

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 914**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 39/35** (2006.01)  
**A61K 39/36** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2006 E 06804325 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 1814516**

54 Título: **Uso de una formulación líquida de vacuna contra la alergia para administración oromucosa**

30 Prioridad:

**04.11.2005 DK 200501526**  
**04.11.2005 US 733182 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.04.2013**

73 Titular/es:

**ALK-ABELLÓ A/S (100.0%)**  
**BÖGE ALLÉ 6-8**  
**2970 HÖRSHOLM, DK**

72 Inventor/es:

**Barber Hernández, Domingo;**  
**Torre Martínez, Fernando de la y**  
**Rico Nieto, Pilar**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 399 914 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 líquida de vacuna contra la alergia para administración oromucosa

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación de vacuna para alergia para administración oromucosa.

**5 Antecedentes de la invención**

La alergia es un problema importante de salud en los países en los que está adaptado el estilo de vida occidental. Adicionalmente, la prevalencia de la enfermedad alérgica es cada vez mayor en estos países. Aunque la alergia en general no puede considerarse una enfermedad potencialmente mortal, el asma produce anualmente un número significativo de muertes. Una prevalencia excepcional de aproximadamente un 30 % en adolescentes conlleva una pérdida sustancial de la calidad de vida, días de trabajo y dinero, y requiere una clasificación entre los principales problemas de salud en el mundo occidental.

La alergia es una enfermedad compleja. Muchos factores contribuyen al acontecimiento de sensibilización. Entre estos está la susceptibilidad del individuo definida como una interacción todavía no entendida suficientemente entre varios genes. Otro factor importante es la exposición al alérgeno por encima de ciertos umbrales. Varios factores ambientales pueden ser importantes en el proceso de sensibilización, incluidos la contaminación, las infecciones en niños, las infecciones parasitarias, los microorganismos intestinales etc. Una vez que un individuo se ha sensibilizado y se ha establecido la respuesta inmunitaria alérgica, la presencia de únicamente cantidades muy pequeñas de alérgeno se traduce eficientemente en síntomas.

La evolución natural de la enfermedad alérgica suele acompañarse de un agravamiento a dos niveles. En primer lugar, una progresión de los síntomas y de la gravedad de la enfermedad, además de la progresión de la enfermedad, por ejemplo de fiebre del heno a asma. En segundo lugar, con la mayor frecuencia se produce la diseminación de los alérgenos causales y da como resultado multirreactividad alérgica. La inflamación crónica conduce a un debilitamiento general de los mecanismos de defensa de la mucosa, lo que tiene como resultado la irritación inespecífica y, en última instancia, la destrucción del tejido mucoso. Los lactantes se sensibilizan principalmente a alimentos, es decir leche, que da como resultado eccema o trastornos gastrointestinales; no obstante, con mayor frecuencia superan estos síntomas de forma espontánea. Estos lactantes están en riesgo de desarrollar alergia por inhalación más tarde en sus vidas.

Las fuentes de alérgenos más importantes se encuentran entre las partículas más prevalentes de un determinado tamaño en el aire que respiramos. Estas fuentes son considerablemente universales e incluyen pólenes de plantas, partículas fecales de los ácaros del polvo de las casas que, juntos, son responsables de aproximadamente el 50 % de todas las alergias. De gran importancia son también la caspa animal, es decir la caspa de gatos y perros, otros pólenes, como los pólenes de artemisa y microhongos, tales como Alternaria. Según la región pueden dominar otros pólenes, tales como polen de abedul en el norte y centro de Europa, Ambrosia en el este y centro de Estados Unidos y polen de cedro japonés en Japón. Los insectos, es decir los venenos de abeja y de avispa, y los alimentos representan cada uno aproximadamente el 2 % de todas las alergias.

La alergia, es decir, la hipersensibilidad de tipo I, está causada por una inadecuada reacción inmunológica a sustancias no patógenas extrañas. Las manifestaciones clínicas importantes de la alergia incluyen asma, fiebre del heno, eccema y trastornos gastrointestinales. La reacción alérgica es rápida y alcanza un máximo en 20 minutos tras el contacto con el alérgeno causal. Además, la reacción alérgica es específica en el sentido de que un individuo concreto se sensibiliza a alérgeno(s) concretos, mientras que el individuo no necesariamente muestra una reacción alérgica a otras sustancias que se saben que causan enfermedad alérgica. El fenotipo alérgico se caracteriza por una pronunciada inflamación de la mucosa del órgano diana y por la presencia de anticuerpos específicos del alérgeno de la clase IgE en la circulación y sobre la superficie de los mastocitos y basófilos.

Un ataque alérgico se inicia mediante la reacción del alérgeno extraño con anticuerpos IgE específicos del alérgeno, cuando los anticuerpos están unidos a receptores específicos de IgE de alta afinidad sobre la superficie de mastocitos y basófilos. Los mastocitos y los basófilos contienen mediadores previamente formados, es decir histamina, triptasa y otras sustancias que se liberan tras el sobrecruzamiento de dos o más anticuerpos IgE unidos al receptor. Los anticuerpos IgE se sobrecruzan mediante la unión simultánea de una molécula de alérgeno. Por tanto, se deduce que una sustancia extraña que solo tiene un epítipo de unión a anticuerpo no inicia una reacción alérgica. El sobrecruzamiento de la IgE unida al receptor sobre la superficie de mastocitos también conduce a la liberación de las moléculas de señalización responsables de la atracción e eosinófilos, linfocitos T específicas de alérgenos y otros tipos de células al sitio de la respuesta alérgica. Estas células en interacción con el alérgeno, las IgE y las células efectoras, conducen a una ráfaga de síntomas que se producen 12-24 horas después del encuentro con el alérgeno (reacción de fase tardía).

El tratamiento de la enfermedad alérgica comprende el diagnóstico y el tratamiento, incluidos los tratamientos profilácticos. El diagnóstico de la alergia depende de la demostración de IgE específica de alérgenos y la identificación de la fuente del alérgeno. En muchos casos puede bastar con una cuidadosa anamnesis para el

diagnóstico de la alergia y para la identificación del material fuente del alérgeno causal. No obstante, con la mayor frecuencia el diagnóstico está respaldado por medidas objetivas, tales como la prueba de la punción cutánea, análisis de sangre o prueba de la provocación.

5 Las opciones terapéuticas entran dentro de tres categorías principales. La primera oportunidad es la evitación del alérgeno o la reducción de la exposición. Mientras que la evitación del alérgeno es obvia, por ejemplo en el caso de los alérgenos alimentarios, puede ser difícil o caro, como para los alérgenos de los ácaros del polvo doméstico, o puede ser imposible, como para los alérgenos del polen. La segunda opción terapéutica y la más usada es la prescripción de fármacos sintomáticos clásicos como antihistamínicos y esteroides- Los fármacos sintomáticos son seguros y eficientes; no obstante, no alteran la causa natural de la enfermedad ni controlan la diseminación de la enfermedad. La tercera alternativa terapéutica es la vacunación específica para la alergia que, en la mayoría de los casos, reduce o alivia los síntomas alérgicos causados por el alérgeno en cuestión.

