

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 319**

51 Int. Cl.:

A61K 39/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2012 PCT/GB2012/050584**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12123759**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2012 E 12712344 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2686013**

54 Título: **Tratamiento para la alergia a los cacahuetes**

30 Prioridad:

17.03.2011 GB 201104537

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

20.09.2017

73 Titular/es:

**CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITALS NHS
FOUNDATION TRUST (100.0%)
Hills Road
Cambridge, Cambridgeshire CB2 0QQ, GB**

72 Inventor/es:

**CLARK, ANDREW y
EWAN, PAMELA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 633 319 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

Tratamiento para la alergia a los cacahuetes

5 La presente invención se refiere al tratamiento de la alergia a los cacahuetes mediante inmunoterapia oral (ITO).

La alergia a los cacahuetes es habitual y afecta al 1-2 % de los niños pequeños en Europa y EE. UU. [1-3] y, a diferencia de otras alergias alimentarias habituales de la infancia (por ejemplo, a los huevos de gallina), su resolución es poco frecuente [4]. La calidad de vida de las familias afectadas se reduce debido al miedo constante a elegir correctamente los alimentos y a la probabilidad de que se produzca una anafilaxis [5, 6]. A pesar de la mejor gestión actual, las familias con niños con alergia a los cacahuetes no saben bien cómo evitar y también tratar las emergencias de alergias alimentarias [7]. Las reacciones accidentales son comunes (se han indicado unas tasas de incidencia anual de reacciones accidentales del 3, 14, y 50 % en estudios a gran escala [8]). Casi un tercio de los niños alérgicos a los frutos secos no pueden reconocer el fruto seco al cual son alérgicos; esta falta de reconocimiento les hace estar en mayor riesgo de una ingestión no intencionada [9]. Por tanto, es necesario desarrollar una terapia modificadora de enfermedad para la alergia a los cacahuetes.

La inmunoterapia para la alergia a insectos que pican y por inhalación mediante una inyección subcutánea ha demostrado ser eficaz y segura. Un estudio temprano de la inmunoterapia subcutánea para la alergia a los cacahuetes mostró una tendencia a ser beneficiosa, pero se detuvo tras una reacción adversa grave [10]. Se ha estudiado la inmunoterapia oral (ITO) para el tratamiento de la alergia persistente al huevo de gallina y a la leche de vaca [11, 12]. Se estudió la inmunoterapia sublingual con extracto de avellana en un pequeño grupo de sujetos con alergia a las avellanas, y demostró un aumento en el umbral de dosis [13]. Dos estudios recientemente publicados de inmunoterapia oral para la alergia a los cacahuetes que emplean un protocolo acelerado inicial mostraron poca tolerabilidad al periodo de aceleración, alcanzándose una mejor eficacia después de un periodo de escalada gradual de la dosis [14-16].

Anteriormente se había informado de un pequeño ensayo de inmunoterapia oral para la alergia a los cacahuetes que empleaba una dosis inicial que se corresponde con el umbral de exposición del paciente y una escalada gradual de la dosis [17].

Los presentes inventores han desarrollado un método mejorado de inmunoterapia oral para desensibilizar a pacientes que son hipersensibles al alérgeno de los cacahuetes. Un aspecto de la invención proporciona una composición terapéutica que comprende proteína de cacahuete para su uso como se indica en la reivindicación 1.

35 La descripción proporciona un método para tratar a un individuo con alergia a los cacahuetes que comprende:

- (1) proporcionar un individuo con alergia a los cacahuetes,
- (2) administrar por vía oral una dosis diaria de proteína de cacahuete al paciente, en el que la dosis oral diaria aumenta a intervalos de al menos 2 semanas en una serie de incrementos desde una dosis inicial hasta una dosis máxima, y la serie de incrementos de dosis incluye 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg,
- (3) administrar por vía oral una dosis diaria de la dosis máxima de proteína de cacahuete durante al menos 2 años,
- 45 (4) administrar por vía oral una dosis semanal de la dosis máxima de proteína de cacahuete durante al menos 2 años.

Un paciente con alergia a los cacahuetes puede mostrar una reacción inmunológica de hipersensibilidad de tipo 1 inmediata tras la exposición a cacahuetes o a un extracto de cacahuete.

Los cacahuetes (*Arachis hypogaea*) contienen múltiples proteínas alergénicas, que incluyen de Ara h1 a Ara h9 (véase, por ejemplo, Sicherer S.H. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2007, 120:491-503; de Leon *et al.*, Expert Rev. Mol. Med., 2007, 9(1):1-18). Un individuo con alergia a los cacahuetes puede ser hipersensible a una o más de estas proteínas alergénicas de cacahuete.

Los pacientes que son hipersensibles a cualquier alérgeno de cacahuete o a una combinación de alérgenos de cacahuete pueden ser tratados empleando los métodos descritos en la presente.

Los individuos con alergia a los cacahuetes de poblaciones de Europa occidental generalmente son hipersensibles a una o más de Ara h1, h2 y h3, y la mayoría de los individuos muestran una respuesta alérgica a Ara h2. Sin embargo, otros patrones de hipersensibilidad a los alérgenos del cacahuete pueden ser más típicos en individuos de otras poblaciones.

Un paciente con alergia a los cacahuetes puede mostrar una IgE en suero específica de cacahuete, es decir, una IgE que se une específicamente a una proteína de cacahuete.

- 5 Los pacientes pueden ser diagnosticados con alergia a los cacahuetes según criterios clínicos convencionales. Los criterios clínicos convencionales pueden incluir, por ejemplo, una historia de reacción de hipersensibilidad de tipo 1 que está relacionada en el tiempo con la ingestión de cacahuetes (por ejemplo, urticaria, hinchamiento, respiración sibilante, dolor abdominal, vómitos, falta de aliento), y la presencia de una IgE específica de cacahuetes por medio de un ensayo epicutáneo por punción (diámetro de la roncha ≥ 3 mm) o ImmunoCap de IgE en suero $>0,35$ kU/l.
- 10 Los métodos descritos en la presente pueden utilizarse para cualquier paciente con alergia a los cacahuetes y son independientes de la sensibilidad o umbral de exposición al alérgeno del cacahuete del paciente, del peso o altura del paciente y de otros factores.
- 15 La proteína de cacahuete es el contenido total en proteínas de un cacahuete y contiene todas las proteínas alergénicas del cacahuete, incluyendo Ara h1 a h9. La proteína de cacahuete puede administrarse en forma de un cacahuete entero o una de sus partes, o puede extraerse, aislarse y/o purificarse de un cacahuete. Por ejemplo, la proteína de cacahuete puede proporcionarse como un extracto de cacahuete, tal como harina de cacahuete.
- 20 La harina de cacahuete se produce machacando, triturando y/o moliendo cacahuetes enteros. La harina puede estar parcial o completamente desgrasada para reducir el contenido en grasas. El desgrasado no afecta al contenido en proteínas alergénicas de cacahuete de la harina.
- 25 El contenido en proteínas de cacahuete de la harina de cacahuete puede determinarse con facilidad empleando técnicas convencionales, y generalmente es del 50 % (en p/p) de proteína de cacahuete. La harina de cacahuete puede obtenerse con facilidad de fuentes comerciales (por ejemplo, Golden Peanut Company, GA, EE. UU.).
- 30 También pueden emplearse otros extractos de cacahuete que contengan proteína de cacahuete en los métodos descritos en la presente.
- 35 En algunas realizaciones, la proteína total de cacahuete puede aislarse y/o purificarse a partir de otros constituyentes de cacahuete para su uso como se describe en la presente.
- 40 En algunas realizaciones, la proteína de cacahuete puede administrarse como un cacahuete entero. Esto puede preferirse, por ejemplo, para altas dosis incrementales de proteína de cacahuete, tales como 400 mg y 800 mg.
- 45 La proteína de cacahuete representa 25 % (en p/p) de un cacahuete y el peso promedio de un cacahuete es de 500-650 mg. Una dosis incremental de 400 mg puede administrarse como 2-3 cacahuetes grandes, y una dosis incremental de 800 mg puede administrarse como cinco cacahuetes grandes.
- 50 Los cacahuetes enteros adecuados incluyen cualquier forma de cacahuete tostado, que incluyen salados y tostados con miel, y cacahuetes revestidos o incrustados, por ejemplo cacahuetes revestidos o incrustados en un producto alimentario, tal como chocolate o yogur.
- 55 En algunas realizaciones, los cacahuetes que constituyen la dosis incremental de proteína de cacahuete pueden machacarse y presentarse dentro de un producto alimentario, tal como una galleta pequeña, un bizcocho, chocolate, un caramelo o mermelada.
- 60 De modo conveniente, la proteína de cacahuete, opcionalmente en forma de harina de cacahuete, puede mezclarse con un vehículo para producir una composición para la administración al paciente.
- 65 Los vehículos adecuados ocultan la proteína de cacahuete de la boca y el tracto gastrointestinal (GI) superior, y reducen o previenen reacciones de picor/hinchamiento locales en estas regiones durante la administración. Por ejemplo, un vehículo puede contener uno o más constituyentes de lípidos, polisacáridos o proteínas.
- El vehículo puede ser un producto alimentario, por ejemplo, un producto lácteo o sustituto de la leche, tal como yogur, batido de leche o chocolate, u otro producto alimentario con propiedades similares. Los productos sustitutos de la leche pueden incluir productos a base de soja.
- En algunas realizaciones, la composición para la administración puede ser un producto alimentario que ha sido suplementado con proteína de cacahuete, por ejemplo, en forma de harina de cacahuete.
- La composición puede ser cualquier producto alimentario que pueda ser producido con una dosis discreta de proteína de cacahuete, por ejemplo, chocolate, yogur, dulces (por ejemplo, caramelos y gelatinas) o bebidas. En algunas realizaciones, la composición puede ser un producto alimentario cocinado u horneado, tal como una galleta o un bizcocho.
- La proteína de cacahuete puede añadirse en cualquier etapa de la producción del producto alimentario.
- El producto alimentario puede suplementarse con aromatizantes para ocultar el sabor de la proteína de cacahuete.

