional (dosificación creciente)	16/1248	1,3
Intraestacional (mantenimiento)	-/316	0,0
Total	28/2085	1,3

La medicación usada para el tratamiento de RLG y RS fue antihistamínicos y, en un caso, un corticosteroide local en forma de ungüento. No fueron necesarios corticosteroides ni epinefrina.

Comparación por apareamiento para dosificación creciente intraestacional con vacunas de hierba y centeno de ALK-depot_SQ

25 Se comparó la dosificación creciente intraestacional con vacunas de hierba y centeno de ALK-depot_SQ con pacientes coincidentes a los que se había realizado una dosificación creciente preestacional en 80 casos. La

comparación por apareamiento dio como resultado preferencias por la dosificación creciente intraestacional con respecto a las RS ($p= 0,0313$), pero no con respecto a las reacciones locales ($p= 0,0219$). La comparación colectiva basada en inyecciones confirmó esta tendencia. Las frecuencias de reacciones alérgicas fueron:

5 Tabla 4: Comparación de frecuencia de RLG en la dosificación creciente preestacional frente a intraestacional. Los RLG son más frecuentes en la dosificación creciente intraestacional ($p= 0,0015$).

Periodo de inyección	Nº de RLG por inyección	% de inyecciones
Dosificación creciente preestacional	10/641	1,6
Dosificación creciente intraestacional	30/647	4,6

Frecuencia de RS ($p= 0,0025$).

Tabla 5. Comparación de frecuencia de RS en la dosificación creciente preestacional frente a intraestacional. Las RS son más frecuentes en la dosificación creciente preestacional ($p= 0,0025$).

Periodo de inyección	Nº de RLG por inyección	% de inyecciones
Dosificación creciente preestacional	9/641	1,4
Dosificación creciente intraestacional	-/647	0,0

10 Conclusiones

Los datos del presente estudio han mostrado que solo en uno de los 146 pacientes se ha registrado una moderada reacción sistémica después de la dosificación creciente intraestacional (náusea en 6 inyecciones en un paciente). Se han observado reacciones sistémicas en un 0,5% de las inyecciones. Todas las reacciones (locales y sistémicas) en la dosificación creciente intraestacional pudieron tratarse con corticosteroides locales o antihistamínicos locales/sistémicos si era necesario tratamiento. Nunca fueron necesarios corticosteroides sistémicos ni epinefrina. No se observó reacción asmática después de las inyecciones, aunque un 10% de los pacientes del estudio eran asmáticos.

20 Una comparación de pacientes con dosificación creciente intraestacional con vacunas de hierba y centeno de ALK-depot_SQ con pacientes en que se había realizado una dosificación creciente preestacional mediante análisis de apareamiento para 80 pacientes mostró una mayor frecuencia de reacciones locales con la dosificación creciente intraestacional (4,6% frente a 1,6%), pero ninguna reacción sistémica con dosificación creciente intraestacional en comparación con 9 reacciones sistémicas en el grupo con dosificación creciente preestacional (0,0% frente a 1,4%).

