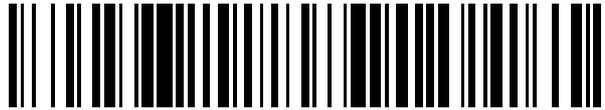


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 391**

51 Int. Cl.:

A61K 39/35 (2006.01)

A61K 39/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2009 E 09730293 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2265285**

54 Título: **Inmunoterapia alérgeno-específica a través de la mucosa con dosificación inicial después de comenzar la estación de polen**

30 Prioridad:

11.04.2008 DK 200800533

11.04.2008 US 44401 P

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

06.06.2013

73 Titular/es:

ALK-ABELLÓ A/S (100.0%)

Bøge Allé 6-8

2970 Hørsholm, DK

72 Inventor/es:

WÜSTENBERG, EIKE, GUNTHER y

PUCHERT, ECKHARD-CARL, ALBRECHT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 406 391 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

Inmunoterapia alérgeno-específica a través de la mucosa con dosificación inicial después de comenzar la estación de polen

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a inmunoterapia alérgeno-específica con administración de alérgenos a través de la mucosa para la prevención o el tratamiento de alergias ocasionadas por alérgenos estacionales.

Antecedentes

- 10 Actualmente, el tratamiento de enfermedades alérgicas se basa en evitar alérgenos, en farmacoterapia para el alivio de los síntomas y en inmunoterapia alérgeno-específica (ITAE). La ITAE es la única modalidad de tratamiento con posibilidad de alterar la evolución natural de la enfermedad al aumentar la tolerancia inmunológica, lo que supone reducciones prolongadas en los síntomas.

Las inyecciones subcutáneas de alérgenos han sido el enfoque principal para realizar la ITAE, que incluye inyecciones subcutáneas semanales a mensuales a pacientes alérgicos con un alérgeno seleccionado durante un periodo de tiempo prolongado (inmunoterapia alérgeno-específica subcutánea, ITAES).

- 15 Sin embargo, recientemente otra vía de administración de alérgenos, concretamente la administración sublingual, ha demostrado ser eficaz, la cual, en comparación con la vía subcutánea, ofrece diversas ventajas, que incluyen una mayor comodidad, cumplimiento y seguridad. Por ejemplo, se considera que el riesgo de reacciones alérgicas sistémicas graves después de inmunoterapia sublingual alérgeno-específica es más bajo que el de la administración de alérgenos a través de la mucosa oral ya que no conduce a absorción en el sistema vascular a ningún nivel significativo. Sin embargo, en algunos pacientes aún se observan otras reacciones secundarias de leves a moderadas, por ejemplo, en forma de reacciones alérgicas locales, prurito bucal y edema sublingual. Actualmente, la inmunoterapia sublingual alérgeno-específica (ITSL) se realiza administrando el alérgeno en forma de dosificación líquida (gotas o pulverizaciones) o en forma de dosificación sólida (comprimidos).

- 25 Por razones de seguridad, la inmunoterapia específica alérgeno-específica se ha realizado convencionalmente con un pauta posológica que se divide en dos fases de tratamiento consecutivas, en concreto una fase de dosificación progresiva en la que se administran dosis en aumento hasta conseguir una dosis de tratamiento eficaz y segura, cuya dosis se usa a lo largo de la fase de mantenimiento. Típicamente, en la ITAES, la fase de dosificación progresiva comprende inyecciones semanales durante un periodo de cuatro meses y la fase de mantenimiento comprende inyecciones mensuales. Con la ITSL, la fase de dosificación progresiva puede realizarse durante un periodo de tiempo más corto y las dosis se administran más frecuentemente.

- 30 Conocimientos actuales sugieren que el éxito de la inmunoterapia alérgeno-específica depende de la dosis acumulativa del alérgeno administrado (Kopp y Heinzmann, Applikationsformen der spezifischen Immuntherapie, Allergo J16,570-5 2007). Por lo tanto, en algunas circunstancias, se han aplicado fases de dosificación progresiva más aceleradas, tales como durante un periodo de 5 días (fase de dosificación progresiva rápida) o incluso durante menos días (fase de dosificación progresiva ultra-rápida) con mayores dosis de alérgeno. La dosificación progresiva también se aplica con administración sublingual del alérgeno en forma de dosificación líquida (tabla 2 en *Kopp y Heinzmann 2007*).

- 40 Con respecto a la inmunoterapia alérgeno-específica con alérgenos estacionales, tales como alérgenos procedentes de polen, al realizar la ITAE hay que tomar una precaución adicional. Actualmente, para evitar una carga desproporcionada de alérgenos se requiere comenzar la inmunoterapia alérgeno-específica al menos 2-4 meses antes de la estación del polen. Este requisito de iniciar la inmunoterapia antes de la estación del polen se basa en el hecho de que durante la estación del polen el sistema inmunitario de un sujeto alérgico ya está "sensibilizado" por el polen presente en el aire y esto puede conducir a la aparición de más episodios adversos relacionados con el tratamiento cuando éste se inicia durante este periodo. Por ejemplo, en la ITSL actual autorizada, la administración sublingual del alérgeno en formulación de comprimidos comprende una fase de dosificación no progresiva, pero la inmunoterapia debe iniciarse 4 meses antes de la estación del polen (tabla 2 en *Kopp y Heinzmann 2007*).

- 45 Sin embargo, muchos sujetos acuden por primera vez al médico preocupados por sus dolencias alérgicas cuando sufren los síntomas, es decir, durante la estación del polen y, a día de hoy, a estos sujetos sólo puede ofrecerse terapia sintomática. Normalmente, se solicita a los sujetos que vuelvan después de la estación del polen para comenzar la inmunoterapia, pero esto rara vez sucede porque se olvidan la cita una vez que ya no sufren los síntomas. Por ahora, a estos sujetos sólo puede ofrecerse terapia sintomática basándose en la recomendación descrita anteriormente.

- 50 Por lo tanto, aún continúa existiendo la necesidad de una inmunoterapia alérgeno-específica mejorada, en la que mas pacientes puedan beneficiarse de un tratamiento seguro y eficaz.

55

Seidenberg y col. (Clinical and Experimental Allergy, 36, 1201-1212, British Society for Allergy and Clinical Immunology, Annual Conference - julio 2006, compendio S17) describen un tratamiento de inmunoterapia para niños con una vacuna líquida para la alergia que comprende un alérgeno estacional que se administra por vía sublingual e incluye una fase de dosificación progresiva que se inicia poco antes de comenzar la estación o durante la estación.

- 5 El documento DE Utility Model 20 2007 004 567.0 desvela una inmunoterapia alérgeno-específica con alérgenos estacionales por administración parenteral, en la que la pauta posológica comprende una fase de dosificación progresiva que se inicia después de comenzar la estación del polen.

10 El documento WO 2007/051476 desvela el uso de un alérgeno para la fabricación de una formulación de vacuna líquida para prevenir o tratar la alergia en un sujeto por administración a través de la mucosa oral en una pauta posológica que comprende dosificación no progresiva.