Los aromatizantes alimentarios adecuados son muy conocidos en la técnica e incluyen azúcar, menta, vainilla y esencia de naranja.

5 El producto alimentario puede suplementarse con conservantes, agentes estabilizantes, cargas, colorantes y edulcorantes según las técnicas de producción de alimentos convencionales.

10 En otras realizaciones, la composición para la administración puede ser un vehículo de administración oral, tal como una cápsula, un sello o un comprimido, conteniendo cada uno de los cuales una cantidad predeterminada de proteína de cacahuete para proporcionar una dosis incremental correcta al paciente. Los vehículos de administración oral pueden ser útiles, por ejemplo, para evitar el contacto entre la proteína de cacahuete y la boca y el tracto gastrointestinal superior. Los vehículos, ligantes, cargas o diluyentes y lubricantes y conservantes adecuados para su uso en un vehículo de administración oral son muy conocidos en la técnica.

15 En algunas realizaciones, la composición para la administración puede comprender además otros componentes, por ejemplo, fármacos antialérgicos, tales como antihistaminas, esteroides, broncodilatadores, estabilizantes de leucotrieno y estabilizantes de células cebadas. Los fármacos antialérgicos adecuados son muy conocidos en la técnica. Esto puede ser útil para reducir la inflamación alérgica y aumentar la tolerancia a la proteína de cacahuete.

20 Tal como se describe a continuación, las composiciones, tales como productos alimentarios, para su uso según se describe en la presente, pueden formularse en formulaciones de dosis unitaria que contienen una cantidad definida de proteína de cacahuete.

25 La dosis inicial de proteína de cacahuete que se administra al individuo es de 2 mg o menor. Por ejemplo, la dosis inicial puede ser de 0,5 mg, 1 mg o 2 mg, lo más preferiblemente de 2 mg.

Tal como se describió anteriormente, la serie de incrementos a lo largo de los cuales puede aumentarse la dosificación diaria de proteína de cacahuete puede incluir 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg.

30 Opcionalmente, la dosis diaria inicial de proteína de cacahuete puede ser menor que 2 mg. La dosis diaria después puede aumentarse de modo progresivo, por ejemplo, en intervalos de al menos cada dos semanas en uno, dos o más incrementos hasta 2 mg, y después aumentarse al menos cada dos semanas en los anteriores incrementos secuenciales. Por ejemplo, la dosis de 2 mg en las anteriores dosis incrementales secuenciales puede ser precedida por unos incrementos de dosis de 0,5 y 1 mg o un incremento de dosis de 1 mg. En otras palabras, una dosis inicial de 0,5 mg puede aumentar de modo incremental hasta 1 mg después de al menos 2 semanas, y después 2 mg y después como se describió anteriormente. Una dosis inicial de 1 mg puede aumentar de modo incremental hasta 2 mg después de al menos 2 semanas, y después como se describió anteriormente.

40 Por ejemplo, la dosis oral diaria de proteína de cacahuete puede aumentar a intervalos de al menos 2 semanas en una serie de incrementos que consiste en:

- 1) 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg,
- 2) 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg; o
- 3) 1 mg, 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg.

45 En realizaciones preferidas, la dosis oral diaria de proteína de cacahuete puede aumentar a intervalos de al menos 2 semanas en una serie de incrementos que consiste en 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg.

50 La dosis oral diaria puede aumentar después de dos semanas a un incremento de dosis si el paciente no ha padecido reacciones alérgicas adversas repetidas, no ha requerido un tratamiento antialérgico como resultado de una enfermedad concurrente o no ha recibido una vacunación durante la segunda semana de administración del incremento de dosis.

55 Las reacciones alérgicas adversas pueden incluir una exacerbación aguda de señales o síntomas alérgicos.

60 Si el individuo ha padecido una reacción alérgica adversa, ha recibido un tratamiento antialérgico o ha padecido como consecuencia una enfermedad concurrente durante la segunda semana de incremento de dosis, entonces el mismo incremento de dosis puede mantenerse durante 2 semanas más antes de otro aumento en la dosis incremental.

65 El individuo puede controlarse para las reacciones adversas durante 2 horas después de la primera administración de cada dosis incremental de proteína de cacahuete. Por ejemplo, el paciente puede evaluarse antes de la administración y medirse parámetros tales como pulso, presión sanguínea, tasa de flujo espiratorio máximo en 1 segundo y saturación de oxígeno. Después se administra la dosis incremental aumentada y el paciente se controla para observar el desarrollo de síntomas alérgicos y/o cambios en cualquiera de los parámetros medidos. Los

síntomas alérgicos pueden tratarse con medicación convencional si es necesario.

Si un individuo padece una reacción adversa grave a la primera administración de una dosis incremental de proteína de cacahuete, por ejemplo, respiración sibilante u otros síntomas alérgicos evaluados como graves por un médico, la dosis diaria puede reducirse a la dosis incremental previa. Después de 2 semanas con la dosis incremental previa, entonces la dosis puede aumentar de nuevo hasta la siguiente dosis incremental.

La dosis máxima de proteína de cacahuete que se administra puede ser de 800 mg o menor. Preferiblemente, la dosis máxima es de 800 mg. Algunos individuos pueden ser incapaces de tolerar una dosis de 800 mg, en cuyo caso la dosis máxima puede ser menor que 800 mg, por ejemplo, la dosis incremental más alta que es tolerada por el individuo, tal como 400 mg o 200 mg.

Puede considerarse que un individuo no tolera una dosis incremental de proteína de cacahuete si aparecen síntomas alérgicos significativos después de 14 días consecutivos de administración de la dosis incremental. Los síntomas alérgicos significativos incluyen dolor abdominal que dura más de 20 minutos, respiración sibilante, rigidez en la garganta y náuseas/vómitos.

La dosis máxima de proteína de cacahuete puede administrarse a diario durante un periodo de al menos 1 año, al menos 1,5 años o al menos 2 años.

Después de que el paciente haya recibido la dosis máxima de proteína de cacahuete a diario durante este periodo y haya demostrado una buena tolerancia a la dosis diaria (por ejemplo, no se han producido reacciones alérgicas a la dosis en los últimos 3 meses), la administración de la dosis máxima de proteína de cacahuete puede cambiarse a un régimen semanal. Por ejemplo, la dosis máxima de proteína de cacahuete puede administrarse entonces cada semana durante al menos 2 años, al menos 2,5 años o al menos 3 años.

Un método como se describe en la presente puede comprender medir el nivel de IgE anticacahuete en el suero del paciente o mediante un ensayo epicutáneo por punción.

El nivel de IgE anticacahuete puede medirse antes de la administración de la dosis inicial de proteína de cacahuete.

Los niveles de IgE anticacahuete en un paciente antes del tratamiento pueden ser predictivos de la cantidad de desensibilización que puede producirse. Por ejemplo, unos niveles bajos de IgE anticacahuete pueden ser indicativos de que el tratamiento será tolerado y eficaz en el individuo, por ejemplo, pueden producirse menos alteraciones de la dosis debidas a una tolerancia reducida (preferiblemente ninguna) y es más probable que el paciente tolere una cantidad mayor de cacahuete si se expone a él después del tratamiento. En algunas realizaciones, el número de dosificaciones incrementales necesarias para alcanzar la dosis máxima de proteína de cacahuete puede reducirse en individuos con unos niveles bajos iniciales de IgE anticacahuete.

El nivel de IgE anticacahuete puede medirse durante la fase de aumento de la dosis (etapa 2) y/o la fase de mantenimiento del tratamiento (etapas 3 y 4).

La IgE anticacahuete es un marcador sustituto de la reactividad al cacahuete clínica y puede ser indicativa de la eficacia del tratamiento. Generalmente, el nivel de IgE anticacahuete aumenta inicialmente durante el tratamiento descrito en la presente y después gradualmente disminuye hasta niveles bajos. Después del tratamiento, los niveles de IgE anticacahuete pueden reducirse o abolirse.

La administración semanal de la dosis incremental máxima puede continuar hasta que el nivel de IgE anticacahuete en el suero del paciente se minimice y el paciente ya no sea reactivo a la proteína de cacahuete. Por ejemplo, los niveles de IgE anticacahuete pueden reducirse a cero, sustancialmente cero o a niveles muy bajos.

En algunas realizaciones, el nivel de IgE reactiva a alérgenos específicos, tales como Ara h2, puede medirse en el suero del paciente.

Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles para el tratamiento de la alergia a los cacahuetes. Por ejemplo, la sensibilidad del paciente a la proteína de cacahuete puede reducirse o abolirse después del tratamiento. Por ejemplo, la dosis oral máxima de alérgeno del cacahuete que es tolerada por un paciente sin la aparición de síntomas alérgicos, o la mediana de la dosis oral máxima de alérgeno del cacahuete que es tolerada por una población de pacientes, puede aumentar en al menos 50 veces, al menos 500 veces, al menos 750 veces o al menos 1000 veces después del tratamiento con relación a antes del tratamiento.

Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles para tratar una población o una cohorte de pacientes con alergia a los cacahuetes. Un método para tratar una población de pacientes con alergia a los cacahuetes puede comprender:

- (1) proporcionar una población de pacientes con alergia a los cacahuetes,

- (2) administrar a la población de pacientes una dosis oral diaria de alérgeno de cacahuete, en el que la dosis oral diaria aumenta a intervalos de al menos 2 semanas en una serie de incrementos desde una dosis inicial hasta una dosis máxima, y la serie de incrementos de dosis incluye 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg,
- 5 (3) administrar por vía oral a la población la dosis máxima de proteína de cacahuete durante al menos 2 años, después de la etapa 2,
- (4) administrar por vía oral a la población la dosis máxima de proteína de cacahuete durante al menos 2 años, después de la etapa 3.
- 10 Tal como se describió anteriormente, la dosis inicial administrada a la población es de 2 mg y la dosis máxima es de 800 mg, y la serie de incrementos de dosis consiste en 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg.
- 15 Los métodos de la descripción también pueden ser útiles para ensayar compuestos para el tratamiento de la alergia y los síntomas alérgicos. Por ejemplo, puede determinarse el efecto de un compuesto de ensayo, tal como un compuesto inmunosupresor o supuesto antialérgico, que incluye una anti-IgE, una antihistamina, un esteroide, un broncodilatador, un estabilizante de leucotrieno o un estabilizante de células cebadas, sobre el tratamiento de una población de pacientes con alergia a los cacahuetses, según se describió anteriormente. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto de ensayo a los pacientes antes, durante o después de la administración de la proteína de cacahuete y puede determinarse el efecto del compuesto de ensayo sobre cómo tolera el paciente la proteína de cacahuete (evaluado mediante la frecuencia y gravedad de las reacciones) y el nivel de IgE anticacahuete durante el tratamiento.
- 20 La descripción proporciona una composición terapéutica que comprende proteína de cacahuete para su uso en un método para tratar la alergia a los cacahuetses, tal como se describió anteriormente, y el uso de la proteína de cacahuete para la fabricación de un medicamento para su uso en un método para tratar la alergia a los cacahuetses, tal como se describió anteriormente.
- 25 Una composición terapéutica adecuada puede proporcionarse en una forma de dosificación unitaria y puede contener una cantidad definida de proteína de cacahuete, por ejemplo, una dosis seleccionada de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg, preferiblemente una dosis seleccionada de 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg.
- 30 La descripción proporciona un conjunto de composiciones terapéuticas, comprendiendo dicho conjunto múltiples formulaciones de dosis unitarias individuales que comprenden proteína de cacahuete, en el que la cantidad de proteína de cacahuete en cada formulación de dosificación unitaria en el conjunto es idéntica y se selecciona de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg; más preferiblemente 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg.
- 35 El conjunto puede comprender 5 o más, 10 o más, 14 o más, 15 o más, 20 o más, 25 o más, 30 o más, o 35 o más formulaciones de dosis unitarias. En algunas realizaciones, el conjunto puede comprender las suficientes formulaciones de dosis unitaria para la administración durante dos, tres o cuatro semanas de la dosis incremental, por ejemplo, 14, 21 o 28 formulaciones de dosis unitarias.
- 40 Un conjunto puede comprender además hasta 10, por ejemplo 4 o 5 formulaciones de dosis unitarias adicionales como precaución por si al paciente se le acaban las dosis.
- 45 El conjunto de composiciones terapéuticas puede utilizarse como medicamento, por ejemplo en un método para tratar la alergia a los cacahuetses, tal como se describió anteriormente, o puede utilizarse para la fabricación de un medicamento para su uso en un método para tratar la alergia a los cacahuetses, tal como se describió anteriormente.
- 50 Las formulaciones de dosis unitarias pueden envasarse por separado en unidades selladas, por ejemplo para proteger los contenidos del entorno externo. Las formulaciones de dosis unitarias pueden envasarse en recipientes sellados separados, por ejemplo, envoltorios, saquitos, bolsas, cajas, cápsulas, sobres, viales o tubos.
- 55 Cada formulación de dosis unitaria puede comprender una única dosis del alérgeno de cacahuete. Generalmente, para su uso en las etapas 1) a 3), la única dosis es una dosis única diaria. Para su uso en la etapa 4), la única dosis es una dosis única semanal. Por ejemplo, una formulación de dosis unitaria puede contener una dosis semanal de 800 mg de proteína de cacahuete.
- 60 La descripción proporciona un grupo de conjuntos de composiciones terapéuticas, tal como se describió anteriormente. Por ejemplo, un grupo de conjuntos de composiciones terapéuticas, en el que cada conjunto en el grupo comprende múltiples formulaciones de dosis unitarias separadas que comprenden proteína de cacahuete y cada formulación de dosificación unitaria en el conjunto comprende una cantidad idéntica de proteína de cacahuete,
- 65 y en el que el grupo incluye conjuntos con formulaciones de dosificaciones unitarias que contienen 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg de proteína de cacahuete.

El grupo puede incluir además conjuntos con formulaciones de dosis unitarias que contienen 0,5 mg y/o 1 mg de proteína de cacahuete.

5 El grupo de conjuntos de composiciones terapéuticas puede utilizarse como medicamento, por ejemplo en un método para tratar la alergia a los cacahuetes, tal como se describió anteriormente, o puede utilizarse para la fabricación de un medicamento para su uso en un método para tratar la alergia a los cacahuetes, tal como se describió anteriormente.

10 Un grupo de conjuntos de composiciones terapéuticas puede comprender, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve o más conjuntos de formulaciones unitarias. Por ejemplo, el grupo puede comprender conjuntos de formulaciones de dosis unitarias que contienen 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg de proteína de cacahuete.

15 La proteína de cacahuete y las formulaciones adecuadas de proteína de cacahuete se describieron con más detalle anteriormente.

Los conjuntos y los grupos de conjuntos de composiciones pueden envasarse de modo individual.

20 Otros aspectos de la descripción se refieren a formulaciones que comprenden proteína de cacahuete para su uso en la fase de mantenimiento de un método descrito anteriormente.

Por ejemplo, un conjunto de formulaciones de dosis unitarias, conteniendo cada formulación de dosis unitaria 800 mg de proteína de cacahuete, puede emplearse en un método que comprende;

25 (1) proporcionar un paciente con alergia a los cacahuetes que ha sido tratado, tal como se describió anteriormente, mediante la administración de una dosis oral diaria de proteína de cacahuete, en el que la dosis oral diaria ha sido aumentada a intervalos de al menos 2 semanas en una serie de incrementos desde una dosis inicial hasta una dosis de 800 mg de proteína de cacahuete, y la serie de incrementos de dosis incluye 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg,

30 (2) administrar por vía oral la formulación de dosificación que contiene 800 mg de proteína de cacahuete a diario durante al menos 2 años a dicho paciente, y

(3) administrar la formulación de dosificación que contiene 800 mg de proteína de cacahuete cada semana durante al menos 2 años después de la etapa 2.

35 Diversos otros aspectos y realizaciones de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la presente descripción.

40 Cuando en la presente aparece "y/o", esto debe considerarse una descripción específica de cada uno de los dos componentes o características especificados con o sin el otro. Por ejemplo, "A y/o B" debe considerarse como una descripción específica de cada uno de (i) A, (ii) B y (iii) A y B, como si cada uno se indicase individualmente en la presente.

45 A menos que el contexto indique lo contrario, las descripciones y las definiciones de las características indicadas anteriormente no se limitan a ningún aspecto concreto o realización de la invención y se aplican igualmente a todos los aspectos y realizaciones que son descritas.

Ciertos aspectos y realizaciones de la invención se ilustrarán a continuación en forma de ejemplos y remitiéndose a las figuras y las tablas descritas a continuación.

50 La figura 1 muestra un diagrama de flujo de un ensayo ITO descrito en la presente.

La figura 2 muestra el efecto de ITO sobre la dosis de proteína de cacahuete tolerada en pacientes.

55 La figura 3a muestra los diámetros de las ronchas del ensayo epicutáneo por punción en respuesta a un extracto de cacahuete después de 6 y 30 semanas de ITO comparado con la línea de base.

La figura 3b muestra los niveles de IgE anticacahuete en suero en mitad de la ITO y después de 6 y 30 semanas de ITO comparado con la línea de base.

60 La figura 4 muestra los niveles de IgE anticacahuete en suero pre-ITO en pacientes que superaron (n = 14_) y no superaron (n = 4) la exposición de 30 semanas.

Experimentos

65 Método n.º 1

Este estudio fue aprobado por the Local Ethics and Research and Development Committees y cada familia dio su consentimiento informado por escrito. Los criterios de inclusión fueron una exposición oral a cacahuete positiva y la presencia de IgE específica de cacahuete en niños de 4-18 años. Los criterios de exclusión fueron una inmunodeficiencia importante y la incapacidad de cumplir con el protocolo del estudio. Se inscribieron veintidós niños. Se incluyeron niños con una historia de anafilaxis después de la ingestión de cacahuetes.

Se realizaron ensayos epicutáneos por punción ("skin prick test", SPT) (extracto de cacahuete, disolución salina como control negativo e histamina 10 mg/ml como control positivo; lancetas de una sola punta; ALK-Abello, Hørsholm, Dinamarca) y el SPT de cacahuete se interpretó como positivo cuando el diámetro de la roncha era al menos 3 mm mayor que el control negativo. El suero se analizó para IgE específica de cacahuete entero y de Ara h2 (CAP-system FEIA; Phadia, Uppsala, Suecia).