10 La vacunación específica para la alergia convencional es un tratamiento causal de la enfermedad alérgica. Interfiere en los mecanismos inmunológicos básicos que tienen como resultado una persistente mejora del estado inmunológico de los pacientes. Por tanto, el efecto protector de la vacunación específica para la alergia se extiende más allá del periodo de tratamiento en contraste con el tratamiento sintomático con fármacos. Algunos pacientes que reciben el tratamiento se curan y, además, la mayoría de los pacientes experimentan un alivio en la gravedad de la enfermedad y los síntomas experimentados, o al menos un parón en el agravamiento de la enfermedad. Por tanto, la vacunación específica para la alergia tiene efectos preventivos en la reducción del riesgo de fiebre del heno que se desarrollan en asma y en la reducción del riesgo de desarrollar nuevas sensibilidades.

15 El mecanismo inmunológico subyacente a una vacunación satisfactoria con éxito no se conoce detalladamente. Una respuesta inmunitaria específica, como la producción de anticuerpos contra un patógeno concreto, se conoce como respuesta inmunitaria adaptativa. Esta respuesta se puede distinguir de la respuesta inmunitaria innata, que es una reacción inespecífica hacia los patógenos. Una vacuna para la alergia está dirigida a la respuesta inmunitaria adaptativa, que incluye células u moléculas con especificidad antigénica, tales como linfocitos T y los linfocitos B productores de anticuerpos. Los linfocitos B no pueden madurar a células productoras de anticuerpos sin ayuda de los linfocitos T de la correspondiente especificidad. Los linfocitos T participan en la estimulación de respuestas inmunológicas alérgicas son principalmente del tipo Th2. Se ha propuesto que el establecimiento de un nuevo equilibrio entre las células Th1 y Th2 es beneficioso y crucial para el mecanismo inmunológico de la vacunación específica para la alergia. Existe controversia sobre si esto se produce por una reducción de las células Th2, un cambio de células Th2 a Th1 o una regulación por aumento de las células Th1. Recientemente se ha propuesto que los linfocitos T reguladores son importantes para el mecanismo de la vacunación para la alergia. De acuerdo con este modelo, los linfocitos T reguladores, es decir las células Th3 o Tr1, regulan por disminución las células Th1 y Th2 de la correspondiente especificidad antigénica. A pesar de estas ambigüedades, en general se cree que una vacuna activa debe tener la capacidad de estimular los linfocitos T específicos de alérgenos, preferentemente las células Th1.

20 A pesar de sus virtudes, la vacunación específica para la alergia no tiene un uso muy extendido, principalmente por dos razones. Una razón es la incomodidad asociada con el programa de vacunación tradicional, que comprende vacunaciones repetidas, es decir inyecciones durante varios meses. La otra razón es, de mayor importancia, el riesgo de reacciones secundarias alérgicas. Las vacunaciones habituales contra agentes infecciosos se realizan con eficiencia usando una única o varias inmunizaciones con dosis altas. No obstante, esta estrategia no se puede usar para las vacunaciones de alergias, ya que la respuesta inmunitaria patológica ya se ha puesto en marcha.

25 Por tanto, la vacunación para la alergia específica convencional se lleva a cabo usando múltiples inmunizaciones subcutáneas aplicadas durante un extenso periodo de tiempo. El ciclo se divide en dos fases, la de aumento de dosis y la fase de mantenimiento. En la fase de aumento de dosis se aplican dosis crecientes, normalmente durante un periodo de 16 semanas, comenzando con dosis mínimas. Cuando se alcanza la dosis de mantenimiento recomendada, esta dosis se aplica para la fase de mantenimiento, normalmente con inyecciones cada seis semanas. Tras cada inyección, el paciente debe permanecer bajo supervisión médica durante 30 minutos debido al riesgo de reacciones secundarias anafilácticas, que, en principio, aunque son extremadamente raras podrían ser potencialmente mortales. Además, la clínica deberá estar equipada con tratamiento de emergencia de soporte. No hay duda de que una vacuna basada en una vía diferente de administración eliminaría o reduciría el riesgo de reacciones secundarias alérgicas inherentes de la actual vacuna subcutánea, además de facilitar un uso más extendido, posiblemente permitiendo incluso la autovacunación en casa.

30 Durante más de 30 años se han realizado intentos para mejorar las vacunas para la vacunación para la alergia específica e incluyen abordajes multifactoriales. Varias estrategias han abordado al propio alérgeno mediante modificación de la reactividad de la IgE. Otras han abordado la vía de administración.

35 El sistema inmunitario es accesible a través de la cavidad oral y administración sublingual de alérgenos es una vía de administración conocida. La administración se puede llevar a cabo colocando la formulación de la vacuna bajo la lengua y dejándola ahí durante un breve periodo de tiempo, por ejemplo aproximadamente 2 minutos.

Convencionalmente, la vacuna para la alergia que usa la vía oromucosa consiste en la dosificación diaria de una solución del alérgeno. En comparación, las dosis terapéuticas de mantenimiento (acumuladas) administradas superan las dosis de mantenimiento de un tratamiento subcutáneo en un factor alto. Se sabe que la administración oromucosa no produce efectos secundarios o estos son minoritarios, principalmente en forma de picor en la boca y, en ocasiones, picor en los ojos y los oídos.

El documento WO 04/047794 divulga una forma de dosificación sólida de dispersión rápida para administración sublingual de una vacuna para la alergia.

El documento WO-A-00/45847 divulga una vacunación para la alergia para administración a través de una membrana mucosa de un sujeto, la vía oral se distingue claramente de la vía sublingual/bucal. La única divulgación explícita de un régimen de dosificación sin aumento de dosis es mediante administración peroral (liberación directa en el estómago).

Una vacuna para la alergia comercial para administración sublingual en forma de gotas comprende un alérgeno disuelto en una mezcla líquida de 50 % de glicerol y de 50 % de agua.

Las vacunas líquidas comerciales para la alergia para administración sublingual se administran convencionalmente usando una pauta posológica que comprende un periodo de incremento de dosis, normalmente de 10 a 20 días de dosificación diaria, en el que la dosis se eleva gradualmente al nivel de la dosis de mantenimiento, seguido de un periodo de mantenimiento en el que el paciente recibe una dosis de mantenimiento. Recientemente, en una serie de estudios se ha investigado la posibilidad de realizar el incremento de dosis mediante el denominado tratamiento de incremento rápido de dosis efectuado en unos días, un día o incluso unas pocas horas, en el que las dosis crecientes se administran con solo un breve periodo de tiempo, por ejemplo una hora o dos horas, entre cada administración. No obstante, este tratamiento de incremento rápido de dosis tiene la desventaja de que no se puede descartar la aparición de efectos secundarios y, por tanto, como administración subcutánea requiere la supervisión de un especialista en alergias.

El objeto de la presente invención es proporcionar un uso mejorado de la prevención o tratamiento de la alergia en un sujeto mediante administración oromucosa.

### **Sumario de la invención**

Este objeto se obtiene mediante la presente invención, que se refiere al uso de un alérgeno para la fabricación de una formulación de vacuna líquida para prevenir o tratar la alergia en un sujeto mediante administración oromucosa en una pauta posológica que no comprende incremento de dosis, es decir se puede iniciar mediante la administración de una dosis de mantenimiento, por ejemplo usando la pauta posológica estándar de la fase de mantenimiento.