15 Ronald Dahl y col (en inmunoterapia sublingual alérgeno-específica con alérgenos de gramíneas se proporciona un beneficio clínico prolongado con cambios inmunológicos progresivos durante 2 años, J Allergy Clin Immunol vol 121, No 2, págs. 512-518, 2007) desvelan una inmunoterapia alérgeno-específica con una forma de dosificación sólida que comprende un alérgeno estacional que se administra por vía sublingual en una pauta posológica diaria en la que la inmunoterapia comenzó 4-8 meses antes del inicio previsto de la estación del polen de gramíneas y el tratamiento fue continuado después de finalizar la estación del polen de gramíneas.

Sumario de la invención

20 Los autores de la presente invención han demostrado que, a pesar de esperar tener un mayor riesgo de sufrir episodios adversos, cuando la inmunoterapia alérgeno-específica, que comprende administrar un alérgeno estacional por administración a través de la mucosa para el tratamiento de alergias a alérgenos estacionales, se inicia intra-estacionalmente, es tanto eficaz como bien tolerada que cuando se inicia pre-estacionalmente.

25 Este hallazgo es muy sorprendente ya que hasta ahora esto se había recomendado y de hecho la práctica exigía que, para los alérgenos estacionales, era necesario comenzar la inmunoterapia alérgeno-específica a través de la mucosa, con suficiente antelación a la estación para reducir los efectos secundarios y, en particular, para evitar el riesgo de efecto secundarios graves, tales como choque anafiláctico. Ventajosamente, el inicio de inmunoterapia intra-estacional puede realizarse sin utilizar la fase de dosificación progresiva y aún así sin observar episodios adversos graves. Por tanto, la pauta posológica no comprende una fase de dosificación progresiva y una fase de mantenimiento distintas, sino que durante todo el periodo de tratamiento se administra la misma dosis de tratamiento (monodosis).

30 Por consiguiente, un primer aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación sólida formulada para adaptarse a una administración por vía mucosa que comprende una composición alérgica estacional para su uso en inmunoterapia alérgeno-específica para prevenir o tratar en un sujeto la alergia a dicha composición alérgica estacional mediante administración por vía mucosa, en el que la forma de dosificación sólida se administra en una pauta posológica monodosis, en la que la administración inicial a dicho sujeto se realiza en la estación alérgica de la composición alérgica. Como una ventaja, la inmunoterapia alérgeno-específica puede realizarse en una pauta posológica que es una pauta monodosis, es decir, en la que durante todo el periodo de tratamiento solo se usa una dosis de la composición alérgica. En otras palabras, la pauta posológica comprende una fase de dosificación no progresiva, es decir, la administración inicial se realiza sin fase de dosificación progresiva.

Descripción detallada

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

El término "mucosa" significa relacionado con cualquier mucosa inmunocompetente del organismo.

El término "mucosa oral" significa relacionado con la mucosa de la cavidad bucal, la mucosa sublingual y/o la mucosa de la faringe.

45 La expresión "forma de dosificación sólida" significa cualquier formulación sólida que es adecuada para la administración por vía mucosa, tal como particularmente administración a través de la mucosa oral, más particularmente administración a la mucosa de la cavidad oral o por administración sublingual.

La expresión "forma de dosificación líquida" significa cualquier formulación líquida que es adecuada para la administración por vía mucosa, tal como particularmente administración a través de la mucosa oral, más particularmente administración a la mucosa de la cavidad oral o por administración sublingual.

50 La expresión "administración inicial" significará, en el contexto de la presente invención, la primera administración por vía mucosa, tal como administración sublingual o bucal, de una dosis de una composición alérgica a un individuo sensibilizado contra dicho alérgeno, o dicha primera administración de una composición alérgica para inmunoterapia alérgica a un individuo sensibilizado contra dicho alérgeno después de un periodo de al menos 6 meses, tal como al menos 6, 9 meses antes de la estación alérgica de

dicho alérgeno.

5 La expresión “alérgeno estacional” significa cualquier alérgeno inhalante ambiental que se origine a partir de una fuente biológica emisora de alérgenos, que cada año en al menos un periodo tiene un nivel en el entorno suficiente para suscitar síntomas de alergia en al menos algunos pacientes, y que cada año en al menos un periodo tiene un nivel en el entorno insuficiente para suscitar síntomas de alergia en al menos algunos pacientes.

La expresión “composición alérgica” significa cualquier composición que contenga uno o más alérgenos, incluyendo composiciones biológicas y biológicamente derivadas y composiciones que contienen alérgenos sintéticos.

10 La expresión “fase de dosificación progresiva” significa un periodo de tratamiento durante el cual las dosis administradas de la composición alérgica se aumentan gradualmente hasta conseguir un nivel de dosis completa, que se usa en la siguiente fase de mantenimiento, y la fase de dosificación progresiva finaliza cuando se consigue dicho nivel de dosis completa, es decir, inmediatamente después de la administración de la primera dosis completa.

15 La expresión “fase de mantenimiento” significa un periodo de tratamiento a continuación de la fase de dosificación progresiva y durante la cual se administra una dosis completa de la composición alérgica, comenzando la fase de mantenimiento inmediatamente después de la administración de la primera dosis completa.

20 La expresión “estación alérgica” significa un periodo de tiempo, cuyo inicio es el primer día de tres días consecutivos, en el que el nivel de partículas que contienen alérgenos transmitidos por el aire está por encima de un valor umbral, que es el 5% del valor máximo medio de los 10 años previos, en uno o más lugares de medición en la región o país, y cuyo fin es el último día de tres días consecutivos, el que en el nivel de partículas que contienen alérgenos transmitidos por el aire está por debajo de un valor umbral, que es el 5% del valor máximo medio de los 10 años previos, en uno o más lugares de medición en la región o país.

25 La expresión “partículas que contienen alérgenos transmitidos por el aire” significa cualquier partícula que contenga alérgenos transmitidos por el aire que se origine a partir de una fuente biológica emisora de alérgenos, incluyendo polen, por ejemplo, de gramíneas, malas hierbas, plantas y árboles, esporas de hongos y cualquier otro resto biológico procedente de la fuente biológica emisora de alérgenos, que utilizan las autoridades competentes al medir el nivel de alérgenos en el entorno. La expresión “región o país” significa la región o el país que utilizan las autoridades competentes al controlar el nivel de alérgenos en el entorno. La expresión “valor máximo” significa la media de los tres días con los valores más altos de una estación.

30 La expresión “u-CE” significa Unidad de Calidad Estándar: la u-CE se determina de acuerdo con el procedimiento de estandarización de “biopotencia de CE” de ALK-Abelló A/S en el que 100.000 unidades de CE equivalen a la dosis de mantenimiento subcutánea convencional. Normalmente 1 mg de extracto contiene entre 100.000 y 1.000.000 unidades CE dependiendo de la fuente alérgica a partir de la cual se origine y del proceso de fabricación utilizado. La cantidad exacta de alérgeno puede determinarse mediante inmunoensayo, es decir, contenido total de alérgeno principal y una actividad alérgica total.

El término “tratamiento” significa curar, aliviar los síntomas o inhibir las causas de los mismos, de un modo parcial o completo.

40 El término “prevención” 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 suscitar alergia.

45 *Composición alérgica estacional*

Generalmente, un alérgeno estacional incluye cualquier alérgeno inhalante ambiental que se origine a partir de una fuente biológica emisora de alérgenos, que cada año en al menos un periodo tiene un nivel en el entorno suficiente para suscitar síntomas de alergia en al menos algunos pacientes, y que cada año en al menos un periodo tiene un nivel en el entorno insuficiente para suscitar síntomas de alergia en al menos algunos pacientes.

