

COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	Extracto alergénico de polen de cinco gramíneas <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Anthoxanthum odoratum</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Poa pratensis</i> , <i>Phleum pratense</i> .
Nombre comercial y presentaciones	▲ Oralair® (Stallergenes S.A.) Oralair Inicio 100 IR y 300 IR comprimidos sublinguales Oralair 300 IR comprimidos sublinguales
Excipientes de declaración obligatoria	Lactosa.
Grupo terapéutico	V01AA: Extractos alergénicos.
Condiciones de dispensación	Prescripción médica con visado.
Procedimiento de autorización	Reconocimiento mutuo
Fecha de autorización	Marzo 2011
Fecha de comercialización	Noviembre 2011
Fecha de evaluación	Mayo 2012

INDICACIONES¹

El extracto alergénico de polen de cinco gramíneas (EA5): dátilo (*Dactylis glomerata*), grama de olor (*Anthoxanthum odoratum*), ballico (*Lolium perenne*), espiguilla (*Poa pratensis*) y fleo de los prados o hierba timotea (*Phleum pratense*), está indicado en el tratamiento de la rinitis alérgica (RA), con o sin conjuntivitis, inducida por polen de gramíneas en pacientes adultos, adolescentes y niños (mayores de cinco años) que presentan síntomas clínicamente relevantes. El diagnóstico de alergia a las gramíneas debe confirmarse mediante una prueba cutánea positiva y/o una prueba positiva de IgE específica al polen de gramíneas.

El tratamiento deben iniciarlo médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, y en los niños, con formación y experiencia en pediatría.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El mecanismo de acción completo y exacto del efecto clínico de la inmunoterapia específica no se conoce ni se ha documentado en su totalidad. Se ha demostrado que el tratamiento con EA5 induce una respuesta sistémica competitiva de anticuerpos frente a las gramíneas e induce un aumento de la IgG específica, sin que se haya establecido la relevancia clínica de esta observación.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

El tratamiento debe iniciarse aproximadamente cuatro meses antes del comienzo previsto de la estación polínica y debe mantenerse durante toda la estación. Si no se obtiene una mejoría importante de los síntomas durante la primera estación polínica, no hay ninguna indicación para continuar el tratamiento.

El tratamiento se compone de una fase de inicio (incluyendo el aumento de dosis en los tres primeros días), y un tratamiento de continuación hasta el final de la estación polínica.

La pauta se inicia con un comprimido de 100 IR (*) el primer día, dos comprimidos de 100 IR, el segundo día, y, un comprimido de 300 IR/día, a partir del tercer día hasta el final de la estación polínica, como tratamiento de continuación.

(*) El índice de reactividad (IR) expresa el potencial de alergenicidad de un extracto alergénico. El extracto alergénico contiene 100 IR/ml cuando, en una prueba cutánea utilizando una lanceta Stallerpoint®, induce una pápula de 7 mm de diámetro en 30 pacientes sensibilizados a este alérgeno (media geométrica). La unidad IR de Stallergenes no es comparable con las unidades usadas por otros fabricantes de alérgenos.

Se recomienda tomar el primer comprimido bajo supervisión médica y que el paciente permanezca en observación durante 30 minutos. El comprimido debe colocarse debajo de la lengua, hasta su disolución completa (por lo menos durante un minuto) y después, debe tragarse. En el segundo día de tratamiento, deben colocarse simultáneamente dos comprimidos de 100 IR debajo de la lengua, y después tragarse. Se recomienda tomar el comprimido por la mañana, en ayunas.

EFICACIA CLÍNICA

Se han publicado tres ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, realizados frente a placebo, en pacientes con RA por polen de gramíneas de al menos 2 años de duración, diagnosticada mediante pruebas específicas. En los ensayos, se ha evaluado la eficacia de EA5 administrado por vía sublingual; el tratamiento se prolongó desde los dos o cuatro meses antes del inicio de la estación polínica, hasta el fin de la misma. Como variable principal de eficacia se utilizó la puntuación total de 6 síntomas de la rinoconjuntivitis (estornudos, rinorrea, picor nasal, congestión nasal, lagrimeo y picor ocular), en una escala de 0 (sin síntomas) a 3 (síntomatología difícil de tolerar, que afecta a las actividades diarias, interfiere sueño, etc.), y con una puntuación máxima de 18 puntos (nivel muy intenso y permanente de los síntomas). Como variables secundarias se midieron las puntuaciones sobre cada uno de los síntomas, el porcentaje de días por paciente con al menos una toma de medicamentos de rescate, el promedio de medicamentos de rescate por cada paciente (puntuación diaria en una escala de 0-ausencia de medicación de rescate, 1-antihistamínicos orales u oculares, 2-corticoides nasales y 3-corticoides orales), y la calidad de vida evaluada mediante un cuestionario específico para rinoconjuntivitis (límites de puntuación, 0-mejor calidad de vida a 7-peor calidad de vida)²⁻⁴.