Exposiciones a alimentos controladas con placebo con doble ocultación (DBPCFC, acrónimo de las siglas *double-blind placebo-controlled food challenges*)

Se realizaron DBPCFC (protocolo de exposición a dosis bajas) según una declaración de consenso internacional [18]. Los cacahuetes se administraron como harina de cacahuete triturada y parcialmente desgrasada (50 % de proteína, tostado ligero; Golden Peanut Company, Alpharetta, GA, EE. UU.). El vehículo fue una tableta de chocolate (32 % de grasas) que contenía aceite vegetal, azúcar y esencia de naranja (sin huevo, leche, cacahuetes, frutos secos y soja) y la ocultación fue garantizada por un panel de prueba de sabor. Se administraron las dosis de placebo y de ingrediente activo (harina de cacahuete) en días distintos en orden aleatorio, y los intervalos de dosis fueron de al menos 30 min. En el primer sujeto se puso a prueba un régimen de dosis de exposición que incluía 1, 5, 50, y 500 mg de proteína de cacahuete. El intervalo de dosis se modificó posteriormente a 1, 5, 25, 50, 75 y 100 mg de proteína de cacahuete. La exposición se puntuó como positiva si a) aparecieron síntomas objetivos, o b) aparecieron síntomas subjetivos en al menos dos dosis consecutivas. A una DBPCFC negativa le siguió una exposición abierta con una dosis acumulada de 6 cacahuetes (aproximadamente 900 mg de proteína). De modo global, la exposición se puntuó como negativa si no se produjo reacción a la DBPCFC o a la exposición abierta [18]. Se emplearon exposiciones de preintervención para confirmar la presencia de una alergia clínica a los cacahuetes y para identificar la cantidad más alta de proteína tolerada antes de que se produjera una reacción (dosis más alta tolerada).

Inmunoterapia oral (ITO)

Se administró una ITO en dos fases, primero se produjo una fase de aumento de dosis gradual con dos incrementos semanales hasta alcanzar 800 mg/día, seguida de una fase de mantenimiento en la que la dosis más alta tolerada (con una diana de 800 mg/día) fue tomada continuamente durante 30 semanas. Se empleó la misma harina de cacahuete también en las exposiciones para el aumento de dosis. Los incrementos de la fase del aumento de dosis fueron 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 12 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg de proteína de cacahuete. Las dosis iniciales para la inmunoterapia fueron más bajas que el umbral de pre-ITO del propio sujeto. Todos los aumentos de dosis se realizaron en the Wellcome Trust Clinical Research Facility y los sujetos se observaron durante 2 h. Se administró la misma dosis en el hogar a diario durante 2 semanas. En el aumento de dosis final, los sujetos pudieron elegir entre continuar con la harina de cacahuete o tomar 5-7 cacahuetes a diario (aproximadamente 800 mg de proteína).

Se aconsejó a las familias participantes que registraran e informaran de cualquier síntoma que apareciese durante el desarrollo de la intervención. Se les proporcionaron a las familias antihistaminas orales, un autoinyector de epinefrina y un plan de tratamiento, con formación [8]. Se pidió a los participantes que evitasen cualquier otra fuente de cacahuetes en su dieta.

Se pidió a los niños que tomaran su dosis con comida y se les dijo que no hicieran ejercicio durante 1-2 horas después de tomar una dosis. Las familias podían ponerse en contacto con el equipo del estudio durante las 24 horas por teléfono. Si se produjesen reacciones problemáticas, la dosis de la ITO se reduciría a la dosis previa tolerada durante 1-2 semanas antes de volver a aumentarse. Las reacciones se registraron y se categorizaron según un sistema de clasificación publicado [8].

Exposiciones post-ITO

Se realizó una exposición a cacahuetes abierta empleando cacahuetes tostados pesados después de completar las seis semanas de la fase de mantenimiento (2,6 g de proteína de cacahuete, en unos intervalos de dosis de 0,8 g, 0,45 g, 0,45 g, 0,45 g, 0,45 g de proteína; un total de aproximadamente 12 cacahuetes). Se realizó otra exposición a cacahuetes después de completar las 30 semanas de la fase de mantenimiento (6,6 g de proteína - 8 intervalos de dosis iguales de 0,83 g de proteína; un total de aproximadamente 32 cacahuetes). Los intervalos de dosificación fueron de 20-30 min y se empleó el mismo criterio para puntuar las exposiciones que el empleado para la exposición pre-ITO.

Estadística

Las medianas de los conjuntos de datos no paramétricos se compararon con un ensayo de la U de Mann-Whitney. Los promedios de los datos distribuidos normalmente se compararon con un ensayo de la t de Student. La comparación entre múltiples conjuntos de datos no paramétricos se realizó con el ensayo de Kruskal-Wallis y la comparación *a posteriori* de Dunn. Se aplicó un ensayo de rangos apareados de Wilcoxon a los datos no paramétricos apareados. Los datos se analizaron empleando Graphpad Prism (v5.0) San Diego, CA, EE. UU.

Método n.º 2

Los pacientes potenciales se evaluaron para determinar su idoneidad para someterse a una inmunoterapia con cacahuets. Los pacientes que cumplían los siguientes criterios fueron elegibles:

1. Una historia clínica típica de reacción de hipersensibilidad de tipo 1 inmediata a un alimento que contiene cacahuets.
2. La presencia de IgE específica de cacahuete detectada en el suero (por ejemplo, ImmunoCap de IgE de cacahuete >0,35 kU/l) o con un diámetro de roncha en el ensayo epicutáneo por punción >3 mm.

La inmunoterapia oral con cacahuets no fue seguida en pacientes con una historia de anafilaxis al cacahuete que produjo hipotensión o requirió múltiples inyecciones de adrenalina o requirió de admisión en una unidad de cuidados intensivos.

Se emprendió un aumento de la dosis en la inmunoterapia si se cumplían los siguientes criterios: el sujeto no ha mostrado una exacerbación aguda de las señales o síntomas alérgicos en la última semana, no ha recibido agonistas de beta-2 de acción a corto plazo durante 12 horas (el asma puede controlarse bien), agonistas de beta-2 de acción a largo plazo durante 24 horas, antihistaminas de acción a corto plazo en las últimas 48 horas, o antihistaminas de acción a largo plazo en los últimos 7 días. El sujeto no debe tener ninguna enfermedad concurrente.

Los pacientes recibieron unas dosis diarias de proteína de cacahuete que comienzan a 2 mg por día. Esto se administró como harina de cacahuete (50 % de proteína) y se mezcló en un vehículo que se sabe que se tolera (por ejemplo, yogur). La primera dosis se administró en una unidad diurna hospitalaria, seguida de un periodo de observación de 2 horas. Después los participantes tomaron las dosis a diario en su hogar. Cada 2 semanas, los sujetos volvieron a la unidad diurna para un aumento de la dosis y 2 horas de observación. Los incrementos de dosis fueron de 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 y 800 mg. La dosis final (o, si esta no es tolerada, la dosis más alta tolerada) se tomó a diario durante al menos 2 años desde la fecha de inicio del tratamiento. Después de esto, la frecuencia de dosificación puede reducirse a una vez semanal durante un periodo de tres a cinco años.

A cada paciente se le proporcionó:

- una hoja informativa de consejos de síntomas (que contiene consejos para evitar un ejercicio fatigoso durante 2 horas después de la dosis en el hogar)
- información de contacto del equipo clínico
- antihistamina oral no sedante y un dispositivo inyectable de adrenalina
- formación sobre el uso del autoinyector de adrenalina
- un plan de tratamiento de emergencia
- se pide a los pacientes que completen un diario de síntomas, anotando el tipo y la duración de los síntomas y cualquier factor agravante (por ejemplo, ejercicio, cansancio excesivo, enfermedad sistémica).

Si se experimentaron los síntomas durante el aumento de la dosis en la unidad diurna, entonces se realizaron las siguientes acciones:

- si se produce respiración sibilante/falta de aliento/PEFR reducido/vómitos, entonces se proporciona la siguiente dosis más baja para el tratamiento diario. Se contacta a diario para reevaluar.
- si se produce dolor abdominal leve, picor oral o urticaria, entonces se proporciona consuelo y se continúa con la dosis en curso. Se contacta a diario para reevaluar.
- si se producen otros síntomas que son intolerables para el sujeto, la dosis también se reduce según el criterio del médico supervisor.

Se aconsejó a las familias que si los pacientes experimentaban cualquier síntoma en el hogar, se pusieran en contacto con el equipo clínico.

Se proporcionaron las siguientes evaluaciones y consejos, tal como se indicó:

- si se produce respiración sibilante/falta de aliento/vómitos en las 2 horas siguientes de tomar una dosis única en el hogar, entonces se reduce la dosis hasta la siguiente dosis más baja y se contacta a diario para reevaluar.

- si se produce dolor abdominal/rinitis/picor oral en las 2 horas siguientes de tomar una dosis única en el hogar, entonces se continúa con la dosis en curso y se contacta a diario para reevaluar.
 - si se producen episodios de dolor abdominal/rinitis/picor oral cada día durante 10 días, entonces se reduce hasta la siguiente dosis diaria más baja y se contacta a diario para reevaluar.
- 5 - después de la reducción de la dosis se intenta aumentar la dosis de nuevo según el protocolo.

Si existe una enfermedad intercurrente, y si aparecen síntomas que no están temporalmente relacionados con la toma de una dosis (por ejemplo, pero sin limitarse a respiración sibilante, rinitis, vómitos, fiebre, diarrea o sarpullido) más de 2 horas después de tomar la dosis, entonces se considerará reducir la dosis y se aconseja consultar a los médicos, y se contacta a diario para reevaluar.

Resultados

Población de estudio

15 Se alistaron 22 niños de 4-18 años, con una mediana de edad de 11 años. Las características demográficas se resumen en el tabla 1.

Exposición a cacahuets antes de la inmunoterapia

20 Los 22 sujetos mostraron una DBPCFC positiva (para la explicación del flujo del sujeto, véase la figura 1). La dosis más alta tolerada de cacahuete variaba entre 1 mg y 110 mg de proteína (mediana de 6 mg, véase la tabla 2). El sujeto 12 presentó anafilaxis durante la DBPCFC. El chico desarrolló rinitis, náuseas, falta de aliento, opresión en el pecho, palidez y dolor abdominal grave. Fue tratado inmediatamente con epinefrina intramuscular, clorfenamina intravenosa e hidrocortisona. Cuatro sujetos aprobaron la DBPCFC inicial, pero todos desarrollaron síntomas objetivos durante la posterior exposición a cacahuets abierta. No se produjeron fallos de selección.