La presente invención se basa en un ensayo clínico en el que, sorprendentemente, se ha demostrado que la vacunación para la alergia mediante administración oromucosa usando una formulación líquida se puede llevar a cabo sin incremento de dosis al tiempo que se mantiene un nivel aceptable de efectos secundarios. Este hallazgo es muy sorprendente en el sentido de que hasta ahora se ha creído que una fase de incremento de dosis de algún tipo es esencial para evitar efectos secundarios graves.

La posibilidad de evitar una fase de incremento de dosis en conjunto proporciona al tratamiento oromucoso con una formulación de vacuna líquida la ventaja de que simplifica mucho la pauta posológica. Adicionalmente, la sencilla pauta posológica aumenta el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

### **Descripción detallada de la invención**

#### **Alérgeno**

El alérgeno de la formulación de acuerdo con la presente invención puede ser una proteína natural que se ha indicado que induce reacciones alérgicas mediadas por IgE tras su exposición repetida a un individuo. Ejemplos de alérgenos naturales incluyen alérgenos de polen (alérgenos de polen de árboles, hierbas, malas hierbas y céspedes), alérgenos de insectos (inhalados, alérgenos de saliva y veneno, por ejemplo alérgenos de ácaros, alérgenos de cucarachas y mosquitos, alérgeno de veneno de himenópteros), alérgenos de pelo y caspa de animales (de, por ejemplo, perros, gatos, caballos, ratas, ratones, etc.) y alérgenos de alimentos. Alérgenos importantes de polen de árboles, céspedes y hierbas son los que proceden de los órdenes taxonómicos de Fagales, Oleales, Pinales y platanaceae, incluidos, entre otros, abedul (Betula), aliso (Alnus), avellano (Corylus), carpe (Carpinus) y olivo (Olea), cedro (Cryptomeria y Juniperus), plátano (Platanus), el orden de Poales, incluidos, entre otros céspedes de los géneros Lolium, Phleum, Poa, Cynodon, Dactylis, Holcus, Phalaris, Secale y Sorghum, los órdenes de Asterales y Urticales, incluidos, entre otros, hierbas de los géneros Ambrosia, Artemisia y Parietaria. Otros importantes alérgenos de inhalación son los de ácaros del polvo doméstico del género Dermatophagoides y Euroglyphus, ácaro de bodega, p, ej., Lepidoglyphus, Glycyphagus y Tyrophagus, los de cucarachas, mosquitos y pulgas, por ejemplo Blatella, Periplaneta, Chironomus y Ctenocephalides, y los de mamíferos tales como perros, gatos y caballos, alérgenos de venenos incluidos los que proceden de picaduras o mordeduras de insectos, tales

como los del orden taxonómico de los himenópteros, incluidas abejas (superfamilia Apidae), avispas (superfamilia Vespidae) y hormigas (superfamilia Formicoidea). Importantes alérgenos de inhalación de hongos son, entre otros, los que proceden de los géneros *Alternaria* y *Cladosporium*.

5 En una realización concreta de la invención, el alérgeno es Bet v 1, Aln g 1, Cor a 1 and 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, Ole e 1, Lig v 1, Pla l 1, Pla a 2, Amb a 1, Amb a 2, Amb 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, Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 7, Der m 1, Eur m 2, Gly d 1, Lep d 2, Blo t 1, Tyr p 2, Bla g 1, Bla g 2, Per a 1, Fel d 1, Can f 1, Can f 2, Bos d 2, Equ c 1, Equ c 2, Equ c 3, Mus m 1, Rat n 1, Apis m 1, Api m 2, Ves v 1, Ves v 2, Ves v 5, Dol m 1, Dil m 2, Dol m 5, Pol a 1, Pol a 2, Pol a 5, Sol i 1, Sol i 2, Sol i 3 and Sol i 4, Alt a 1, Cla h 1, Asp f 1, Bos d 4, 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 e híbridos reestructurados de generación molecular de cualquiera de estos.

15 En una realización preferida de la invención, el alérgeno se selecciona del grupo que consiste en un alérgeno de polen de árbol, un alérgeno de polen de céspedes o un alérgeno de ácaro del polvo doméstico, un alérgeno del ácaro de almacenamiento, un alérgeno de malas hierbas, un alérgeno de moho, un alérgeno de gato o un alérgeno de perro.

20 En otra realización más de la invención, la formulación comprende al menos dos tipos diferentes de alérgenos que se originan de la misma fuente alérgica o que se originan de diferentes fuentes alergénicas, por ejemplo alérgenos del grupo 1 de céspedes y del grupo 65 de céspedes o alérgenos del grupo 1 y el grupo 2 de ácaros de diferentes especies de ácaros y de céspedes, respectivamente, antígenos de malas hierbas como alérgenos de ambrosía corta y gigante, diferentes alérgenos de hongos como *Alternaria* y *Cladosporium*, tres alérgenos como alérgenos de abedul, avellano, carpe, roble y aliso, alérgenos de alimentos como alérgenos de cacahuete, soja y leche.

25 El alérgeno incorporado en la formulación puede estar en forma de un extracto, un alérgeno purificado, un alérgeno modificado, un alérgeno recombinante o un mutante de un alérgeno recombinante. Un extracto alergénico puede contener de forma natural una o más isoformas del mismo alérgeno, mientras que un alérgeno recombinante normalmente sólo representa una isoforma de un alérgeno. 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 natural de baja unión a IgE o un mutante recombinante de baja unión a IgE. Adicionalmente, el alérgeno puede ser una mezcla de una serie de alérgenos, por ejemplo de 2 a 10 alérgenos, en concreto de 3 a 9 alérgenos, más en concreto de 4 a 8 y lo más en concreto de 5 a 7 alérgenos.

30 Los alérgenos pueden estar presentes en cantidades equimolares o la proporción de alérgenos presentes puede variar, preferentemente, hasta 1:20.

En una realización adicional de la invención, el alérgeno de baja unión a IgE es un alérgeno de acuerdo con los documentos WO 99/47680, WO 02/40676 o WO 03/096869 A2.

35 La potencia preferida de una formulación monodosis destinada a administración diaria es de 1 a 2.000 UTE, más preferible de 50 a 1.000 UTE, más preferentemente de 100 a 500 UTE, más preferible de 130 a 350 UTE y, lo más preferible, de 150 a 250 UTE.

La potencia preferida de una formulación monodosis destinada a administración diaria es de 100 a 500.000 SQ<sub>u</sub>, más preferible de 200 a 300.000 SQ<sub>u</sub>, más preferible de 500 a 200.000 SQ<sub>u</sub>, más preferible de 1.000 a 100.000 SQ<sub>u</sub>, más preferible, de 1.500 a 80.000 SQ<sub>u</sub>, y lo más preferible de 2.000 a 50.000 SQ<sub>u</sub>.

40 La cantidad de alérgeno que corresponde a un nivel de potencia dado varía considerablemente en función de la especie de alérgeno. En una realización adicional de la invención, la concentración del principal alérgeno en una monodosis destinada a la administración diaria es de 0,05 a 50 µg, más preferentemente de 0,05 a 30 µg, más preferentemente de 0,06 a 25 µg, más preferentemente de 0,07 a 20 µg, más preferentemente de 0,08 µg a 15 µg, más preferentemente de 0,09 µg a 10 µg y, lo más preferentemente, de 0,1 µg a 7 µg.

