

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	Extracto alergénico de polen de <i>Phleum pratense</i>
Nombre comercial y presentaciones	GRAZAX [®] (Abelló) 75000 SQ-T 30 liofilizados orales (106,84€)
Grupo terapéutico	V01AA02 - Polen de plantas
Condiciones de dispensación	Prescripción médica con visado
Procedimiento de autorización	Reconocimiento mutuo Suecia
Fecha de autorización	enero 2007
Fecha de comercialización	enero 2009
Fecha de evaluación	enero 2010

INDICACIONES TERAPÉUTICAS¹

Tratamiento de la rinitis y conjuntivitis inducida por polen de gramíneas en adultos y niños (de 5 años o mayores) con síntomas clínicamente relevantes y diagnosticados mediante prueba cutánea de prick positiva y/o test de IgE específica a polen de gramíneas.

Se debe realizar una cuidadosa selección de los niños que vayan a ser tratados.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El mecanismo de acción completo y exacto respecto al efecto clínico de la inmunoterapia específica no se conoce completamente, ni está bien documentado. Se ha demostrado que el tratamiento con el extracto de *Phleum pratense* induce una respuesta competitiva de anticuerpo frente a gramíneas, e induce un aumento de IgG específica de forma continuada durante al menos dos años de tratamiento. No se ha establecido el significado clínico de estos hallazgos.

FARMACOCINÉTICA¹

Los alérgenos que contiene el extracto alergénico estandarizado de polen del *Phleum pratense* está constituido principalmente por polipéptidos y proteínas, los cuales se

fragmentarán en aminoácidos y polipéptidos pequeños en la luz del tracto gastrointestinal y en los tejidos. No cabe esperar que los alérgenos se absorban de forma significativa en el torrente circulatorio. No se han realizado estudios farmacocinéticos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada en adultos y en niños (de 5 años o más) es de un liofilizado oral (75.000 SQ-T) al día. No hay experiencia clínica en niños menores de 5 años ni en personas mayores de 65 años.

El tratamiento debe ser iniciado por únicamente por médicos especialistas en el tratamiento de las enfermedades alérgicas y con capacidad para tratar reacciones alérgicas.

En el caso de los niños la selección de los pacientes deberá realizarse cuidadosamente teniendo en cuenta el nivel de eficacia esperado en este grupo de edad.

El liofilizado oral se debe sacar del blister con los dedos secos y colocarlo debajo de la lengua, donde se dispersará. Se debe evitar tragar durante aproximadamente 1 minuto. No se deben tomar alimentos o bebidas durante los siguientes 5 minutos.

Se recomienda tomar el primer liofilizado bajo supervisión médica (20-30 minutos), con el fin de que el paciente y el médicos puedan comentar cualquier reacción adversa y las posibles medidas a tomar.

Si no se observa una mejoría importante de los síntomas durante la primera estación polínica, no se debe seguir con el tratamiento. No hay datos disponibles sobre el tratamiento en niños durante más de una estación polínica. Se espera un efecto clínico durante la primera temporada de polinización de las gramíneas cuando se inicia el tratamiento al menos 4 meses antes de dicha estación. El tratamiento diario continuado durante dos años, consiguió un efecto inmunomodulador progresivo. El laboratorio comercializador recomienda continuar el tratamiento durante 3 años.

EFICACIA CLÍNICA

Se han publicado tres ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo para valorar la eficacia del extracto alérgico estandarizado de polen del *Phleum pratense* en comprimidos sublinguales²⁻⁴. Los pacientes incluidos tenían edades comprendidas desde 18 a 65 años, con diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica por polen de gramíneas de al menos 2 años de duración, IgE específica frente a *P. pratense* y prueba cutánea positiva. Se excluyeron los pacientes con: asma fuera de la estación polínica de las gramíneas, FEV1<70%, rinitis alérgica que necesita tratamiento por alérgenos distintos a los de gramíneas o alergias perennes, historia de anafilaxis, tratamiento inmunosupresor, inmunoterapia con alérgenos de polen de gramíneas en los últimos 10 años o cualquier otro dentro de los últimos 5 años.