50 Por tanto, un alérgeno estacional incluye cualquier alérgeno estacional, inhalante, ambiental que se origine a partir de una fuente biológica emisora de alérgenos. Típicamente, dicho alérgeno estacional es un alérgeno procedente de polen, tal como alérgenos de polen de árboles, de plantas herbáceas, de malas hierbas y/o de gramíneas. Adicionalmente, durante el año se producen estacionalmente algunos alérgenos de hongos y mohos, por ejemplo, *Alternaria* y *Cladosporium*.

Alérgenos de polen importantes de árboles, gramíneas y plantas herbáceas como tales se originan a partir de los ordenes taxonómicos de Fagales, Oleales, Pinales y platanáceas incluyendo, entre otros, abedul (Betula), aliso (Alnus), avellano (Corylus), carpe (Carpinus) y olivo (Olea), cedro (Cryptomeria y Juniperus), plátano (Platanus), el orden de Poales incluyendo, entre otros, gramíneas de los géneros Lolium, Phleum, Poa, Cynodon, Dactylis, Holcus, Phalaris, Secale, y Sorghum, los órdenes Asterales y Urticales incluyendo, entre otros, plantas herbáceas de los géneros Ambrosia, Artemisia y Parietaria.

Como alérgenos inhalantes importantes de hongos y mohos que se producen estacionalmente, se encuentran, entre otros, los que se originan a partir de los géneros *Alternaria* y *Cladosporium*.

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, 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 l1, 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 de Molecular Breeding de cualquiera de estos con sus fragmentos intercambiados.

En una realización preferida de la invención el alérgeno se selecciona del grupo que consiste en un alérgeno de polen de árboles, un alérgeno de polen de gramíneas, un alérgeno de polen de malas hierbas, un alérgeno de polen de plantas herbáceas, un alérgeno estacional de mohos y un alérgeno estacional de hongos.

En otra realización más de la invención la composición comprende al menos dos tipos diferentes de alérgenos que bien se originan a partir de la misma fuente alergénica o bien a partir de diferentes fuentes alergénicas, tales como alérgenos del grupo 1 de gramíneas y alérgenos del grupo 5 de diferentes especies de gramíneas, alérgenos de malas hierbas de ambrosia común y gigante, alérgenos de hongos de *Alternaria* y *Cladosporium* y alérgenos de árboles de abedul, avellano, carpe, roble y aliso.

La composición alergénica puede ser un extracto alergénico, una fracción purificada de un extracto alergénico, un alérgeno modificado, un alérgeno recombinante y 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 típicamente representa sólo una isoforma de un alérgeno. El alérgeno mutante puede ser un mutante de unión baja a IgE, por ejemplo un alérgeno de unión baja a IgE de acuerdo con los documentos WO 99/47680, WO 02/40676 o WO 03/096869 A2. El alérgeno modificado puede ser cualquier derivado alergénico modificado, por ejemplo, por tratamiento químico, físico o enzimático, incluyendo, por ejemplo, alergoides. En una realización preferida la composición alergénica está en forma de extracto. En otra realización preferida la composición alergénica es un alérgeno recombinante. En una realización adicional preferida la composición alergénica es un alergoide. En una realización preferida adicional la composición alergénica es un mutante de origen natural de unión baja a IgE o un mutante recombinante de unión baja a IgE. Además, la composición alergénica puede ser una mezcla de diversos alérgenos, por ejemplo de 2 a 10 alérgenos, en particular de 3 a 9 alérgenos, más en particular de 4 a 8, y más en particular de 5 a 7 alérgenos.

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

La eficacia preferida de una formulación monodosis es de 100 a 1.000.000 u-CE, más preferentemente de 500 a 500.000 u-CE, más preferentemente de 1.000 a 300.000 u-CE, más preferentemente de 10.000 a 200.000 u-CE, más preferentemente de 25.000 a 150.000 u-CE y más preferentemente de 50.000 a 100.000 u-CE.

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

En el campo de extractos alergénicos, no hay ningún procedimiento de estandarización internacional aceptado. Existen diversas unidades diferentes de intensidad de extracto, es decir, bio-potencia. Los procedimientos empleados y las unidades utilizadas normalmente miden el contenido alergénico y la actividad biológica. Son ejemplos de los mismos las Unidades-CE (unidades de Calidad Estándar), las UAB (Unidades Alergénicas Biológicas), las UB (Unidades Biológicas), las UM (Unidades de Masa), las UI (Unidades Internacionales) y el IR (Índice de Reactividad). Por tanto, si se utilizan extractos de orígenes distintos a los desvelados en el presente documento, es preciso estandarizarlos frente a los extractos desvelados en el presente documento para determinar su potencia en unidades de CE o en cualquiera de las unidades anteriormente mencionadas. El asunto en cuestión 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 y Lowenstein H. (1980) Arb Paul Ehrlich Inst 75: 122.

La biopotencia, es decir, la actividad alergénica *in vivo*, de un extracto determinado depende de diversos factores, siendo el más importante el contenido de alérgenos principales en el extracto, que varía con la composición del

material de la fuente biológica.

La cantidad de extracto alergénico en gramos a utilizar para obtener una biopotencia deseada varía con el tipo de extracto en cuestión, y para un tipo de extracto determinado la cantidad de extracto alergénico varía de un lote a otro con la biopotencia real del extracto.

5 Para un lote de extracto dado, la cantidad de extracto alergénico en gramos a utilizar para obtener una bio-potencia deseada puede determinarse usando el siguiente procedimiento:

10 a) La biopotencia de diversas cantidades de un extracto de referencia se determina usando o más ensayos inmunológicos *in vivo* para establecer una relación entre la bio-potencia y la cantidad de extracto de referencia. Son ejemplos de dichos ensayos inmunológicos *in vivo* el ensayo de inoculación cutánea (SPT), el ensayo de Provocación Conjuntival (CPT), Provocación Bronquial con Alérgenos (BCA) y diversos ensayos clínicos en los que se controlan uno o más síntomas alérgicos, véase, por ejemplo Haugaard y col., J Allergy Clin Immunol, Vol. 91, No. 3, págs. 709-722, marzo 1993.

15 b) En base a la relación establecida entre la bio-potencia y el extracto de referencia, la bio-potencia de una o más dosis relevantes para su uso en las formas de dosificación de la invención se selecciona con la debida consideración de un equilibrio de los factores de i) el efecto del tratamiento o alivio de los síntomas de la 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. El equilibrio se realiza para obtener un efecto terapéutico máximo adecuado sin sufrir un nivel inaceptable de efectos secundarios. Los expertos en la técnica saben bien como equilibrar los factores.

20 La bio-potencia encontrada de una o más dosis relevantes puede expresarse en cualquier unidad de biopotencia disponible, tal como unidades CE, UAB, UI e IR, véase en líneas anteriores.

c) A partir del extracto de referencia se preparan uno o más extractos patrón de referencia de bio-potencia y, si se usan, los valores de unidad de biopotencia de los extractos patrón de referencia se calculan en base al valor de unidad de bio-potencia atribuido a una o más dosis relevantes, por ejemplo, puede obtenerse un patrón tal como para UAB a partir de la FDA como se ilustra más adelante.