25 No se conoce ningún estudio previo referente a la seguridad de un inicio preestacional de inmunoterapia subcutánea. El presente estudio ha mostrado que un inicio intraestacional de inmunoterapia es seguro para vacunas de alergia subcutáneas basadas en hidróxido de aluminio.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de vacuna que comprende una composición alérgica estacional para su uso en la prevención o el tratamiento de alergia a la composición alérgica estacional en un sujeto mediante administración subcutánea, en la que la formulación de vacuna se administra en un régimen de dosificación que comprende una fase de dosificación creciente en la que la dosificación creciente se inicia después del inicio de la temporada del alérgeno.
2. Una formulación de vacuna según la reivindicación 1, en la que el régimen de dosificación comprende una fase de mantenimiento después de la fase de dosificación creciente.
- 10 3. Una formulación de vacuna según la reivindicación 2, en la que el número de administraciones en la fase de dosificación creciente es de 2 a 30, preferiblemente de 5 a 25, más preferiblemente de 10 a 20 y lo más preferiblemente de 13 a 18.
4. Una formulación de vacuna según la reivindicación 2 o 3, en la que las administraciones en la fase de dosificación creciente se llevan a cabo con intervalos de 1 a 14 días, preferiblemente de 3 a 11 días, más preferiblemente de 5 a 9 días, lo más preferiblemente de 6 a 8 días.
- 15 5. Una formulación de vacuna según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el alérgeno de la composición alérgica estacional se selecciona del grupo que consiste en un alérgeno de polen de árbol, un alérgeno de polen de hierba, un alérgeno de argana y un alérgeno de hierba.
- 20 6. Una formulación de vacuna según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la formulación de vacuna comprende adicionalmente un coadyuvante seleccionado del grupo de sales metálicas que contienen oxígeno.
7. Una formulación de vacuna según la reivindicación 6, en la que la sal metálica que contiene oxígeno es hidróxido de aluminio.
- 25 8. Una formulación de vacuna según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 6 y 7, en la que la composición alérgica estacional es una composición alérgica de polen de hierba y la formulación de vacuna de la alergia es para uso en la prevención o el tratamiento de alergia a un alérgeno de polen de hierba.
- 30 9. Una formulación de vacuna según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que temporada del alérgeno significa un periodo de tiempo, cuyo inicio es el primero de tres días consecutivos, en el que el nivel de partículas que contienen alérgeno portadas por el aire está por encima de un valor umbral, que es un 5% del valor máximo medio de los 10 años anteriores, en una o más localizaciones de medidas en la región o país, y cuyo final es el último de tres días consecutivos, en el que el nivel de partículas que contienen alérgeno portadas por el aire está por debajo de un valor umbral, que es un 5% del valor máximo medio de los 10 años anteriores, en una o más localizaciones de medida en la región o país.
- 35 10. Uso de una composición alérgica estacional para fabricar una formulación de vacuna para la prevención o el tratamiento de alergia a la composición alérgica estacional en un sujeto mediante administración subcutánea, en el que la formulación de vacuna se administra en un régimen de dosificación que comprende una fase de dosificación creciente, en el que la dosificación creciente se inicia después del inicio de la temporada del alérgeno.
- 40 11. Uso según la reivindicación 10, en el que el régimen de dosificación comprende una fase de mantenimiento después de la fase de dosificación creciente.
12. Uso según la reivindicación 11, en el que el número de administraciones en la fase de dosificación creciente es de 2 a 30, preferiblemente de 5 a 25, más preferiblemente de 10 a 20 y lo más preferiblemente de 13 a 18.
13. Uso según la reivindicación 11 o 12, en el que las administraciones en la fase de dosificación creciente se llevan a cabo con intervalos de 1 a 14 días, preferiblemente de 3 a 11 días, más preferiblemente de 5 a 9 días, lo más preferiblemente de 6 a 8 días.
- 45 14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que el alérgeno de la composición alérgica estacional se selecciona del grupo que consiste en un alérgeno de polen de árbol, un alérgeno de polen de hierba, un alérgeno de argana y un alérgeno de hierba.
15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que la formulación de vacuna comprende adicionalmente un coadyuvante seleccionado del grupo de sales metálicas que contienen oxígeno.
- 50 16. Uso según la reivindicación 15, en el que la sal metálica que contiene oxígeno es hidróxido de aluminio.

17. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, 15 y 16, en el que la composición alérgica estacional es una composición alérgica de polen de hierba y la formulación de vacuna de la alergia es para uso en la prevención o el tratamiento de alergia a un alérgeno de polen de hierba.

5 18. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en el que la temporada del alérgeno significa periodo de tiempo, cuyo inicio es el primero de tres días consecutivos, en el que el nivel de partículas que contienen alérgeno portadas por el aire está por encima de un valor umbral, que es un 5% del valor máximo medio de los 10 años anteriores, en una o más localizaciones de medidas en la región o país, y cuyo final es el último de tres días consecutivos, en el que el nivel de partículas que contienen alérgeno portadas por el aire está por debajo de un valor umbral, que es un 5% del valor máximo medio de los 10 años anteriores, en una o más localizaciones de medida en
10 la región o país.