En el primer estudio² se incluyeron 634 pacientes que fueron aleatorizados al extracto de *P. pratense* 75000 unidades de calidad estandarizada (SQ) o al placebo. El tratamiento comenzó 16 semanas antes del comienzo esperado de la estación polínica y

continuó durante tres años, con un periodo de seguimiento posterior de dos años. La variable principal fue la puntuación media de los síntomas de rinoconjuntivitis durante la estación polínica (valoran 6 síntomas en una escala de 0 a 3, puntuación total máxima 18). Los pacientes en tratamiento con el extracto tuvieron una puntuación menor que los del placebo (2,4 frente a 3,4 $p < 0,0001$). Los pacientes con el extracto tuvieron 23 (53%) días buenos (días sin medicación y con puntuación de síntomas ≤ 2) frente a 27 (44%) con placebo. También se valoró la puntuación media de la medicación de rescate utilizada (desloratadina 6 pto / 5 mg, budesonida spray nasal 1pto/puff, prednisona oral 1,6 pto/5mg puntuación máxima 30). Los pacientes en tratamiento con el extracto tuvieron una puntuación ligeramente menor (1,5 frente a 2,4). Utilizaron medicación de rescate un 68% de los pacientes con el extracto frente a un 80% con el placebo.

El segundo de los estudios³ incluyó un total de 855 pacientes que recibieron placebo, extracto de *P. pratense* 2500 SQ, 25000 SQ o 75000 SQ. La duración media fue de 18 semanas, comenzando 8 semanas antes de la estación polínica. Las variables principales evaluadas fueron las puntuaciones en los síntomas de rinoconjuntivitis (valoran 10 síntomas en una escala de 0 a 3) y en la medicación de rescate (no se describe como puntúan). No se hubo diferencias significativas entre los grupos en la puntuación de los síntomas (75000 SQ 2,47 frente placebo 2,94; $p < 0,071$). Sólo la dosis de 75000 SQ tuvo una puntuación menor que el placebo, aunque el resultado estaba en el límite de la significación estadística (1,46 frente a 2,05 $p = 0,047$).

El tercero de los ensayos incluyó a 114 pacientes que además del diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica tenían asma de intensidad moderada inducida por polen de gramíneas. Los pacientes fueron aleatorizados a placebo o a extracto de *P. pratense* 75000 SQ al día. El tratamiento comenzó 10-14 semanas antes de la estación polínica y continúa durante ésta. Las variables principales evaluadas fueron las puntuaciones en los síntomas de rinoconjuntivitis (valoran 6 síntomas en escala de 0 a 3, puntuación total máxima 18) y en la medicación para el asma (puntuación máxima posible 32). La puntuación media diaria de los síntomas fue menor en los pacientes con el extracto de *P. pratense* 75.000 SQ que con el placebo (2,1 frente a 3,3; $p = 0,004$). La puntuación media en la medicación del asma fue en los pacientes con el extracto 0,71 y los de placebo 0,66 (no dan el valor de “p”).

SEGURIDAD

Efectos adversos¹

En los estudios de investigación de este medicamento, el 70% de los pacientes comunicó reacciones adversas durante el primer año de tratamiento. El prurito oral fue la reacción adversa comunicada con mayor frecuencia en los ensayos publicados afectando al 46-53% de los pacientes²⁻⁴.

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia fueron reacciones alérgicas locales en la boca (edema bucal, prurito). Estas reacciones aparecieron al comenzar el tratamiento, con una duración variable, y tendieron a remitir de forma espontánea entre 1 y 7 días después. También se han descrito con mucha frecuencia ($\geq 10\%$): irritación de garganta, prurito ótico y estornudos.

Con una frecuencia $<10\%$ y $\geq 1\%$ se han descrito: cefalea, parestesia oral, prurito ocular, conjuntivitis, tos, reacción alérgica asmática, faringitis, rinorrea, congestión nasal, irritación del conducto nasal, rinitis, opresión en la garganta, inflamación orofaríngea, dispepsia y náuseas, molestias bucales, ampollas en la mucosa oral, lengua hinchada o glosodinia, prurito y fatiga.

Con una frecuencia $<1\%$ y $\geq 0,1\%$ se han descrito: infección del tracto respiratorio superior, linfadenopatía, mareos, hinchazón del párpado, nasofaringitis, broncoespasmo, disnea, sibilancias, ronquera, molestias de la laringe, edema faríngeo, ampollas labiales, ulceraciones bucales, odinofagia, dolor bucal, estomatitis, boca y garganta seca, trastornos de la lengua y de las glándulas salivales, dolor abdominal, disfagia, malestar epigástrico, vómitos, diarrea, molestias torácicas, sensación de calor, malestar, pirexia y sensación de cuerpo extraño.

En los niños se notificaron con mayor frecuencia que en los adultos: las infecciones del tracto respiratorio superior, el dolor abdominal, los vómitos y los labios hinchados.

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad a los excipientes: gelatina (procedente del pescado), manitol, hidróxido sódico.

Tumores malignos o enfermedades sistémicas que afectan al sistema inmunológico (enfermedades autoinmunes, enfermedades por inmunocomplejos o inmunodeficiencias).

Alteraciones inflamatorias de la cavidad oral con síntomas graves, como liquen plano oral con ulceraciones o micosis oral grave.