Inmunoterapia oral

Fase de aumento de la dosis

30 Se comenzó un aumento de la dosis en la inmunoterapia oral en 22 sujetos, de los cuales 19 toleraron el aumento de la dosis hasta la dosis máxima planeada de 800 mg de proteína diarios (figura 1). La cantidad de tiempo requerida para el aumento de la dosis fue de 56-264 días (mediana de 140d) y el número promedio de asistencias por aumento de la dosis fue de 9,7 (95 %IC 8,3-11,1). Del total de sujetos, 8/22 (36 %) requirieron una reducción de la dosis transitoria durante el aumento de dosis, pero fueron capaces de completar el programa hasta 800 mg de proteína según fue planeado. Un sujeto abandonó después del primer aumento de dosis en el hogar por desarrollar dolor abdominal transitorio. No hubo más contactos posteriores. Durante el aumento de la dosis, 6 sujetos indicaron que no se habían tomado una dosis. No se tomaron un total de 10 dosis en 9 ocasiones distintas. No se produjeron reacciones después de las dosis que no se tomaron.

Fase de mantenimiento

45 Del total de sujetos, 19/22 (86 %) mantuvieron con éxito la desensibilización a la dosis máxima de 800 mg de proteína durante el resto del estudio (figura 1). Los sujetos 20 y 21 inicialmente recibieron 800 mg de proteína, pero después requirieron unas dosis de mantenimiento menores de 400 mg y 200 mg, respectivamente, después de desarrollar episodios repetidos y transitorios de picor oral y dolor abdominal. Estas dosis menores fueron bien toleradas durante el resto del estudio (30 semanas). Ambos sujetos presentaron una elevada IgE específica de cacahuete y también presentaron enfermedades intercurrentes prolongadas durante las fases de aumento de la dosis y de mantenimiento.

La dificultad en la desensibilización no pareció estar relacionada con la dosis umbral. De modo global, no se produjeron diferencias en la mediana del umbral de exposición pre-ITO entre los sujetos que requirieron un ajuste de la dosis durante la ITO (y fueron más "difíciles" de desensibilizar), comparado con los sujetos que no la requirieron.

Exposición de seis semanas

60 Después de completar las seis semanas de la fase de mantenimiento, 19/22 (86 %) de los sujetos se sometieron a una exposición a 2,6 g de proteína. De estos sujetos, 18/19 (95 %) ingirieron la dosis completa de exposición, de los cuales 12/19 (63 %) no presentaron síntomas y 7/19 (37 %) desarrollaron síntomas leves/moderados. Los síntomas incluyeron molestias abdominales, rinitis, eritema facial y angioedema de labio. El sujeto 13 desarrolló dolor abdominal y se detuvo la exposición por petición del participante después de que hubiera ingerido 600 mg de proteína. Los sujetos 21 y 22 no recibieron una exposición porque no estaban recibiendo la dosis máxima de mantenimiento (figura 1).

65

Exposición de 30 semanas

Después de completar las 30 semanas de la fase de mantenimiento, 18/22 (81 %) sujetos se sometieron a una exposición a 6,6 g de proteína. De estos sujetos, 14/18 (78 %) no presentaron ningún síntoma durante la exposición. De estos sujetos, 4/18 (22 %) mostraron síntomas leves/moderados (molestias abdominales leves y vómitos) después de ingerir todas las dosis de exposición. Los sujetos 13, 21 y 22 no recibieron una exposición porque no habían superado la exposición de 6 semanas o no estaban recibiendo la dosis máxima de mantenimiento.

Cambio en la dosis tolerada después de la inmunoterapia (figura 2)

La mediana de la cantidad mayor de cacahuets tolerada durante las exposiciones pre-ITO fue de 6 mg (intervalo 1-110 mg). Después del aumento de la dosis y el mantenimiento, la mediana de la dosis más alta tolerada durante la exposición (o la inmunoterapia si no se aplicó exposición) fue de 6469 mg (intervalo de 800 mg-7510 mg). Para los que se sometieron a inmunoterapia, esto representa al menos un aumento en al menos mil veces en la mediana de la dosis tolerada para el grupo.

Reacciones durante la inmunoterapia

Del total de sujetos, 19/22 (86 %) desarrollaron síntomas alérgicos transitorios en algún momento durante las fases de aumento de la dosis y de mantenimiento. No se produjeron síntomas alérgicos con cada aumento de la dosis. El número promedio de periodos de aumento de la dosis en los que aparecieron síntomas alérgicos fue de 5,2 (95 %IC 3,39-7,15), es decir, la mitad de los periodos de aumento de la dosis. Los síntomas más comunes durante la fase de aumento de la dosis fueron, con gran diferencia, picor oral (14/22, 64 %) y/o dolor abdominal (50 %), mientras que fueron menos frecuentes la rinoconjuntivitis (27 %), respiración sibilante (22 %), náuseas y vómitos (18 %) (véase la tabla 3). La mayoría de los síntomas se desarrollaron 1 hora después de tomar la dosis, duraron menos de 1 hora y respondieron bien a antihistaminas orales y/o a agonistas de beta-2. Del total de sujetos, 3/22 (14 %) no presentaron ningún síntoma durante el periodo de aumento de la dosis.

Reacciones con factores extrínsecos (RFE)

Durante el aumento de la dosis, 12/22 (54 %) sujetos experimentaron reacciones inesperadas transitorias y aisladas a una dosis diaria que había sido tomada durante hasta dos semanas sin reacción (tabla 4). Los episodios fueron transitorios, habitualmente duraron <1 hora y aparecían en un único día, siendo tomada la misma dosis sin que se produjeran reacciones en días posteriores. Estas RFE aparecieron a lo largo de una mediana de un periodo de 3,7m desde el inicio de la inmunoterapia (intervalo 1,5-6,3m).

Los síntomas habitualmente era de leves a moderados y los episodios se trataron con antihistaminas y/o agonistas de beta-2 inhalados (tabla 4). No se requirió epinefrina intramuscular. Las RFE se asociaron con factores extrínsecos reconocibles, tales como ejercicio (hasta 2 horas después de tomar la dosis), infección (respiratoria, que varía de un resfriado a neumonía o gastrointestinal), cansancio (provocado por falta de sueño), coexposición a otros alérgenos (concretamente, caspa de mascotas), ansiedad y/o menstruación (tabla 4).

Ensayos epicutáneos por punción y niveles de IgE específica en suero

Se produjo una reducción significativa en el tamaño de la roncha en el ensayo epicutáneo por punción en respuesta al extracto de cacahuete a las 6 y 30 semanas comparado con la línea de base (figura 3a, mediana 6mm v 5mm v 8,5mm, respectivamente). La mediana de la IgE específica de cacahuete en suero para el grupo mostró un aumento transitorio en mitad de la ITO a través de esta (38,3 kU/l), seguido de una tendencia a la reducción a las 30 semanas (8,35 kU/l), comparado con el valor pre-ITO (29,7 kU/l) (figura 2b). La IgE de cacahuete pre-ITO se comparó con la "dificultad" para realizar la inmunoterapia para cada individuo (medida como el número de episodios de reducción de dosis durante la ITO, tabla 2). Se descubrió que ningún sujeto (8/8) con una IgE de cacahuete <27,3 kU/l requirió una alteración en su régimen de inmunoterapia. Por contraste, 5/13 (39 %) con una IgE de cacahuete \geq 27,3 kU/l requirieron una reducción de la dosis ($p = 0,0068$; ensayo exacto de Fisher). Además, la mediana de la IgE de cacahuete en suero pre-ITO fue significativamente menor en los sujetos que superaron la exposición de 30 semanas ($n = 14$), comparada con la de los sujetos que no la superaron ($n = 4$) o que no la intentaron debido a su tolerancia reducida ($n = 3$; $n = 1$ abandono) (11,3 v 354,0 kU/l; $*p = 0,0025$; ensayo de Mann Whitney; figura 4). La IgE de Ara h2 de cacahuete en suero también se redujo significativamente en el grupo que superó la exposición de 30 semanas (tabla 5). También se comparó el umbral de exposición pre-ITO, la edad en el momento del alistamiento, y la presencia de asma y rinitis en curso entre estos grupos y no se encontraron diferencias (tabla 5).

En este estudio de niños alérgicos a cacahuets de 4-18 años, un régimen de ITO de aumento de la dosis gradual produjo un aumento en mil veces en la cantidad de cacahuete tolerada, con un perfil de seguridad aceptable. Todos los sujetos toleraron una dosis de mantenimiento muy por encima de su umbral de exposición antes del tratamiento, que les protege frente a una ingestión accidental

Este estudio presenta varias características nuevas que le distingue de los dos estudios recientemente publicados

sobre este tema y proporciona información nueva y valiosa. Se empleó un régimen de aumento de la dosis gradual, comparado con los estudios de protocolo acelerado o semiacelerado previamente publicados [14, 16]. También se empleó una mayor dosis máxima de mantenimiento durante la inmunoterapia (800 mg, comparado con 300 mg [14] o 125 mg [16]). Además, tras demostrar la desensibilización, se empleó una exposición final más rigurosa con una dosis más alta de cacahuete que la empleada en estudios previos (6,6 g de proteína, comparado con 2 g [16], o 3,9 g [14]), lo cual asegura la detección de umbrales muy altos. También se descubrió que una IgE específica de cacahuete pre-ITO puede ser un marcador útil para estratificar sujetos en aquellos que pueden ser desensibilizados con relativa facilidad y aquellos que presentan más dificultad. Se realizaron exposiciones umbral antes de comenzar la inmunoterapia y estas se emplearon para orientar la dosis inicial de la ITO [14]. Se describen datos nuevos e importantes sobre reacciones debidas a factores extrínsecos, en el contexto de los datos de seguridad globales, que aportarán información a futuros diseños de estudios de inmunoterapia.