25 d) Para los extractos patrón de referencia de cada tipo de extracto, se seleccionan diversos parámetros para evaluar la bio-potencia de los extractos. Son ejemplos de dichos parámetros de evaluación la actividad alergénica total, la cantidad de alérgenos principales definidos y la composición molecular global del extracto. La actividad alergénica total puede medirse utilizando un inmunoensayo competitivo *in vitro*, tal como ELISA y el inmunoensayo de luminiscencia (LIA) de MagicLite®, utilizando una mezcla de anticuerpos estándar suscitada contra el extracto obtenido usando procedimientos estándar, por ejemplo, anticuerpos suscitados en ratones o conejos, o un grupo de sueros de pacientes alérgicos. El contenido de alérgenos principales puede cuantificarse, por ejemplo, por inmunoelectroforesis en cohete (RIE) y compararse con los patrones de referencia. La composición molecular global puede examinarse usando, por ejemplo, inmunoelectroforesis cruzada (CIE) y electroforesis en geles de poliacrilamina con dodecil sulfato sódico (SDS-PAGE).

35 e) Para un lote determinado de extracto de bio-potencia desconocida (extracto de ensayo), la cantidad de extracto a utilizar para obtener un nivel de bio-potencia deseado (dosis eficaz para su uso en la forma de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención) puede determinarse de la siguiente manera: Para cada parámetro de evaluación seleccionado, el extracto de ensayo se compara con los extractos patrón de referencia usando los procedimientos de medición relevantes descritos anteriormente, y basándose en los resultados de la medición se calcula la cantidad del extracto que tiene la bio-potencia deseada.

45 Unidad de CE: La Unidad de CE se determina de acuerdo con el procedimiento de estandarización de "biopotencia de CE" de ALK-Abelló A/S, en el que 100.000 unidades CE equivalen a la dosis de mantenimiento subcutánea estándar. Normalmente, 1 mg de extracto contiene entre 100.000 y 1.000.000 Unidades CE, dependiendo de la fuente alergénica a partir de la cual se origina y del proceso de fabricación utilizado. La cantidad exacta de alérgeno puede determinarse por medio de inmunoensayos, es decir, contenido total de alérgeno principal y actividad alergénica total.

50 La UAB (Unidad de Alérgeno Biológico) es una unidad de potencia biológica determinada de acuerdo con los requisitos de la FDA para productos alergénicos descritos en "Quantitative determination of relative potency of allergenic extracts" ("Methods of the allergen products testing Laboratory" "ELISA competition assay". Página 15, número 49N-0012, FDA, octubre 1993). Una dosis de 100.000 Unidades CE contiene extractos de gramíneas igual a un contenido de 2.600-4.700 UAB de acuerdo con el procedimiento anterior. Del mismo modo, de acuerdo con el procedimiento anterior pueden evaluarse otros extractos.

Modo de administración

55 Como se ha mencionado, de acuerdo con la presente invención, la composición alergénica se formula para adaptarse a la administración por vía mucosa y se administra al paciente por administración a través de la mucosa ya que se sabe que esta vía de administración es más segura y apropiada que la inmunoterapia subcutánea.

La administración a través de la mucosa puede realizarse a través de cualquier mucosa inmunocompetente del organismo. La administración a través de la mucosa incluye administración oral, nasal, vaginal, sublingual, ocular, rectal, urinal, intramamaria, pulmonar, ótica (es decir a través del oído) o bucal, preferentemente administración bucal o sublingual.

5 En una realización particular de la invención la administración a través de la mucosa es una administración a través de la mucosa oral, es decir, administración a través de la mucosa bucal, sublingual y/o faríngea. La administración a través de la mucosa oral comprende cualquier procedimiento de administración, en el que la formulación se pone parcial o completamente en contacto con la mucosa de la cavidad oral y/o faríngea del paciente. Los procedimientos de administración a través de la mucosa oral incluyen administración sublingual y administración bucal. Por tanto, en
10 una realización específica de la invención, la administración a través de la mucosa es administración sublingual.

La administración sublingual de alérgenos es una vía de administración conocida. La administración puede realizarse colocando la formulación de vacuna debajo de la lengua y dejándola permanecer en ese lugar durante un corto 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 más preferentemente de 90 a
15 120 segundos.

Pauta posológica

La pauta posológica utilizada en la presente invención puede ser cualquier pauta posológica convencional usada para inmunoterapia alérgeno-específica a través de la mucosa en lo que respecta a la selección de dosis, número de dosis diarias, duración del tratamiento y frecuencia de administración.

20 Sin embargo, de acuerdo con la inmunoterapia alérgeno-específica a través de la mucosa de la presente invención, la administración inicial se realiza en la estación alérgica de la composición alérgica. En relación con esto la expresión "administración inicial" significa la primera administración de una dosis de una vacuna para la alergia adecuada para administración a través de la mucosa, tal como, particularmente administración sublingual o bucal, que contiene la composición alérgica o dicha primera administración después de un periodo de al menos 9 meses,
25 tal como 6 o 3 meses antes de la estación.

La administración inicial puede proporcionarse al inicio de la estación alérgica o después del inicio de la estación alérgica. En particular, la administración inicial se proporciona durante 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
30 semanas después del inicio de la estación alérgica.

La pauta posológica es una pauta monodosis, en la que durante todo el periodo del tratamiento se usa solo una dosis de la composición alérgica. En una realización ventajosa de la presente invención, la pauta posológica comprende una fase de dosificación no progresiva, es decir, la administración inicial se realiza sin fase de dosificación progresiva.

35 En una realización de la invención, el sujeto se somete a una pauta posológica que comprende una o dos (dos veces) administraciones diarias de la forma de dosificación. En otra realización de la invención la pauta posológica comprende la administración de la vacuna cada 2 días, cada 3 días o incluso cada 4 días. Por ejemplo, la pauta posológica 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. En una realización particular de la invención la pauta posológica comprende la administración de la vacuna durante al menos la duración de la estación alérgica. En una realización particular de la invención, la duración de la pauta posológica es de 12 meses a 48 meses, preferentemente de 24 meses a 42 meses, más preferentemente de 30 meses a 40 meses y más preferentemente
45 de 34 meses a 38 meses.

El periodo de administración de la pauta posológica 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 preferida de la invención, la pauta posológica comprende la administración en la estación alérgica durante al menos
50 tres años consecutivos.

Forma de dosificación

Como se ha mencionado, la forma de dosificación para su uso en la presente invención es una forma de dosificación sólida, tal como cualquier forma de dosificación sólida adecuada para administración a un tejido mucoso, tal como mediante administración bucal o sublingual, incluyendo comprimidos comprimidos, comprimidos no comprimidos,
55 comprimidos revestidos, comprimidos no revestidos, polvos, geles, supositorios, cápsulas y pastas.

Un ejemplo de una forma de dosificación sólida fabricada sin compresión es una forma de dosificación sólida

liofilizada de rápida disolución, tal como las formas de dosificación comercializadas con el nombre Zydis® y formas de dosificación desveladas en el documento WO 04/047794. Dichas formas de dosificación pueden fabricarse, por ejemplo, preparando una solución de agentes formadores de matriz y la sustancia activa, cargando la solución en las depresiones de una lámina de tipo blister laminada multicapa y sometiendo la lámina cargada a congelación y secado por congelación. Las formas de dosificación de rápida disolución fabricadas sin compresión son particularmente adecuadas para la administración a través de la mucosa oral.