#### 45 Administración oromucosa

El sistema inmunitario es accesible a través de la cavidad oral y administración sublingual de alérgenos es una vía de administración conocida. La administración se puede llevar a cabo colocando la formulación de vacuna bajo la lengua y dejándola ahí durante un breve periodo de tiempo, por ejemplo de 30 a 300 segundos, preferentemente de 45 a 240 segundos, más preferentemente de 60 a 180 segundos, más preferentemente de 90 a 150 segundos y, lo más preferentemente, de 90 a 120 segundos.

La administración oromucosa comprende cualquier procedimiento de administración en el que la formulación, toda o parte, entra en contacto con la mucosa de la cavidad oral y/o la faringe del paciente. Los procedimientos de administración oromucosa incluyen administración sublingual y administración bucal.

55 En una realización de la invención, el sujeto se somete a un protocolo de vacunación que comprende administración diaria de la vacuna. En otra realización de la invención, el protocolo de vacunación comprende la administración de

la vacuna en días alternos, cada tres días o cada cuatro días. Por ejemplo, el protocolo de vacunación comprende la administración de la vacuna durante un periodo de más de 4 semanas, preferentemente más de 8 semanas, más preferentemente más de 12 semanas, más preferentemente más de 16 semanas, más preferentemente más de 20 semanas, más preferentemente más de 24 semanas, más preferentemente más de 30 semanas y más preferentemente más de 36 semanas.

El periodo de administración puede ser un periodo continuo. Como alternativa, el periodo de administración es un periodo discontinuo interrumpido por uno o más periodos sin administración. Preferentemente, el periodo (total) sin administración es más corto que el periodo (total) de administración.

En una realización adicional de la invención, la vacuna se administra al paciente una vez al día. Como alternativa, la vacuna se administra al paciente dos veces al día. La vacuna puede ser una vacuna unidosis.

#### Formulación de vacuna líquida

La formulación de vacuna líquida de la invención puede además comprender cualquier adyuvante y otros excipientes adecuados para este tipo de formulación. Dichos excipientes son bien conocidos para el experto en la técnica e incluyen, entre otros, disolventes, emulsionantes, agentes humectantes, plastificantes, sustancias colorantes, cargas, conservantes, agentes de ajuste de la viscosidad, agentes tampón, agentes de ajuste del pH, agentes de ajuste de la isotonicidad, sustancias mucoadhesivas y similares. Ejemplos de estrategias de formulación son bien conocidos para el experto en la técnica.

El adyuvante puede ser cualquier adyuvante convencional, incluyendo sales metálicas que contiene oxígeno, por ejemplo hidróxido de aluminio, enterotoxina termolábil (TL), toxina del cólera (TC), subunidad B de la toxina del cólera (CTB), liposomas polimerizados, toxinas mutantes, por ejemplo LTK63 y LTR72, microcápsulas, interleucinas (p. ej., IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-7, IL-12, INF $\gamma$ ), GM-CSF, derivados de MDF, oligonucleótidos CpG, LPS, MPL, fosfofacenos, Adju-Phos®, glucano, formulación antigénica, liposomas, DDE, DHEA, DMPC, DMPG, complejo DOC/alúmina, adyuvante incompleto de Freund, ISCOMs®, adyuvante oral LT, dipéptido de muramilo, monofosforil lípido A, tripéptido de muramilo y fosfatidiletanolamina.

Las soluciones acuosas de sales metálicas que contienen oxígeno normalmente tienen la forma de geles. La concentración de hidróxido de aluminio en la formulación es, preferentemente, 0,035-1.000 mg/ml, más preferentemente 0,10-100 mg/ml, más preferentemente 0,25-10 mg/ml y, lo más preferentemente, 0,5-5 mg/ml. No obstante, la formulación de la invención también puede tener la forma de una formulación de gel o similar a gel altamente concentrada.

En una realización concreta de la invención, la formulación de acuerdo con la invención comprende además un potenciador. Un potenciador es una sustancia que aumenta la biodisponibilidad de una sustancia farmacéuticamente activa i) incrementando la penetración de la sustancia activa a través de la biomembrana abriendo las vías paracelulares (uniones estrechas), es decir aumentando la absorción de la sustancia activa y/o ii) mediante el efecto bioadhesivo del potenciador, que aumenta el periodo de absorción.

Ejemplos de potenciadores son un alcohol, por ejemplo etanol, quitosano, quitina, propilenglicol, glicerol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, preferentemente glicerol. El potenciador está presente, preferentemente, en una cantidad de 20 % a 80 % (v/v), más preferentemente de 30 % (v/v) a 70 % (v/v) y, lo más preferentemente, de 40 % (v/v) a 60 % (v/v).

La formulación de la presente invención se puede preparar disolviendo los adyuvantes y otros excipientes, en su caso, en un disolvente, preferentemente agua, añadiendo el alérgeno y dejando que el alérgeno y los adyuvantes y otros excipientes reaccionen durante un periodo de tiempo. El periodo de reacción puede ser de 0,1 a 48 horas, preferentemente de 12 a 24 horas. La reacción se lleva a cabo, preferentemente, a una temperatura de 4 a 45 °C, más preferentemente de 4 a 20 °C.

#### Sales metálicas que contienen oxígeno

En una realización preferida de la invención, la formulación de vacuna líquida de la invención comprende un adyuvante de sal metálica que contiene oxígeno. Preferentemente, el catión metálico de la sal metálica que contiene oxígeno se selecciona del grupo que consiste en 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 contiene oxígeno, incluido un anión orgánica o inorgánica o una combinación de aniones orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de sales metálicas que contienen oxígeno adecuadas son, por ejemplo aquéllos en los que el anión se selecciona del grupo que consiste en sulfatos, hidróxidos, fosfatos, nitratos, yodatos, bromatos, carbonatos, hidratos, acetatos, citratos, oxalatos y tartratos, así como formas mixtas de los mismos. Las sales metálicas que contienen oxígeno comprenden además complejos de coordinación. Una definición de complejos de coordinación se proporciona en, por ejemplo, The Handbook of Chemistry and Physics 56 Ed., Sección B, Capítulo 7 (197576).

55

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

5 Ejemplos de sales metálicas que contienen oxígeno de acuerdo con la invención son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, sulfato de aluminio, acetato de aluminio, sulfato de potasio-aluminio, fosfato cálcico, tartrato cálcico, 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 cálcico, tartrato cálcico y sulfato de cinc.

10 El pI de la sal metálica que contiene oxígeno normalmente está en el intervalo de 2-11. El pI para las proteínas alergénicas normalmente está en el intervalo de 4-9. Preferentemente, el alérgeno y la sal metálica que contiene oxígeno se seleccionan de modo que el pI del alérgeno sea inferior al pI de la sal metálica que contiene oxígeno.