El régimen de los inventores fue bien tolerado por los participantes (tabla 3). Otros dos grupos se sometieron a programas de aumento de dosis más rápidos, uno se sometió a un protocolo acelerado de siete días hasta una dosis máxima planeada de aproximadamente 125 mg de proteína, seguida de un aumento de dosis más lenta para los que no lograron [16]. De los sujetos, 74 % no aumentaron su umbral durante el periodo de protocolo acelerado, pero después de un aumento de la dosis gradual, 15/23 (65 %) pudieron tolerar 200 mg-2000 mg de cacahuets. De modo global, 35 % (8/23) de los sujetos abandonaron. Jones *et al.* emplearon un protocolo acelerado de un día hasta 50 mg de proteína de cacahuete con una dosis máxima planeada de 300 mg de mantenimiento [14]. De estos sujetos, 74 % no pudieron alcanzar la dosis máxima prevista del protocolo acelerado de 50 mg de cacahuets, y 10 % requirieron adrenalina; de modo global, 34 % (10/29) de los sujetos abandonaron el estudio. Solo 11/39 (28 %) finalmente aguantaron una exposición de 3,9 g de cacahuets sin síntomas. Por contraste, los inventores han descubierto que 19/22 (86 %) toleraron un aumento de la dosis gradual hasta 800 mg de proteína con un buen perfil de seguridad, y solo se produjo un abandono (tabla 2). Un 64 % aguantaron una exposición final de 6,6 g de cacahuets sin que se produjeran reacciones. Un protocolo acelerado tiene la ventaja de reducir el número de citas para aumentar la dosis, pero estos estudios sugieren que estos protocolos no son bien tolerados y no son especialmente eficaces. Han de hacerse más estudios de los protocolos acelerados a cubierto de anti-IgE.

Los inventores emplearon una dosis máxima de mantenimiento más alta que los estudios previos (800 mg de proteína v 300 mg [14] y 125 mg [16]), lo cual significa que los sujetos de la presente toleraron una cantidad mayor de cacahuets y recibieron una dosis acumulada mayor durante la inmunoterapia. En la inmunoterapia subcutánea, una dosis de inmunoterapia más alta se relaciona con una mayor eficacia y esto puede ayudar a explicar la diferencia de resultados entre los estudios. En los participantes de la presente, la OTI confiere protección frente a un mínimo de 1,5 cacahuets, mucho más de lo que consistiría probablemente una ingestión accidental. Para la mayoría, su dosis tolerada aumentó más allá de 6,6 g de proteína durante la exposición (14/22, 63 %), un umbral más alto que el de cualquier estudio previo (3,9 g y 2,0 g de proteína) [14,16]. Previamente, no se sabía si una inmunoterapia ablaciona completamente la reactividad o simplemente aumenta el umbral reactivo hasta un nivel en algún punto por encima de la dosis de la inmunoterapia. La utilización de una dosis de exposición acumulada más baja puede no detectar este umbral mayor, puesto que 10-15 % de los sujetos alérgicos a los cacahuets todavía pueden reaccionar a una dosis más alta [19].

Esta intervención puede ser más valiosa para los niños con alergia grave a los cacahuets y/o con umbrales de dosis bajos. La muestra del estudio incluyó a niños con alergia a los cacahuets típica, representativa de la mayoría de los grados de gravedad y dosis umbral, con sensibilización al principal alérgeno de cacahuete (Ara h2, tabla 2). Se incluyeron varios niños con una historia de anafilaxis. La ITO con dosificación en el hogar fue bien tolerada por 14 % con una historia de anafilaxis y 8/22 con una dosis umbral muy baja de 1 mg de proteína de cacahuete.

La duración de la ITO se acortó si la dosis inicial de la inmunoterapia fue alta (los sujetos con umbrales de dosis más altos comenzaron con unas dosis iniciales de ITO más altas) y se prolongó si se produjeron dificultades para el aumento de la dosis. La mayoría de los participantes toleraron los repetidos aumentos de la dosis planeados y completaron el protocolo sin grandes dificultades. Se requiere un grado de flexibilidad en el aumento de la dosis debido a las diferencias en la respuesta individual a la inmunoterapia. Cuando se produjeron reacciones durante el aumento de la dosis, la dosis se redujo de modo transitorio, pero la mayoría continuó hasta completar el protocolo.

Sería deseable identificar por adelantado las características de realización de la inmunoterapia que predijesen la facilidad de desensibilización o el riesgo de reacciones. Entonces podrían emplearse estrategias alternativas (por ejemplo, unos aumentos en las dosis más graduales). A este respecto, el umbral de dosis no ayuda a predecir el resultado. Sin embargo, ningún sujeto con una IgE específica de cacahuete en suero <27,3 kU/l requirió la alteración de su dosis de inmunoterapia (8/8), de modo que una IgE por debajo de este nivel puede asociarse con la facilidad de la inmunoterapia. Además, los sujetos que no superaron o no pudieron recibir la exposición final a cacahuets presentaban una IgE específica de cacahuete significativamente mayor que los que sí la superaron.

En resumen, utilizando un nuevo protocolo de inmunoterapia de dosis altas con unos aumentos graduales en las dosis, los inventores han demostrado que una ITO es bien tolerada y es eficaz en pacientes alérgicos a los cacahuets típicos, con un mejor resultado y aceptabilidad. Se ha proporcionado información nueva acerca del aumento de la dosis, del uso de IgE de cacahuete para predecir la facilidad de la desensibilización y la

individualización del tratamiento para pacientes "convencionales" y "difíciles de desensibilizar". Los inventores también han revelado datos de seguridad interesantes con respecto a las reacciones con factores extrínsecos durante la inmunoterapia. De modo global, los inventores han demostrado que es posible lograr un aumento aparente en 1000 veces en la mediana de la dosis tolerada de proteína de cacahuete empleando una ITO para tratar niños con alergia a los cacahuetes.

Referencias bibliográficas

1. Grundy J., *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2002, 110:784-789.
 2. Sicherer S.H., *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2003, 112:1203-1207.
 3. Kanny G. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108:133-140.
 4. Ho M.H. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2008, 121:731-736.
 5. Primeau M.N. *et al.*, Clin. Exp. Allergy, 2000, 30:1135-1143.
 6. Avery N.J. *et al.*, Ped. Allergy Immunol., 2003, 14:378-382.
 7. Kapoor S. *et al.*, Allergy, 2004, 59:185-191.
 8. Clark A.T., Ewan P.W., J. Allergy Clin. Immunol., 2008, 122:286.
 9. Ferdman R.M. *et al.*, Ann. Allergy Asthma Immunol., 2006, 97:73-77.
 10. Oppenheimer J.J. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 1992, 90:256.
 11. Buchanan A.D. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2007, 119:199-205.
 12. Longo G. *et al.* J. Allergy Clin. Immunol., 2008, 121:343-347.
 13. Enrique E. *et al.*, Ann. Allergy Asthma Immunol., 2008, 100:283-284.
 14. Jones S.M. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2009, 124:292-300.
 15. Hofmann A.M. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2009, 124:286-291.
 16. Blumchen K. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2010, 126:83-91.
 17. Clark A.T. *et al.*, Allergy, 2009, 64:1218-1220.
 18. Taylor S.L. *et al.*, Clin. Exp. Allergy, 2004, 34:689-695.
 19. Taylor S.L. *et al.*, Food Chem. Toxicol., marzo de 2010, 48(3):814-819.
 20. Pumphrey R.S. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2007, 119:1018-1019.
 21. Anagnostou K. *et al.*, Clin. Exp. Allergy, 2011, 41:1273-1281.

Proporción hombres:mujeres	1		
Edad de la primera reacción a los cacahuetes	2 años (0,3-7 años)		
Edad en el momento de alistarse	11 años (4-18 años)		
Otra enfermedad alérgica	Activa (%)	Anterior (%)	
Asma	64	9	
Rinitis	45	5	
Eccema	36	45	
Alergia al huevo	9	36	
Alergia a la leche	5	23	
Gravedad de la peor reacción antes del alistamiento	Leve	23 %	
	Moderada	36 %	
	Grave	14 %	
	Desconocida*	27 %	

Los números son medianas (intervalo) a menos que se indique lo contrario. La edad se muestra en años.

* Los detalles clínicos son insuficientes para poder realizar una clasificación.

Tabla 1

Sujeto n.º	IgE específica de cacahuete (kU/l)	IgE específica de Ara h2 (kU/l)	Dosis máxima tolerada pre-ITO (mg)	Síntomas de la exposición pre-ITO	Dosis inicial de la ITO (mg)	Cacahuete máximo tolerado después de la ITO (mg)	n.º de reducciones de la dosis transitorias durante la ITO
1	253	70,4	81	PO, CG, A, U, DA, N	5	3278	3
2	3,81	0,57	75	CG, DA	1	6354	0
3	5,17	2,91	110	PO, RC	5	6602	0
4	27,3	21,0	1	PO, RC	0,5	6574	2
5	46	21,3	1	PO, A	0,5	6886	0
6	29,7	15,8	6	PO, DA	1	6503	2
7	3,49	0,38	6	PO, RC, A, DA	1	6486	0
8	6,44	3,73	81	DA	25	7510	0
9	16,1	5,25	75	PO, E, U, DA, N	50	5674	0

ES 2 633 319 T3

10	287	>100	31	PO, E, DA, N	5	6663	2
11	1,54	1,41	1	PO	0,5	6801	0
12	194	ND	56	FDA, N, DA	6	6411	4
13	433	>100	1	PO, A, E	0,5	2485	0
14	395	>100	1	PO, E	0,5	2443	0
15	77,0	75,3	1	PO, CG	0,5	6250	0
16	4,25	ND	55	PO, E	5	6654	0
17	31,3	29,1	1	PO, RC, DA, N, V	0,5	800	2
18	0,41	<0,35	100	PO, CG, DA	5	6459	0
19	65,1	53,6	6	PO, CG, DA, V	0,5	6500	0
20	354	ND	1	PO	0,5	800	9
21	800	>100	81	RC, DA, V	5	800	7
22	14,3	ND	81	abandono	25	abandono	abandono

* Todos los síntomas aparecieron en el brazo de la exposición activa. No se produjeron reacciones al placebo. ND, no disponible. Síntomas en la exposición: PO picor oral; CG cierre de la garganta; A, angioedema; U, urticaria; DA dolor abdominal con cambio significativo en el comportamiento; N, náuseas; V, vómitos; FDA falta de aliento; RS respiración sibilante ; RC, rinoconjuntivitis; ITO, inmunoterapia oral.