La forma de dosificación de la invención puede comprender adicionalmente cualquier adyuvante y otros excipientes adecuados para una forma de dosificación sólida o líquida. Dichos excipientes son bien conocidos por el experto en la técnica e incluyen, por ejemplo, agentes humectantes, plastificantes, sustancias colorantes, cargas, conservantes, agentes ajustadores de la viscosidad, agentes tamponantes, agentes ajustadores de pH, agentes ajustadores de isotonicidad, sustancias mucoadhesivas y similares. El experto habitual en la técnica conoce bien ejemplos de estrategias de formulación.

El adyuvante puede ser cualquier adyuvante adecuado para una forma de dosificación sólida para administración mucosa, incluyendo sales de metal que contienen oxígeno, por ejemplo, hidróxido de aluminio, enterotoxina termo-lábil (TL), toxina colérica (TC), subunidad B de la toxina colérica (BTC), liposomas polimerizados, toxinas mutantes, por ejemplo LTK63 y LTR72, microcápsulas, interleucinas (por ejemplo, IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-12, INF γ), GM-CSF, derivados de MDF, oligonucleótidos CpG, LPS, MPL, fosfofacenos, Adju-Phos®, glucano, formulación de antígeno, liposomas, DDE, DHEA, DMPC, DMPG, Complejo DOC/Alumbre, adyuvante incompleto de Freund, ISCOM®, Adyuvante Oral LT, muramil dipéptido, monofosforil lípido A, muramil tripéptido y fosfatidiletanolamina.

Las soluciones acuosas de sales de metal que contienen oxígeno típicamente tienen forma de geles. Es imposible transformar una solución acuosa de una sal de metal que contiene oxígeno en una forma sólida, por ejemplo, por liofilización, que se vuelve a humidificar y a solubilizar después de la administración a un sujeto. Cuando las sales de metal que contienen oxígeno se someten a liofilización, es normal en la práctica usar un agente protector, tal como un sacárido, un alcohol de azúcar y/o un aminoácido, por ejemplo, como se describe en el documento WO 2007/038926.

En una realización particular de la invención, la forma de dosificación de la invención comprende un adyuvante de sal de metal que contiene oxígeno. Preferentemente, el catión metálico de la sal de metal 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 contenga oxígeno, incluyendo un anión orgánico e inorgánico, o una combinación de aniones orgánicos e inorgánicos. Son ejemplos de sales de metal que contienen oxígeno adecuadas, por ejemplo, aquellas en las 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 mezcladas de los mismos. Las sales de metal que contienen oxígeno comprenden adicionalmente complejos de coordinación. Una definición de complejos de coordinación se proporciona, por ejemplo, en The Handbook of Chemistry and Physics 56 Ed., Sección B, Capítulo 7 (197576).

En el contexto de la presente invención, la expresión "formas mezcladas" pretende incluir combinaciones de los diversos aniones así como combinaciones, por ejemplo, con cloruros y sulfuros.

Son ejemplos de sales de metal que contienen oxígeno de acuerdo con la invención el hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, acetato de aluminio, sulfato de aluminio y potasio, 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.

El pl de la sal de metal que contiene oxígeno está típicamente en el intervalo de 2-11. El pl para proteínas alergénicas está típicamente en el intervalo de 4-9. Preferentemente, el alérgeno y la sal de metal que contiene oxígeno se seleccionan de tal manera que el pl del alérgeno sea inferior al pl de la sal de metal que contiene oxígeno.

Cuando como sal de metal que contiene oxígeno se usa, por ejemplo, hidróxido de aluminio, la concentración de hidróxido de aluminio en la solución usada para liofilización es preferentemente 0,035-1.000 mg/ml, más preferentemente 0,10-100 mg/ml, más preferentemente 0,25-10 mg/ml y más preferentemente 0,5-5 mg/ml. Para las otras sales de metal que contienen oxígeno, la concentración de la sal de metal es preferentemente 0,035-1.000 mg/ml, más preferentemente 0,35-100 mg/ml, más preferentemente 0,7-50 mg/ml y más preferentemente 1,0-20 mg/ml. La concentración del alérgeno en la solución es preferentemente 0,01-100 mg/ml, más preferentemente 0,1-10 mg/ml. La proporción de sal de metal que contiene oxígeno con respecto a alérgeno es preferentemente de 0,1 a 100, más preferentemente de 1 a 20. El grado de alérgeno adsorbido a la sal de metal que contiene oxígeno es típicamente del 5 al 99%, más preferentemente de 10 al 99% de la cantidad añadida. La adsorción del alérgeno a la sal de metal que contiene oxígeno depende del sistema tampón y de las condiciones de reacción, incluyendo la temperatura y el tiempo de reacción, en el que se realiza la adsorción.

Las sales de metal que contienen oxígeno pueden caracterizarse mediante una diversidad de parámetros químicos, físico-químicos como propiedades de adsorción, solubilidad y disolución, carga iónica medida como el punto isoeléctrico pI (pH en el que la carga neta de la sustancia es cero para un compuesto que puede disociarse), constantes de disociación, coordinación de complejo, configuraciones electrónicas, valencia, orbitales de enlace y orbitales de anti-enlace, propiedades de depósito, propiedades de adhesión, características de superficie, características de partículas y la adyuvancia.

Se piensa que la sustancia biológicamente activa se adsorbe (o se acopla) a la sal de metal que contiene oxígeno, y esta adsorción contribuye a la eficacia de la vacuna. Diversos factores pueden ser importantes o influir en la adsorción entre la sustancia activa y la sal de metal 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 del tiempo en el que se realiza la reacción de adsorción, las condiciones de la mezcla, las concentraciones de los diversos componentes en las vacunas, envases, temperatura, almacenaje, tampones y excipientes. También se ha observado que la adsorción de la sustancia activa puede estar influenciada por la carga neta/global de la sal de metal y la carga de la sustancia activa, ambas dependientes del pH. Una característica adicional que se piensa que es importante es la solubilidad de las sales de metal que contienen oxígeno.

Otra característica de las sales que contienen oxígeno es la protección de la sustancia activa manteniendo el pH ideal para la sustancia activa en el microambiente, impidiendo así la degradación ácida o protegiendo la sustancia activa contra la degradación enzimática permitiendo de esta manera liberar la sustancia.

Adicionalmente, algunas de las sales de metal que contienen oxígeno tienen una capacidad tampón. Esto puede producir un microambiente *in vivo* en la formulación de la vacuna, que protege la sustancia activa del medio degradable.

Una característica adicional de la sal (o sales) de metal que contiene oxígeno es su capacidad de adherirse a la membrana mucosa. Se piensa que esto aumenta la absorción del alérgeno a través de la membrana mucosa.

Para diversas sales de metal que contienen oxígeno (por ejemplo $Al(OH)_3$, $AlPO_4$, Ca_3PO_4), el intervalo de tamaño de partículas es entre 0,5 y 15 μm .