Pacientes con asma no controlado o grave (adultos: VEMS $< 70\%$ del valor teórico, niños $< 80\%$ del valor teórico).

Precauciones especiales de empleo¹

En caso de cirugía oral, extracciones dentales incluidas, y caída de la primera dentición en niños, debe interrumpirse el tratamiento durante 7 días, para permitir la cicatrización de la cavidad oral.

En niños con asma concomitante y que presenten una infección aguda en el tracto respiratorio superior, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente hasta que la infección se haya resuelto.

Si el paciente experimenta reacciones locales adversas importantes a raíz del tratamiento, se debe considerar el uso de medicación antialérgica. Si aparecen reacciones sistémicas graves (angioedema, dificultad para tragar o respirar...) se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente o hasta que el médico lo recomiende. Si un paciente con asma experimenta síntomas o signos que indiquen un empeoramiento del asma, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar su continuación.

Las reacciones alérgicas graves se pueden tratar con adrenalina. Los efectos de la adrenalina se pueden potenciar en pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) con posibles consecuencias fatales, lo que deberá ser tenido en cuenta antes de iniciar la inmunoterapia específica.

No hay experiencia clínica respecto al tratamiento con esta inmunoterapia y la vacunación simultánea.

Utilización en situaciones especiales

- Mayores de 65 años:

No hay experiencia clínica con esta inmunoterapia en esta población.

- Menores de 18 años:

No hay experiencia clínica con esta inmunoterapia en menores de 5 años.

- Embarazo:

No hay datos sobre la utilización del extracto de *P. pratense* en el embarazo. No se debe iniciar el tratamiento durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, se podrá continuar con el mismo tras una evaluación del estado general del paciente y de las reacciones experimentadas durante su administración. En pacientes con asma se recomienda un seguimiento estrecho.

- Lactancia:

No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de este extracto alérgico durante la lactancia. No se prevén efectos en los lactantes.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La rinitis alérgica es la enfermedad alérgica más frecuente. El tratamiento de elección es el tratamiento sintomático con antihistamínicos orales y corticoides orales. La inmunoterapia específica subcutánea se ha indicado en la rinitis alérgica cuando existe sensibilización demostrada mediada por IgE a antígeno único o grupo muy reducido de antígenos y los pacientes no son controlados con farmacoterapia. Esta terapia presenta un riesgo conocido relativamente bajo de efectos adversos graves. La inmunoterapia sublingual se ha propuesto como una alternativa.

Solo se han publicado ensayos con el extracto de *P. pratense* frente a placebo. Los ensayos publicados con el extracto estandarizado de *P. pratense* muestran una pequeña mejora de los síntomas comparado con el placebo cuya relevancia clínica es dudosa. En uno de los ensayos los pacientes en tratamiento con el extracto tuvieron 27 días buenos frente a 23 con placebo. Por tanto, si tenemos en cuenta la modesta eficacia, la alta frecuencia de los efectos adversos y el alto porcentaje de pacientes que siguen necesitando medicación de rescate no parece que compense la utilización de este tratamiento respecto el tratamiento sintomático.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: no hay ensayos un comparador activo.

1. **Eficacia:** de los tres ensayos publicados en dos se mostró poco más eficaz que el placebo en la mejora de los síntomas y en otro no fue mejor que placebo.
2. **Seguridad:** en los ensayos con este medicamento, el 70% de los pacientes comunicó reacciones adversas durante el primer año de tratamiento.
3. **Pauta:** un liofilizado al día durante tres años.
4. **Coste:** superior al tratamiento sintomático y además éste sólo es necesario durante estación polínica. La mayoría de los pacientes también necesitan tratamiento sintomático.

CONCLUSIONES

El extracto alergénico estandarizado de polen del *Phleum pratense* se ha comercializado para el tratamiento de la rinitis y conjuntivitis inducida por polen de gramíneas con síntomas clínicamente relevantes y diagnosticados mediante pruebas específicas. Se han publicado 3 ensayos clínicos con este medicamento, en dos se mostró poco más eficaz que el placebo en la mejora de los síntomas y en otro no fue mejor que el placebo. Un alto porcentaje de pacientes experimentó efectos adversos, la mayoría leves o moderados. La baja eficacia unida a los numerosos efectos adversos, alto coste y larga duración de tratamiento no parece recomendar la utilización de este medicamento.

CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución. Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Cataluña, Aragón y Navarra

Bibliografía

1. Ficha técnica del Grazax. In: ALK-Abelló A/S; 2007.
2. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006;118(2):434-40.
3. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006;117(4):802-9.
4. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. Allergy 2006;61(2):185-90.