5

Tabla 2

	Fase de aumento de la dosis		Fase de mantenimiento	
	n	%	n	%(x10 ⁻²)
n.º total de dosis	2920		5406	
Síntomas				
Dolor de garganta	14	0,5	0	0
Eritema	3	0,1	3	0,05
Urticaria	4	0,1	17	0,3
Angioedema	7	0,2	1	0,02
Conjuntivitis	7	0,2	0	0
Rinitis	11	0,4	0	0
Tos	0	0	2	0,04
Respiración sibilante	11	0,4	17	0,3
Picor oral	138	5	40	0,7
Dolor de garganta	7	0,2	0	0
Náuseas	32	1	2	0,04
Vómitos	19	0,7	0	0
Dolor abdominal	115	4	31	0,6
Tratamiento				
Ninguno	104	4	27	0,5
Solo AH	213	7	53	0,9
Solo salbutamol inhalado	1	0,04	1	0,02
AH + salbutamol inhalado	10	0,4	16	0,3
Adrenalina IM	0	0	0	0

Tabla 3

10

Sujeto n.º	Factores extrínsecos						n.º total de episodios	Síntomas
	Infección u otra enfermedad intercurrente	Ejercicio	Cansancio	Ansiedad	Coexposición a aeroalérgenos	Menstruación		
1		1			2		3	RC, RS
4	1		3	1			5	PO, RS, FDA
5			1				1	PO
6	1	1	>5				>5	DA, V, A
7				1			5	DA, RC, PO
12							1	DA, RS
14	4						4	PO, DA, RS
15	>5						>5	PO
17	1		>5				>5	DA, N
19	1	4	2				>5	RS, V
20	>5		2	>5			>5	PO, DA
21	>5		1			3	>5	DA, U, RS

Tabla 4

	Superación de la exposición de 30 semanas, n = 14	No superación de la exposición de 30 semanas, n = 7	Valor p
Umbral de exposición pre-ITO (mg)	31 (1-110)	1 (1-81)	ns
IgE de cacahuete en suero (kU/l)	6,44 (0,41-287)	354 (31,3-800)	0,0025*
Ara h2 en suero (kU/l)	10,5 (0,35-≥100)	≥100 (29,1-≥100)	0,0087*
Edad (años)	12 (7-8)	9 (4-13)	ns
Rinitis en curso	10 (71 %)	4 (57 %)	ns
Asma en curso	6 (43 %)	4 (57 %)	ns

Tabla 5

REIVINDICACIONES

1. Una composición terapéutica que comprende proteína de cacahuete para su uso en un método para tratar a un individuo con alergia a los cacahuetes, que comprende:
- 5
- (1) proporcionar un individuo con alergia a los cacahuetes,
- (2) administrar por vía oral una dosis diaria de proteína de cacahuete al paciente, en donde la dosis oral diaria aumenta a intervalos de al menos 2 semanas en una serie de incrementos que comienzan desde una dosis inicial de 2 mg hasta una dosis máxima de 800 mg o menor, incluyendo la serie de incrementos de dosis 2 mg, 5
- 10 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg,
- (3) administrar una dosis oral diaria de la dosis máxima de proteína de cacahuete durante al menos 1 año después de la etapa 2.
2. Una composición terapéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde la serie de incrementos de dosis
- 15 consiste en 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg.
3. Una composición terapéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la proteína de cacahuete se administra como harina de cacahuete.
- 20
4. Una composición terapéutica para su uso según la reivindicación 3, en donde la harina de cacahuete se mezcla con un vehículo para la administración.
5. Una composición terapéutica para su uso según la reivindicación 4, en donde el vehículo es un producto lácteo o un sustituto de la leche.
- 25
6. Una composición terapéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición terapéutica está en una forma de dosificación unitaria y contiene una dosis seleccionada de 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg.
- 30
7. Un grupo de conjuntos de composiciones terapéuticas, en el que cada conjunto del grupo comprende múltiples formulaciones de dosis unitarias separadas que comprenden proteína de cacahuete y cada formulación de dosificación unitaria del conjunto comprende una cantidad idéntica de proteína de cacahuete, y en donde el grupo incluye conjuntos con formulaciones de dosificaciones unitarias que contienen 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg de proteína de cacahuete, y en donde cada conjunto del grupo comprende catorce formulaciones
- 35 de dosis unitarias.
8. Un grupo de conjuntos según la reivindicación 7 para su uso como un medicamento.
9. Un grupo de conjuntos según la reivindicación 7 para su uso en un método para tratar la alergia a los cacahuetes.
- 40
10. Un grupo de conjuntos según la reivindicación 9, en el que el método para tratar la alergia a los cacahuetes comprende:
- 45
- (1) proporcionar un individuo con alergia a los cacahuetes,
- (2) administrar, por vía oral, una dosis diaria de proteína de cacahuete al paciente, en donde la dosis oral diaria aumenta a intervalos de al menos 2 semanas en una serie de incrementos desde una dosis inicial de 2 mg hasta una dosis máxima de 800 mg o menor, y la serie de incrementos de dosis consiste en 2 mg, 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg, y
- 50
- (3) administrar una dosis oral diaria de la dosis máxima de proteína de cacahuete durante al menos 1 año después de la etapa 2.