15 Cuando se usa, por ejemplo, hidróxido de aluminio como sal metálica que contiene oxígeno, la concentración de hidróxido de aluminio en la formulación es, preferentemente, 0,035-1.000 mg/ml, más preferentemente 0,10-100 mg/ml, más preferentemente 0,25-10 mg/ml y, lo más preferentemente, 0,5-5 mg/ml. Para las sales metálicas que contiene oxígeno, la concentración de la sal metálica es, preferentemente, 0,035-1.000 mg/ml, más preferentemente 0,35-100 mg/ml, más preferentemente 0,7-50 mg/ml y, lo más preferentemente, 1,0-20 mg/ml. La concentración de alérgeno en la formulación es, preferentemente, 0,01-100 mg/ml, más preferentemente 0,1-10 mg/ml. La proporción entre la sal metálica que contiene oxígeno y el alérgeno es, preferentemente, de 0,1 a 100, más preferentemente de 1 a 20. El grado de alérgeno adsorbido en la sal metálica que contiene oxígeno es, normalmente, de 5 a 99 %, más preferentemente de 10 a 99 % de la cantidad añadida. La adsorción del alérgeno en la metálica que contiene oxígeno depende del sistema tampón y las condiciones de reacción, incluidos la temperatura y el tiempo de reacción, en las que tiene lugar la adsorción.

25 Las sales metálicas que contienen oxígeno pueden caracterizarse por diversos parámetros físico-químicos como las propiedades de adsorción, la solubilidad y disolución, la carga iónica medida como el punto isoeléctrico pI (pH al que la carga neta de la sustancia es cero para el compuesto disociable), las constantes de disociación, la coordinación del complejo, las configuraciones electrónicas, los orbitales de unión y los orbitales de anti-unión, las propiedades de depósito, las propiedades de adhesión, las características de superficie, las características de partícula y la capacidad de adyugar.

30 Se cree que la sustancia biológicamente activa se adsorbe (o acopla) a la sal metálica que contiene oxígeno y esta adsorción contribuye a la eficacia de la vacuna. Varios factores pueden ser importantes o influir sobre la adsorción entre la sustancia activa y la sal metálica que contiene oxígeno (véase, por ejemplo, P. M. Callahan y col., Pharmaceutical Research Vol. 8, Nº 7, 851-858 (1991), and Vaccine Design. The Subunit and Adjuvant Approach). Estos Factores incluyen el pH, la duración de la reacción de adsorción, las condiciones de mezclado, las concentraciones de los diversos componentes en las vacunas, los contenedores, la temperatura, el almacenamiento, el tampón y los excipientes. Además, se ha encontrado que la adsorción de la sustancia activa se puede ver influida por la carga neta/global de la sal metálica y la carga de la sustancia activa, ambas cosas dependientes del pH. Una característica adicional que se cree que es importante es la solubilidad de las sales metálicas que contienen oxígeno.

40 Otra característica de las sales metálicas que contienen oxígeno es la protección de la sustancia activa manteniendo el pH ideal para la sustancia activa en el microentorno, de modo que se previene la degradación ácida, o protegiendo la sustancia activa contra la degradación enzimática de modo que se permite la liberación de la sustancia.

45 Adicionalmente, algunas sales metálicas que contienen oxígeno tienen una capacidad tampón. Esto puede tener como resultado un microentorno in vivo dentro de la formulación de vacuna, que protege la sustancia activa del ambiente degradable.

Una característica adicional de la(s) sal(es) metálica(s) que contiene(n) oxígeno es su capacidad para adherirse a la membrana mucosa. Esto se cree que incrementa la absorción del alérgeno a través de la membrana mucosa.

Para varias sales metálicas que contienen oxígeno (p. ej.,  $\text{Al}(\text{OH})_3$ ,  $\text{AlPO}_4$ ,  $\text{Ca}_3\text{PO}_4$ ), el intervalo del tamaño de partícula está entre 0,5 y 15  $\mu\text{m}$ .

## 50 **Definiciones**

La expresión “administración oromucosa” se refiere a una vía de administración en la que la forma de dosificación se coloca bajo la lengua o en cualquier otro lugar de la cavidad oral para dejar que el ingrediente activo entre en contacto con la mucosa de la cavidad oral o la faringe del paciente con el fin de obtener un efecto local o sistémico del ingrediente activo. Un ejemplo de una administración oromucosa es la administración sublingual.

55

La expresión "administración sublingual" se refiere a una vía de administración en la que una forma de dosificación se coloca bajo la lengua con el fin de obtener un efecto local o sistémico del ingrediente activo.

La expresión "sin aumento de dosis" significa que se usan dosis completas desde la primera administración en adelante, en la que la expresión "dosis completa" significa la dosis usada en el tratamiento continuado.

- 5 La expresión "formulación de vacuna líquida" significa cualquier formulación líquida o fluida, incluidas soluciones, suspensiones y geles con alta y baja viscosidad.

10 La expresión "SQ-u" significa Unidad de Calidad Estándar. La SQ-u se determina de acuerdo con el procedimiento de estandarización de ALK-Abelló A/S "biopotencia de SQ", en el que 100.000 unidades SQ equivalen a la dosis de mantenimiento subcutánea estándar. Normalmente, 1 mg de extracto contiene entre 100.000 y 1.000.000 unidades SQ, en función de la fuente del alérgeno de la que se originan y el procedimiento de fabricación usado. La cantidad precisa de alérgeno se puede determinar mediante un inmunoensayo, es decir el contenido total del alérgeno principal y la actividad total del alérgeno.

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

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

15 En el campo de los extractos de alergia no hay ningún procedimiento de estandarización internacional aceptado. Existen numerosas unidades diferentes de fuerza del extracto, es decir biopotencia. Los procedimientos usados y las unidades usadas normalmente miden el contenido en alérgeno y la actividad biológica. Ejemplos de los mismos son Unidades SQ (Unidades de Calidad Estandarizada), BAU (Unidades Biológicas del Alérgeno), 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 divulgados en el presente documento, tienen que estandarizarse frente al extracto divulgado en el presente documento con el fin de determinar su potencia en unidades SQ o cualquiera de las unidades mencionadas anteriormente. La materia objeto se trata en "Allergenic extracts", H. Ipsen y col., capítulo 20 en Allergy, principle and practise (Ed. S. Manning) 1993, Mosby-Year Book, St. Louis and Löwenstein H. (1980) Arb Paul Ehrlich Inst 75:122.

25 La biopotencia, es decir la actividad alérgica in vivo, de un extracto dado depende de una serie de factores, siendo el más importante el contenido de los alérgenos principales en el extracto, que varía con la composición del material de la fuente biológica.

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

Para un lote dado de extracto, la cantidad del extracto de alérgeno en gramos que se va a usar para obtener un biopotencia deseada se puede determinar usando el procedimiento siguiente:

35 a) La biopotencia de varias cantidades de un extracto de referencia se determina usando uno o más pruebas inmunológicas in vivo para establecer una relación entre la biopotencia y la cantidad de extracto de referencia. Ejemplos de las citadas pruebas inmunológicas in vivo son la prueba de punción cutánea (PPC), prueba de la provocación conjuntiva (PPC), exposición bronquial al alérgeno (EBA) y varios ensayos clínicos en los que se monitoriza uno o más síntomas de alergia, véase, por ejemplo, Haugaard y col., J Allergy Clin Immunol, Vol. 91, No. 3, pág. 709-722, March 1993.