Ejemplos

Ejemplo 1

Evaluación de seguridad del inicio de la inmunoterapia intra-estacional alérgeno-específica con una vacuna sublingual para la alergia

Diseño del estudio

Este estudio está basado en datos relacionados con el inicio intra-estacional del tratamiento en pacientes con alergia al polen. Los datos incluyen datos de pacientes, historial alérgico de los pacientes, resultados clínicos con tratamiento usando una vacuna para el tratamiento de la alergia al polen de gramíneas, protocolos de administración y reacciones alérgicas registradas durante el periodo de tratamiento. Se obtuvieron datos de 141 pacientes, a los que inicialmente se les administró el TEST PRODUCT® en la estación del polen de gramíneas. Se documentó una visita de seguimiento de 126 pacientes.

El inicio de la estación del polen se determinó de acuerdo con los datos de polen de Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst que definen el inicio de la estación como el primer día de tres días consecutivos con un recuento de polen $\geq 6/m^3$. Para incluir en este estudio se eligieron pacientes en los que la administración inicial del Tryal Product® (Producto de Ensayo) se realizó entre el 10/04/2007 y el 31/08/2007 y el tratamiento comenzó inmediatamente después de esta administración del producto de ensayo. A los pacientes se les administró GRAXAZ® una vez al día.

Producto de Ensayo

Como Producto de Ensayo se utilizó un comprimido liofilizado oral de rápida disolución para administración sublingual que contenía un extracto de alérgenos de polen de gramíneas (*Phleum pratense*). La dosificación fue de 75.000 u de CE. El Producto de Ensayo se obtuvo en ALKAbelló A/S y se conocía con el nombre comercial GRAXAZ®.

Procedimientos estadísticos

Se realizó un análisis estadístico descriptivo. La evaluación de acuerdo con el principio de pares coincidentes utilizó un estudio con un inicio de tratamiento pre-estacional con el Tryal Product® (Producto de Ensayo) como referencia. Los pares coincidentes se construyeron usando tres criterios:

- Edad (años) ≤ 17 , 18 - 50, > 50

- Manifestación clínica (rinitis o rinoconjuntivitis (sin dolencias bronquiales), asma bronquial (con o sin rinitis o rinoconjuntivitis))
- Duración del tratamiento (sólo una toma, al menos una visita posterior).

Pacientes

- 5 El tratamiento con el Tryal Product® (Producto de Ensayo) se inició en la estación para N=141 pacientes documentados. Para cada uno de estos pacientes se identificó un compañero al azar con las mismas características identificadas en la población del estudio con un inicio pre-estacional de tratamiento con el Tryal Product® (Producto de Ensayo). Para los pacientes en el estudio con un inicio pre-estacional la duración del tratamiento pre-estacional fue de al menos 10 días.
- 10 La edad de los pacientes varió de 9 a 68 años (media: 32 años). La duración media de dolencias fue de 6 años desde la primera aparición de los síntomas alérgicos. Durante un periodo de al menos 2 años se había diagnosticado alergia al polen de gramíneas. El sexo estaba casi equilibrado. En la mayoría de los pacientes las dolencias se manifestaron como rinitis (97,2%) y como conjuntivitis (72,3%). Se registró asma bronquial en el 31,2% de los pacientes. Se presentaron una o más alergias de Tipo I simultáneas en el 48,2%, predominantemente alergias al polen distintas (39,7%), alergias a epitelios de animales (16,3%) y alergias a ácaros del polvo de las casas (15,6%). Y se documentó síndrome de alergia oral en 9 pacientes (6,5%).

El estado de inmunoterapia se clasificó de la siguiente manera:

- Inmunoterapia por primera vez de alergia al polen de gramíneas: 78,0%
- Nueva inmunoterapia después de inmunoterapia completa previa: 13,5%
- 20 • Cambio al Tryal Product® (Producto de Ensayo) a partir de inmunoterapia incompleta: 8,5%.

En 5 pacientes más se registró un tratamiento previo:

- Alergias a ácaros del polvo (3 pacientes)
 - Mezcla de árboles (2 pacientes)
 - Se registró inmunoterapia para una alergia simultánea en 24 pacientes.
- 25 En este Ejemplo las expresiones “pre-estacionalmente” e “intra-estacionalmente” significan antes de y en la estación de polen del alérgeno específico, respectivamente, al cual eran alérgicos los pacientes y con en que se trató a los pacientes.

Resultados sobre Reacciones Farmacológicas Adversas (RFA)

Inicio del tratamiento intra-estacional

- 30 Después de la administración inicial, un total de 46 pacientes sufrió Reacciones Farmacológicas Adversas (RFA). Las RFA fueron tolerables para 45 pacientes e intolerables para 1 paciente, para el cual no se prescribió el producto de ensayo. Se administraron fármacos de tipo antihistaminas por vía oral que aliviaron los síntomas de 17 pacientes (12,1%) antes del inicio de la administración del producto de ensayo (medicación previa). La frecuencia de RFA para pacientes que no recibieron medicación previa fue de 32/89 (36,0%). La frecuencia de RFA para pacientes que recibieron medicación previa fue de 5/17 (29,4%). Entre los dos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas (ensayo χ^2 : $p = 0,6040$).

- 40 El producto de ensayo se prescribió en 136 casos (96,5%). Diez pacientes no volvieron para una visita posterior, lo cual dio un resultado de 126 pacientes. Entre los 5 pacientes que suspendieron el tratamiento después de la administración inicial del producto de ensayo, sólo abandonó un paciente debido a una reacción intolerable. Para los pacientes que recibieron el producto de ensayo, se recomendó medicación para aliviar los síntomas a 21 pacientes, aunque no se disponía de información sobre si se recomendaba medicación para aliviar los síntomas para todos los pacientes. El número medio de días de tratamiento intra-estacional fue de 87,5. En nueve pacientes se produjeron RFA producidas en la estación. Las RFA se clasificaron de la siguiente manera (15 episodios sobre el nivel de Clasificación por Grupos y Sistemas (SOC)):

- 45 • Trastornos gastrointestinales, incluyendo síntomas en la cavidad oral y garganta: N = 9 (7,1%)
- Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: N = 1 (0,8%)
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: N = 4 (3,2%)
- Trastornos en la piel y tejido subcutáneo: N = 1 (0,8%).

Inicio del tratamiento pre-estacional

- 50 Para todos los pacientes de la población sometida a inicio de tratamiento intra-estacional, pudo identificarse un compañero en la población sometida al inicio del tratamiento pre-estacional (estudio de referencia). Después de la administración inicial, en el estudio de referencia, 53 pacientes en total sufrieron reacciones farmacológicas adversas tolerables (52) o intolerables (1). En el estudio de referencia, el producto de ensayo se prescribió a todos

los pacientes, pero de acuerdo con el tercer criterio de pares coincidentes, precisamente 126 volvieron a una visita posterior. En el grupo de pacientes del estudio de referencia, se observaron RFA en 26 casos. Estas reacciones se clasificaron de la siguiente manera (40 episodios sobre el nivel SOC).

- Trastornos oculares: N = 3 (2,4%)
- 5 • Trastornos gastrointestinales, incluyendo síntomas en la cavidad oral y garganta: N = 18 (14,3%)
- Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: N = 3 (2,4%)
- Trastornos del sistema inmunitario: N = 1 (0,8%)
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: N = 1 (0,8%)
- 10 • Investigaciones: N = 1 (0,8%)
- Trastornos del sistema nervioso: N = 2 (1,6%)
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: N = 7 (5,6%)
- Trastornos en la piel y tejido subcutáneo: N = 4 (3,2%).