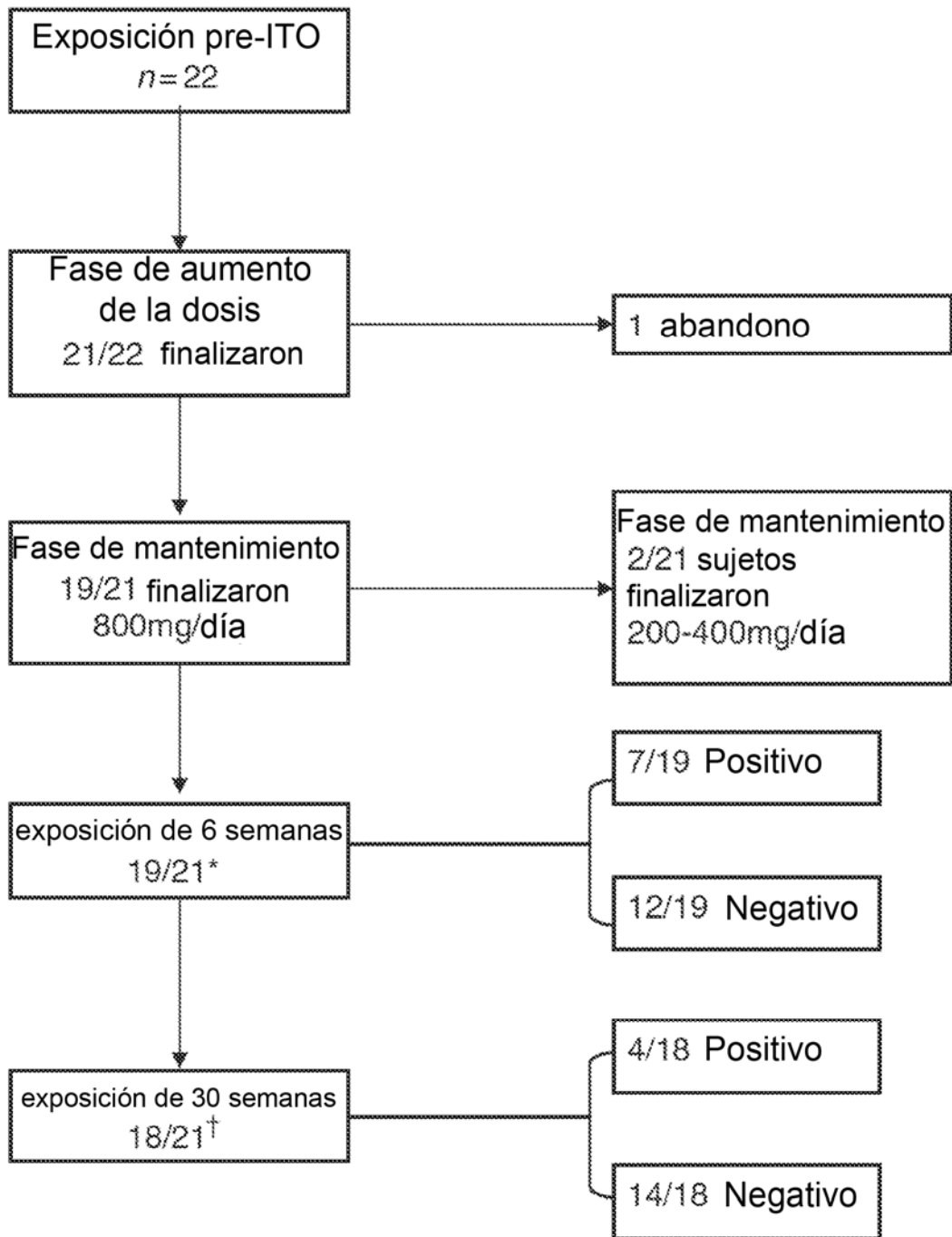


Figura 1

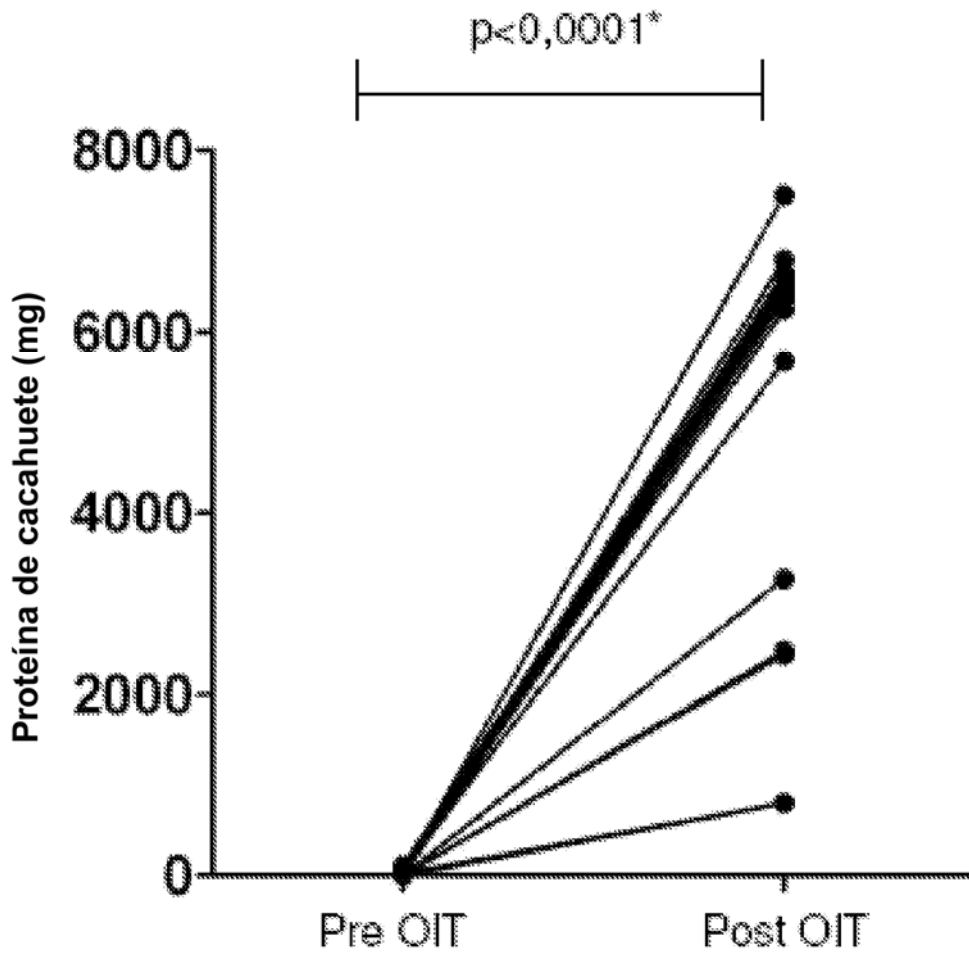


Figura 2

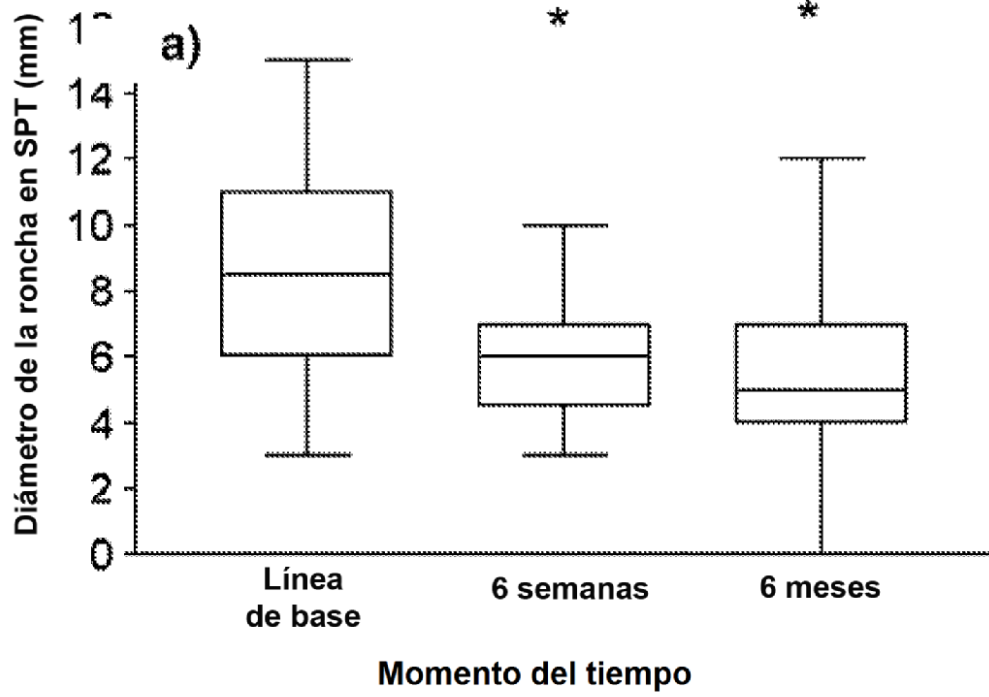


Figura 3A

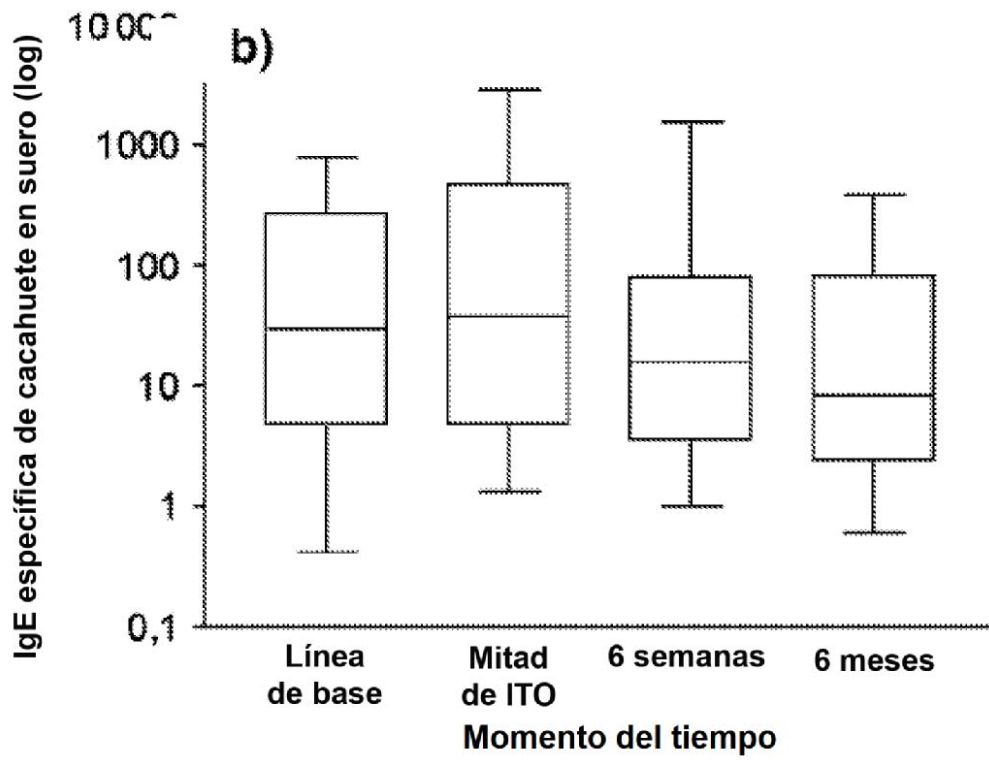


Figura 3B

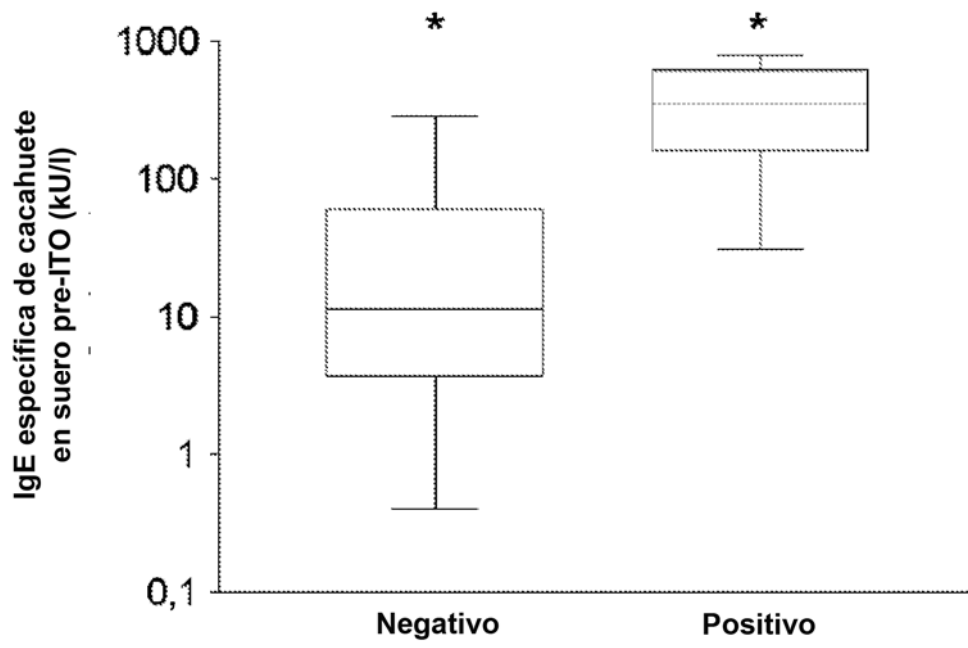


Figura 4