40 b) En base a la relación establecida entre biopotencia y el extracto de referencia, la biopotencia de una o más dosis relevantes para usar en las formas de dosificación de la invención se selecciona con debida consideración de un equilibrio de los factores de i) el efecto de tratar o aliviar los síntomas de alergia, ii) los efectos secundarios registrados en las pruebas inmunológicas in vivo y iii) la variabilidad de i) e ii) de un individuo a otro. El equilibrado se realiza para obtener un efecto terapéutico máximo adecuado sin experimentar un nivel inaceptable de efectos secundarios. El modo de equilibrar los factores es bien conocido para los expertos en la técnica. La biopotencia de la una o más dosis relevantes encontrada se puede expresar en cualquier unidad de biopotencia disponible, tal como unidades SQ, unidades BU, unidades de IR, UI, véase lo que antecede.

45 c) Del extracto de referencia se prepara uno o más extractos estándar de referencia de biopotencia y, si se usan, se calculan los valores de la unidad de biopotencia de los extractos estándar de referencia en base al valor de la unidad de biopotencia asignado a la una o más dosis relevantes, por ejemplo se puede obtener un valor estándar para BAUC de la FDA como se ilustra más adelante.

50 d) Para los extractos estándar de referencia de cada tipo de extracto se selecciona una serie de parámetros para evaluar la biopotencia de los extractos. Ejemplos de dichos parámetros de evaluación son la actividad alérgica total, la cantidad de alérgenos principales definidos y la composición molecular global del extracto. La actividad alérgica total se puede medir usando un inmunoensayo competitivo in Vitro, tal como ELISA e inmunoensayo de luminiscencia MagicLite® (LIA), usando una mezcla de anticuerpos estandarizada producidos



5 contra el extracto obtenido usando procedimientos estándar, por ejemplo anticuerpos producidos en ratón o conejo, o un conjunto de sueros de pacientes alérgicos. El contenido de los alérgenos principales se puede cuantificar mediante, por ejemplo, inmunolectroforesis en cohete (RIE) La composición molecular global puede investigarse usando, por ejemplo, inmunolectroforesis cruzada (CIE) y electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE).

10 e) Para un lote de extracto dado de biopotencia desconocida (extracto de prueba), la cantidad de extracto que se va a usar para obtener un nivel de biopotencia deseada (dosis eficaz para usar en la forma de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención) se puede determinar del siguiente modo. Para cada parámetro de evaluación seleccionado, el extracto de prueba se compara con los extractos de referencia estándar usando los procedimientos de medición relevantes como se ha descrito anteriormente y en base a los resultados de medición se calcula la cantidad de extracto que tiene la biopotencia deseada.

15 Unidad SQ: La unidad SQ se determina de acuerdo con el procedimiento de estandarización de ALK-Abelló A/S "biopotencia de SQ", en el que 100.000 unidades SQ equivalen a la dosis de mantenimiento subcutánea estándar. Normalmente, 1 mg de extracto contiene entre 100.000 y 1.000.000 unidades SQ, en función de la fuente del alérgeno de la que se originan y el procedimiento de fabricación usado. La cantidad precisa de alérgeno se puede determinar mediante un inmunoensayo, es decir el contenido total del alérgeno principal y la actividad total del alérgeno.

20 UTE representa Unidad de Tratamiento Específica y UTE es una unidad empírica basada en la actividad biológica del respectivo extracto de alérgeno usado para la vacunación de alergia específica de un alérgeno. 1.000 UTE corresponde a la potencia de la dosis de mantenimiento más alta usada en una formulación líquida para SLIT, en el que la dosis de mantenimiento es la dosis recomendada en la vacunación de alergia específica para obtener la menor proporción seguridad/eficacia en la población media de pacientes alérgicos.

25 La BAU (unidades biológicas de alérgeno) es la unidad de potencia biológica determinada de acuerdo con los requisitos de la FDA para el producto alérgeno descrito en "Quantitative determination of relative potency of allergenic extracts".

("Methods of the allergen products testing Laboratory" "ELISA competition assay". Página 15, #49N-0012, FDA, October 1993). Una dosis de 100.000 unidades SQ que contienen extracto de césped equivale a un contenido de 2600-4700 BAU de acuerdo con el procedimiento anterior. Asimismo se pueden evaluar otros extractos de acuerdo con el procedimiento anterior.

## 30 Ejemplos

### **Ejemplo 1: Inmunoterapia sublingual (SLIT) (SLITone®) sin incremento de dosis – Introducción de un nuevo programa de tratamiento**

Durante los últimos años se han llevado a cabo varios estudios con inmunoterapia sublingual (SLIT) que han proporcionado evidencias de eficacia combinada con un perfil de seguridad favorable (1).

35 Con el fin de que los pacientes obtengan un nivel elevado de efecto de un tratamiento autoadministrado como SLITone®, el cumplimiento debe ser alto (2). Dado que una de las piedras angulares del cumplimiento es la comodidad, es relevante mejorar esta característica del producto. La excelente tolerancia de la SLIT ha conducido a considerar la posibilidad de eliminar la fase de incremento de dosis. Esto mejoraría la comodidad para el paciente y, de este modo, se puede aumentar el cumplimiento y potencialmente incrementar el efecto del tratamiento. Este estudio se diseñó para evaluar la tolerabilidad de SLITone® sin aumentar la dosis en pacientes con alergia a ácaros o céspedes.

## **Materiales y procedimientos**

### Medicamento

45 SLITone® (ALK-Abelló) es una formulación líquida monodosis que contiene una solución de 0,2 ml que contiene una dosis de alérgeno de 200 UTE, en la que la solución es 50 % (v/v) de glicerol y 50 % (v/v) de agua.

### Pacientes

50 Se incluyó un total de 135 pacientes - 66 pacientes alérgicos a césped y 69 a ácaros) de edades comprendidas entre los 7 y los 55 años todos con un diagnóstico de rinitis o rinoconjuntivitis moderada-grave con/sin síntomas de asma debido a la sensibilidad a ácaros o céspedes. El diagnóstico se realizó mediante una prueba de punción cutánea (prueba de punción, ALK-Abelló, S.A., 100 BU/ml) positiva y/o IgE positiva (CAP  $\geq$  clase farmacéutica 2). De acuerdo con las recomendaciones de la OMS (3), el ensayo excluyó a los pacientes en los que estaba contraindicado el tratamiento con inmunoterapia, los sensibles a alérgenos distintos a los evaluados en el ensayo y los que habían recibido inmunoterapia previa.

### Diseño del estudio

El estudio era un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. La duración total fue 90 días.

5 Los pacientes fueron asignados a dos grupos. El grupo 1 (N=69) recibió tratamiento activo durante el estudio. Esto incluyó 10 días de incremento de dosis (T1), 20 días de tratamiento de mantenimiento (T2) y dos periodos consecutivos de 30 días de duración (T3 y T4) en el tratamiento de mantenimiento. El Grupo 2 (N=66) recibió aumento de dosis del placebo durante T1, mantenimiento con placebo durante T2 y tratamiento activo iniciado al principio de T3 y tratamiento activo continuado hasta el final del estudio (T4). Los datos se recogieron en el momento basal y a T1-T4. Cada paciente recibió una tarjeta en la que se anotaron todos los incidentes clínicos relacionados con cada dosis de tratamiento. El investigador anotó los acontecimientos adversos en los cuadernos de recogida de datos.

El estudio era doble ciego y el ciego no se abrió en ningún momento hasta finalizado el estudio. Todos los pacientes firmaron un formulario de consentimiento informado antes de comenzar su participación en el ensayo. El estudio fue aprobado por todos los Comités de Ética de los centros participantes, así como las Autoridades Sanitarias.