Pares coincidentes para el análisis de administración inicial del producto de ensayo

15 En la tabla 1 se ofrece una comparativa intra-pares de la población sometida al inicio del tratamiento intra-estacional y la población de estudio de referencia después de la administración inicial.

	Estudio pre-estacional		
Estudio intra-estacional	Sin RFA	Tolerables a RFA	Intorelables a RFA
Sin RFA	62	32	1
Tolerables a RFA	25	20	-
Intorelables a RFA	1	-	-

Tabla 1: Análisis de pares coincidentes de la población de tratamiento intra-estacional y la población del grupo de referencia después de administración inicial del producto de ensayo (ensayo de Bowker: p = 0,8352).

20 Como se muestra en la Tabla 1, 62 pares de pacientes ambos compañeros tuvieron RFA y 20 pares de pacientes ambos compañeros tuvieron RFA tolerables. 25 pacientes del estudio intra-estacional tuvieron RFA tolerables, mientras que sus compañeros del estudio pre-estacional no tuvieron RFA y 32 pacientes del estudio intra-estacional no tuvieron RFA, mientras que sus compañeros del estudio pre-estacional tuvieron RFA tolerables. Finalmente, 1 paciente del estudio intra-estacional tuvo RFA intolerables, mientras que el compañero del estudio pre-estacional no tuvo RFA y 1 paciente del estudio intra-estacional no tuvo RFA, mientras que el compañero del estudio pre-estacional tuvo RFA intolerables.

25 El ensayo de Bowker muestra diferencias no relevantes entre las dos poblaciones de tratamiento. En total 59 pares obtuvieron valores discordantes, la relación 26:33 a favor del inicio intra-estacional de la terapia con el producto de ensayo no es relevante.

Conclusión

30 El tratamiento con el producto de ensayo en una pauta posológica usando inicio de administración intra-estacional se tolera bien, dado que 45 pacientes de 141 sufrieron RFA tolerables después de la administración inicial, mientras que solamente un paciente sufrió RFA intolerables. Además, solamente 9 pacientes de 126 sufrieron RFA tolerables en la estación alérgica después de tratamiento continuado y ningún paciente sufrió RFA intolerables en la estación. En comparación con el inicio del tratamiento pre-estacional 52 pacientes de 141 sufrieron RFA tolerables después de la administración inicial.

35 Además, no hay indicios de que el producto de ensayo sea menos bien tolerado, cuando el tratamiento comienza intra-estacionalmente en comparación con cuando el tratamiento comienza pre-estacionalmente.

Ejemplo 2

Efecto farmacodinámico y tolerabilidad del tratamiento iniciado en la estación del polen de gramíneas en sujetos con rinoconjuntivitis estacional inducida por el polen de gramíneas.

40 *Objetivo del ensayo*

Investigar la tolerabilidad así como el efecto farmacodinámico del producto de ensayo (extracto alérgico natural del polen de gramíneas) en comparación con placebo cuando el tratamiento de pacientes alérgicos al polen de gramíneas se inicia durante la estación de polen de gramíneas.

Producto de ensayo

Como producto de ensayo se usó un comprimido liofilizado oral de rápida disolución para administración sublingual que contenía un extracto de alérgenos de polen de gramíneas (*Phleum pratense*). La dosificación fue de 75.000 SQ-T. El producto de ensayo se obtuvo de ALK-Abelló A/S y se conocía con el nombre comercial GRAXAZ®.

5 *Diseño del ensayo*

El ensayo de la presente invención fue un ensayo multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos en el que los sujetos recibieron el producto de ensayo o placebo una vez al día comenzando durante toda la estación de polen de gramíneas. Los sujetos se trataron durante toda la estación de polen de gramíneas durante al menos 8 semanas (+ 1-2 semanas).

10 *Sujetos*

Los sujetos eran adultos con rinoconjuntivitis inducida por el polen de gramíneas con o sin asma controlado o parcialmente controlado con síntomas clínicamente relevantes, con respuesta positiva a *Phleum pratense* en el ensayo de inoculación cutánea (SPT) y diagnosticados con ensayos IgE específicos a polen de gramíneas. Los sujetos no pueden haber estado en tratamiento con inmunoterapia con alérgenos de polen de gramíneas durante los cinco años anteriores. Se incluyó un número total de 276 sujetos.

15

Exposición a alérgenos

Entidades regionales recogieron recuentos de polen de gramíneas y de acuerdo con esto reflejaron los recuentos de polen de gramíneas presentes en la zona del centro. Se había previsto que la mayoría de los sujetos del ensayo residiesen y/o trabajasen cerca de la zona geográfica general de la oficina del investigador y por lo tanto estuviesen expuestos a los niveles de polen de gramíneas estacionales medidos y registrados. El comienzo de la estación del polen de gramíneas se definió como el primer día de los tres días consecutivos con recuentos de polen de gramíneas de ≥ 10 granos/m³ (que corresponde a al menos un pronóstico de polen moderado por Deutscher Wetterdienst).

20

Evaluaciones farmacodinámicas/inmunológicas

La eficacia se evaluó principalmente demostrando una diferencia en cuanto al nivel de anticuerpos bloqueantes de IgE aproximadamente 8 semanas después del inicio del tratamiento en sujetos tratados con el producto de ensayo en comparación con sujetos tratados con placebo. En segundo lugar, se evaluó la eficacia determinando niveles de anticuerpos IgE e IgG₄ aproximadamente 8 semanas después del inicio del tratamiento en sujetos tratados con el producto de ensayo en comparación con sujetos tratados con placebo. Se seleccionó el criterio de valoración principal del efecto farmacodinámico para demostrar el inicio de un efecto inmunomodulador del producto de ensayo cuando el tratamiento se inició dentro de la estación de polen de gramíneas.

30

Evaluación de la tolerabilidad

La tolerabilidad se evaluó mediante el número total de episodios adversos (EA), el tipo y la gravedad durante el período del ensayo, el número total de suspensiones, los síntomas de la rinoconjuntivitis, el uso de medicación para la alergia y/o asma, FEV1, síntomas vitales y revisiones médicas aproximadamente 8 semanas antes del inicio del tratamiento. La tolerabilidad es un aspecto principal del inicio de la inmunoterapia alérgeno-específica en la estación y fue controlada por el investigador y el sujeto a lo largo de la parte del ensayo del tratamiento.

35

El investigador evaluó la gravedad máxima de un EA usando las siguientes definiciones:

- Leve: síntomas transitorios, sin interferencia con las actividades diarias del sujeto.
- Moderada: síntomas marcados, interferencia moderada con las actividades diarias del sujeto.
- Grave: interferencia considerable con las actividades diarias del sujeto, inaceptable.

40

Resultados

Efecto farmacodinámico

El nivel del factor bloqueante de IgE aumentó en los dos grupos de tratamiento durante el período de tratamiento con un incremento significativamente mayor en el grupo tratado con el producto de ensayo.

45

En relación con los criterios de valoración farmacodinámicos secundarios, el nivel de IgE aumentó considerablemente más durante el período de tratamiento en el grupo tratado con el producto de ensayo en comparación con el grupo tratado con placebo. Un análisis no paramétrico del cambio de IgE desde la línea basal mostró que esta diferencia era significativamente a favor del producto de ensayo. El nivel de IgG₄ aumentó considerablemente más durante el período de tratamiento en el grupo tratado con el producto de ensayo en comparación con el grupo tratado con placebo. Un análisis no paramétrico del cambio de IgG₄ desde la línea basal mostró que esta diferencia era significativamente a favor del producto de ensayo.

50

Tolerabilidad

Un total del 39% de los sujetos sufrió al menos 1 EA relacionado con el tratamiento, 44% en el grupo tratado con el producto del ensayo y 18% en el grupo tratado con placebo. La mayoría de los AE relacionados con el tratamiento fueron leves (72%) o moderados (28%) en cuanto a la gravedad. Ninguno de los EA se consideró como graves. Los EA más frecuentemente registrados relacionados con el tratamiento con el producto de ensayo fueron principalmente reacciones locales en oído, boca y garganta (prurito oral en el 18% de los sujetos), irritación de garganta (7%), prurito ótico (4%) y tos (4%).

Los resultados de tolerabilidad pueden resumirse de la siguiente manera:

- El inicio del tratamiento con Grazax en la estación se toleró generalmente bien.
- La mayoría de los EA (incluyendo los EA relacionados con Grazax) fueron leves o moderados en cuanto a la gravedad.
- Los EA más frecuentemente registrados relacionados con el tratamiento con Grazax fueron reacciones locales en oído, boca y garganta siendo el prurito oral el más frecuente.
- 24 sujetos sufrieron al menos 1 de los 3 SMQ predefinidos (reacción anafiláctica, angioedema y asma/broncoespasmo). La mayoría de estos sujetos se encontraban en el grupo tratado con Grazax. 4 sujetos sufrieron EA clasificados en la reacción anafiláctica SMQ, pertenecientes todos al grupo tratado con Grazax. Todas estas reacciones fueron leves o moderadas en cuanto a la gravedad, todos los sujetos permanecieron en el ensayo y todos los sujetos se recuperaron por completo.
- No se observaron diferencias obvias entre el grupo tratado con Grazax y tratado con placebo con respecto a la puntuación del síntoma de rinoconjuntivitis aunque la puntuación fue ligeramente menor en el grupo tratado con Grazax durante todo el período de tratamiento y durante el GPS.
- No se observaron diferencias obvias entre el grupo tratado con Grazax y tratado con placebo con respecto al uso de la medicación para la alergia/asma aunque el número de sujetos que usaban medicación y el número medio de días con medicación fue ligeramente menor en el grupo tratado con Grazax en comparación con el grupo tratado con placebo.
- No se observaron problemas de seguridad para FEV₁, síntomas vitales y revisiones médicas.

Conclusión

El ensayo de la presente invención demuestra que el inicio en estación del producto de ensayo induce una respuesta inmunomoduladora después de aproximadamente 9 semanas de tratamiento. Además, el perfil de tolerabilidad global para el tratamiento con el producto de ensayo iniciado durante la estación del polen de gramíneas fue comparable al que previamente se había observado en otros ensayos con el producto de ensayo en el que el tratamiento se inició antes de la estación.

En los análisis de los parámetros del efecto farmacodinámico, factor bloqueante de IgE, IgE e IgG₄, se descubrió una respuesta inmunológica significativa en sujetos tratados con el producto de ensayo con inducciones significativamente más altas del factor bloqueante de IgE, IgE e IgG₄ observadas para el grupo tratado con el producto de ensayo en comparación con el grupo tratado con placebo después de aproximadamente 9 semanas de tratamiento. Estos resultados coinciden con los resultados inmunológicos obtenidos en otros ensayos clínicos realizados con el producto de ensayo.

El inicio en la estación del producto de ensayo fue generalmente bien tolerado y la tolerabilidad fue compatible con la que se había observado en otros ensayos clínicos realizados con el producto de ensayo cuyo tratamiento se inició antes de la estación del polen de gramíneas.

Los episodios adversos relacionados con IMP más frecuentemente registrados fueron reacciones locales de leves a moderadas en la boca, garganta u oído, principalmente prurito oral. Durante el ensayo no se registraron episodios adversos graves relacionados con el producto de ensayo. No se observaron diferencias obvias entre el producto de ensayo y el placebo con respecto a los síntomas de rinoconjuntivitis o el uso de medicación para rinoconjuntivitis y/o asma reforzando adicionalmente la tolerabilidad aceptable del inicio en la estación del tratamiento con el producto de ensayo. Finalmente, no se observaron problemas de seguridad relacionados con FEV₁, síntomas vitales o revisiones médicas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma de dosificación sólida formulada para ser apropiada para su administración por vía mucosa que comprende una composición alérgica estacional para su uso como un medicamento en inmunoterapia alérgeno-específica para prevenir o tratar la alergia a dicha composición alérgica estacional en un sujeto mediante administración por vía mucosa, en la que la forma de dosificación sólida se administra con un pauta posológica monodosis, en la que la administración inicial se realiza en la estación alérgica de la composición alérgica.
- 10 2. Una forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la administración inicial es proporcionada 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 estación alérgica.
3. Una forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma de dosificación es administrada diariamente.
4. Una forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma de dosificación se administra una o dos veces al día.
- 15 5. Una forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la duración de la pauta posológica es de 12 meses a 48 meses, preferentemente de 24 meses a 42 meses, más preferentemente de 30 meses a 40 meses y más preferentemente de 34 meses a 38 meses.
6. Una forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el alérgeno de la composición alérgica estacional está derivada de polen.
- 20 7. Una forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el alérgeno de la composición alérgica estacional está seleccionada del grupo que consiste en un alérgeno de polen de árboles, un alérgeno de polen de gramíneas, un alérgeno de polen de malas hierbas, un alérgeno de polen de plantas herbáceas, un alérgeno estacional de moho y un alérgeno estacional de hongos.
- 25 8. Una forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la administración por vía mucosa es una administración oral, nasal, vaginal, sublingual, ocular, rectal, urinal, intramamaria, pulmonar, ótica, (es decir, a través del oído) o bucal.
9. Una forma de dosificación sólida para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la administración por vía mucosa es una administración a través de la mucosa oral.
- 30 10. Una forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la administración por vía mucosa es una administración sublingual.
11. Una forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma de dosificación sólida está seleccionada del grupo que consiste en comprimidos comprimidos, comprimidos no comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos no revestidos, polvos, geles, supositorios, cápsulas y pastas.
- 35 12. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración del alérgeno principal en una monodosis concebida para una administración diaria es de 0,05 a 50 µg, más preferentemente de 0,05 µg a 30 µg, más preferentemente de 0,06 µg a 25 µg, más preferentemente de 0,07 µg a 20 µg, más preferentemente de 0,08 µg a 15 µg, más preferentemente de 0,09 µg a 10 µg y más preferentemente de 0,1 µg a 7 µg.
- 40 13. Una forma de dosificación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición alérgica está seleccionada del grupo que consiste en un extracto de alérgeno, una fracción purificada de un extracto de alérgeno, un alérgeno modificado, un alérgeno recombinante y un mutante de un alérgeno recombinante.