### 15 Tratamiento

20 SLITone® (ALK-Abelló) se administró por vía sublingual y está compuesto por un extracto de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* o *Dermatophagoides pteronyssinus* + *Dermatophagoides farinae*) o un extracto de una mezcla de céspedes (*Dactylis glomerata*, *Festuca pratensis*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Secale cereale*). El tratamiento consistía en 10 días de incremento de dosis con un vial multidosis (comenzando con 1 gota e incrementando a 10 gotas) y una fase de mantenimiento con contenedores monodosis. La administración se realizó una vez al día. La dosis de los principales alérgenos administrada en cada contenedor monodosis fue 2 µg del alérgeno principal 5 (para céspedes) y 0,8/0,4 µg de Der 1/Der 2 (para ácaros).

El aspecto, el olor y el sabor del tratamiento con placebo fueron similares a los del tratamiento activo.

### Estadística

25 Se usó estadística descriptiva. La descripción incluyó una serie de pacientes que notifican acontecimientos adversos (AA) (N), el porcentaje de pacientes que experimentan SS (%) y el número de AA (E).

### **Resultados**

De los 135 pacientes incluidos, 123 completaron el estudio. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. La edad de pacientes varió de 7 a 55 años con una media de edad de 22 en ambos grupos de tratamiento.

30 En el grupo 1, 36 pacientes recibieron extracto de césped y 33 recibieron extracto de ácaros en comparación con 33 que reciben extracto de césped y 33 que reciben extracto de ácaros en el grupo 2. Se notificó un total de 229 AA; El investigador evaluó 157 AA (68 y 89 en los grupos 1 y 2, respectivamente) como relacionados con el tratamiento y se incluyeron en el análisis. Los AA notificados con más frecuencia (> 5 % de los pacientes en cualquier grupo) relacionados con el tratamiento fueron picor oral, picor ocular, rinitis y edema sublingual (Tabla 2); en total, estos representaron el 57,3 % de todos los AA relacionados. El picor oral fue el AA notificado con más frecuencia relacionado con el tratamiento; 16 pacientes (23,2 %) notificaron 28 acontecimientos de picor oral en el grupo 1 en comparación con 21 pacientes (31,8 %) que notificaron 39 acontecimientos de picor oral en el grupo 2. El picor oral fue el único AA notificado por > 10 % de pacientes en cualquier grupo y como total representaron el 42,7 % de todos los acontecimientos.

40 El número total de dosis de SLIT administradas fue 6.258 y 6.081 en los grupos 1 y 2, respectivamente. La tasa de picor oral por dosis administrada por tiempo (T1 - T4) se muestra en la Tabla 3.

Los AA más frecuentes relacionados con el tratamiento para pacientes ≤ 14 años de edad (niños) y para pacientes > 14 años de edad (adolescentes y adultos) se muestran en la Tabla 4.

45 Un total de 5 pacientes se retiraron debido a acontecimientos adversos. En el grupo 1, tres sujetos se retiraron por dolor de cabeza en T1, asma, rinitis y prurito en T1 y edema sublingual en T4, respectivamente. En el grupo 2, dos sujetos se retiraron por disnea y tos en T2, y edema lingual y bucal en T4, respectivamente.

### **Discusión**

50 La finalidad de este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos fue investigar la tolerabilidad del SLIT administrado a diario sin una fase inicial de incremento de dosis. Los resultados presentados en el presente documento indican que SLITone® (céspedes y ácaros) es bien tolerado y que la tolerancia no se ve influida por la omisión de la fase de incremento de dosis. En general, el número de pacientes que comunican AA fue ligeramente mayor en el grupo 2 (que reciben aumento de dosis con placebo) en comparación con el grupo 1 (que reciben aumento de dosis de la sustancia activa) y también el número de acontecimientos. No obstante, cabe

destacar que en el grupo 2 se notificó un número considerable de acontecimientos durante el tratamiento con placebo (T1 y T2). El AA más frecuente notificado fue picor oral. El picor oral es un efecto secundario previsto y bien conocido de la inmunoterapia sublingual y ha sido notificado en la misma medida o con mayor frecuencia por otros autores (4-7).

5 El uso del aumento de dosis en SLIT es empírico y se basa en la tradición y probablemente adaptado a partir del necesario incremento escalonado de la dosis usado en la inmunoterapia subcutánea. Los datos de ensayos clínicos previos (4,6) y de estudios de farmacovigilancia (7) indican una tolerancia excelente de SLIT, pero no ha sido sino hasta recientemente que se ha planteado la discusión del impacto de la fase de incremento de dosis sobre la tolerabilidad. El posible impacto del incremento de la dosis en SLIT es especulativo. Suponiendo que el efecto del  
10 incremento de dosis en SLIT es para que el paciente pueda administrar la dosis de mantenimiento de un modo seguro tras el incremento de la dosis, los datos presentados en el presente documento prueban que esta hipótesis es errónea. El número de pacientes en el grupo 2 que notifican picor oral en T3 (cuando se inició el tratamiento activo como dosis de mantenimiento) fue mayor que en el grupo 1 en T1, pero esto fue similar al número de pacientes en el grupo 1 que notifican picor oral en T2, momento en el cual el efecto hipotetizado de la fase de  
15 incremento de dosis sobre la tolerabilidad del paciente dio un número menor. La tasa de picor oral por dosis administrada también indica que estos acontecimientos se notificaron con igual frecuencia en el grupo 1 en T2 y en el grupo 2 en T3- Adicionalmente, cuando se comparan los 30 primeros días de tratamiento activo en ambos grupos (T1+T2 para el grupo 1 y T3 para el grupo 2), la tasa acumulada de picor oral por dosis administrada fue 0,83 % y 0,74 % para el grupo 1 y el grupo 2, respectivamente. La corta duración de este estudio no permite llegar a ninguna  
20 conclusión firme sobre si la notificación de picor oral disminuirá con el tiempo o no. No obstante, las relativamente pocas retiradas observadas indican que los pacientes no consideraban molesto la intensidad ni la duración del picor oral.

El edema sublingual se notificó con más frecuencia en el grupo 2 que en el grupo 1.

25 Este tipo de acontecimiento se notificó en el grupo 2 cuando se administró el tratamiento activo (T3 y T4) y se resolvió en de 1 hora a 3 días. Un paciente se retiró del estudio debido a este AA en T4 tras un mínimo de 30 días con tratamiento activo. El edema sublingual también se notificó en el grupo 1 en T4. Cuando se comparó el picor oral en niños y en adolescentes y adultos, a partir de los datos parece que el picor oral se notifica con más frecuencia en niños que en adolescentes y adultos. Las razones de esto no son evidentes, pero parece un tema para investigaciones adicionales. No obstante, el número de retiradas entre niños no fue diferente del de adolescentes y  
30 adultos. Adicionalmente, las retiradas entre niños (N=2) no estaban relacionadas con el picor oral.

En conclusión, estos resultados del estudio indican que SLITone® (céspedes y ácaros) es bien tolerado y que el tratamiento se puede iniciar de un modo seguro sin incremento de dosis.

## Referencias

- 35 (1) Wilson DR, Torres LM, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2005; 60(1):4-12.  
 (2) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5):487-497.  
 (3) Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53(44):1-42.  
 (4) Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual  
40 immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55(9):842-849.  
 (5) Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(3):437-448.  
 (6) Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen  
45 allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(11):1253-1261.  
 (7) Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999; 54(10):1110-1113.

Tabla 1: Características del paciente

Total n= 135		Grupo 1	Grupo 2
		N= 69	N= 66
Sexo	Masculino	38 (55 %)	31 (47 %)
	Femenino	31 (45 %)	35 (53 %)
Edad (años)	Media (SD)	22,6 (± 11,2)	22,1 (± 9,7)
	≤ 14 años	21 (30 %)	19 (29 %)
	> 14 años	48 (70 %)	47 (71 %)

(continuación)

Total n= 135		Grupo 1	Grupo 2
		N= 69	N= 66
Diagnóstico	Rinitis	33 (48 %)	32 (48 %)
	Rinitis + asma	36 (52 %)	34 (52 %)
Retiradas	Total	6	6
	Relacionadas con AA	3	2

Tabla 2: AA más frecuentes (> 5 % en cualquier grupo) relacionados con el tratamiento

n= 135		Grupo 1	Grupo 2
		N= 69	N= 66
		N (%) E	N (%) E
Picor oral	T1	4 (5,9 %) 5	8 (12,1 %) 8
	T2	12 (18,2 %) 13	5 (7,6 %) 6
	T3	5 (7,7 %) 5	13 (20,6 %) 15
	T4	5 (7,8 %) 5	9 (14,8 %) 10
	Total	13 (23,2 %) 28	21 (31,8 %) 39
Picor ocular	T1	4 (5,9 %) 4	1 (1,5%) 1
	T2	1 (1,5%) 1	0 (0,0%) 0
	T3	0 (0,0%) 0	1 (1,6%) 1
	T4	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
	Total	5 (7,2%) 5	1 (1,5%) 2
Rinitis	T1	1 (1,5%) 1	1 (1,5%) 1
	T2	0 (0,0%) 0	1 (1,5%) 3
	T3	1 (1,5%) 1	0 (0,0%) 0
	T4	0 (0,0%) 0	1 (1,6%) 1
	Total	2 (2,9%) 2	4 (6,1 %) 5
Edema sublingual	T1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
	T2	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
	T3	1 (1,5%) 1	3 (4,8%) 3
	T4	1 (1,7%) 1	4 (6,6%) 4
	Total	1 (1,4%) 2	4 (6,1%) 7

5 El número de pacientes (N) que notifican los acontecimientos adversos más frecuentes (por > 5 % de los pacientes en cualquier grupo), el porcentaje de la población del grupo (%), el número de acontecimientos (E) y el momento de la notificación en ambos grupos de tratamiento. El grupo 1 recibió tratamiento activo de T1-T4, el grupo 2 recibió placebo durante T1 y T2. El número total de pacientes se corrige para los pacientes que notifican repetidamente el mismo tipo de acontecimientos adversos.

Tabla 3. Tasa de picor oral por dosis administrada (%) por tiempo de notificación

Tiempo	Grupo 1			Grupo 2		
	E	Dosis	Tasa (%)	E	Dosis	Tasa (%)
T1	5	875	0,57	8	811	0,99
T2	13	1288	1,01	6	1238	0,48
T3	5	2039	0,25	15	2027	0,74
T4	5	2056	0,24	10	2005	0,50
Total	28	6258	0,45	39	6081	0,64

E: Número de acontecimientos de picor oral

10 Tasa de acontecimientos por dosis administrada (%) en el acontecimiento adverso más frecuentemente notificado (picor oral) por momento de la notificación.

Tabla 4. Número de pacientes con acontecimientos adversos más frecuentemente notificados relacionados con el tratamiento por edad

	Grupo 1	Grupo 2
≤ 14 años	N (%) n= 21	N (%) n= 19
Picor oral	8 (38,1 %)	8 (42,1 %)
Picor ocular	1 (4,8 %)	1 (5,3 %)
Rinitis	2 (9,5 %)	3 (15,8 %)
Edema sublingual	0 (0,0 %)	2 (10,5 %)
> 14 años	n= 48	n= 47
Picor oral	8 (16,7 %)	13 (27,7%)
Picor ocular	4 (8,3%)	0 (0,0%)
Rinitis	0 (0,0%)	1 (2,1%)
Edema sublingual	1 (2,1%)	2 (4,3%)

Número de pacientes con el acontecimiento adverso más frecuentemente notificado relacionado con el tratamiento por edad.

**REIVINDICACIONES**

1. Un alérgeno para uso en prevención o tratamiento de alergia en un sujeto humano mediante administración oromucosa de una formulación de vacuna líquida en una pauta posológica que no comprende aumento de dosis.
- 5 2. El alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la concentración del alérgeno principal en una monodosis destinada a la administración diaria es de 0,05 a 50 µg, más preferentemente de 0,05 a 30 µg, más preferentemente de 0,06 a 25 µg, más preferentemente de 0,07 a 20 µg, más preferentemente de 0,08 µg a 15 µg, más preferentemente de 0,09 µg a 10 µg y, lo más preferentemente, de 0,1 µg a 7 µg.
- 10 3. El alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que está seleccionado del grupo que consiste en un alérgeno de polen de árbol, un alérgeno de polen de césped, un alérgeno de ácaro del polvo doméstico, un alérgeno del ácaro de almacenamiento, un alérgeno de malas hierbas, un alérgeno de moho, un alérgeno de gato o un alérgeno de perro.
4. El alérgeno para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la administración oromucosa es la administración sublingual.
- 15 5. El alérgeno para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se formula con un potenciador.
6. El alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el potenciador es glicerol.
7. Un alérgeno para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la vacuna comprende además un adyuvante seleccionado del grupo de sales metálicas que contienen oxígeno.
- 20 8. Un alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la sal metálica que contiene oxígeno está seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y fosfato cálcico.
9. Un alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la sal metálica que contiene oxígeno es hidróxido de aluminio.
- 25 10. Un alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la concentración de la sal metálica que contiene oxígeno es 0,035-1.000 mg/ml, más preferentemente 0,10-100 mg/ml, más preferentemente 0,25-10 mg/ml y, lo más preferentemente, 0,5-5 mg/ml.
11. El alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es un alérgeno de polen de árbol, que se formula junto con glicerol y la administración oromucosa es administración sublingual.
12. El alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el alérgeno de polen de árbol es un alérgeno de polen de abedul.
- 30 13. El alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es un alérgeno de polen de césped, que está formulado junto con glicerol y la administración oromucosa es administración sublingual.
14. El alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es un alérgeno de ácaro de polvo doméstico, que está formulado junto con glicerol y la administración oromucosa es administración sublingual.
- 35 15. El alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el alérgeno es alérgeno es un alérgeno de ácaro de almacenamiento, que está formulado junto con glicerol y la administración oromucosa es administración sublingual.
16. El alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es un alérgeno de malas hierbas, que está formulado junto con glicerol y la administración oromucosa es administración sublingual.
- 40 17. El alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es un alérgeno de moho, que está formulado junto con glicerol y la administración oromucosa es administración sublingual.
18. El alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es un alérgeno de gato, que está formulado junto con glicerol y la administración oromucosa es administración sublingual.
19. El alérgeno para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es un alérgeno de perro, que está formulado junto con glicerol y la administración oromucosa es administración sublingual.