El primero de los estudios incluyó a 628 pacientes, de entre 18 y 45 años. Se excluyeron los pacientes con RA por alérgenos distintos al polen de gramíneas, inmunoterapia previa con alérgenos de polen de gramíneas, y pacientes con asma que requerían tratamiento distinto a β 2-agonistas inhalados. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a 4 grupos que recibieron: EA5 100 IR/día (n=157), EA5 300 IR/día (n=155), y EA5 500 IR/día (n=160), y un grupo control tratado con placebo (n=156). El tratamiento comenzó cuatro meses antes del inicio de la estación polínica y hasta el fin de la misma. Los resultados de la variable principal de eficacia (puntuación total de los síntomas) en los grupos tratados fueron de 3.58 para EA5 300 IR/día, 3.74 para 500 IR/día y 4.93 con placebo, mostrando una diferencia media, significativa frente a placebo, de -1,39 (IC95%: -2,09 a -0,69); p<0,0001, para EA5 300 IR/día; y de -1,22 (IC95%: -1,91 a -0,53); p<0,0006, para

EA5 500 IR/día. En cuanto a las variables secundarias, sólo la dosis de EA5 300 IR/día mostró, frente a placebo, una disminución significativa ($p=0,0194$) en el porcentaje de días con medicación de rescate. EA5 300 IR/día y EA5 500 IR/día, alcanzaron una mejor puntuación en la escala de calidad de vida, durante la estación polínica ($p<0,0001$), y al final de la misma ($p<0,0031$)².

El segundo estudio, un ensayo en fase III, incluyó 633 pacientes de entre 18 a 50 años, asignados a tres grupos de tratamiento, a los que se administró, durante tres estaciones polínicas completas y consecutivas, EA5 300 IR/día desde 4 meses antes del inicio esperado de la estación polínica a los pacientes incluidos en el primer grupo, EA5 300 IR/día desde 2 meses antes a los incluidos en el segundo y placebo en el tercero. Los resultados observados para la variable principal de eficacia, (media ajustada de la puntuación total de los síntomas a lo largo de la tercera estación polínica), fueron similares en ambos grupos de tratamiento (3,46 y 3,38) frente al observado en el grupo placebo (5,28), con una diferencia absoluta de ambos grupos frente a placebo de -1,81 (IC95%: -2,61 a -1,02) y -1,96 (IC95%: -2,76 a -1,16) ($p<0,0001$) respectivamente. En las variables secundarias, se obtuvo una disminución en la puntuación promedio de medicación de rescate, en los dos grupos de tratamiento activo, con respecto a placebo, de -0,16 (IC95%: -0,25 a -0,06) y -0,16 (IC95%: -0,26 a -0,07), respectivamente; y una mejora significativa en la puntuación de la escala de calidad de vida frente a placebo, a lo largo de los tres años; alcanzando una diferencia de -0,43 (IC95%: -0,64 a -0,19) para el primer grupo de tratamiento y -0,41 (IC95%: -0,63 a -0,18) para el segundo, en la tercera estación polínica³.

El tercer estudio, un ensayo multicéntrico, en fase III, doble ciego, incluyó 278 pacientes de 5 a 17 años de edad, con diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica por polen de gramíneas de moderada a grave, asignados a dos grupos: EA5 300 IR/día ($n=139$) y grupo placebo ($n=139$). Los resultados obtenidos para la variable principal de eficacia (puntuación total de los síntomas de rinoconjuntivitis durante la estación polínica) fue de 3,25 en el grupo tratado con EA5, y 4,51 en el grupo control ($p<0,001$). En las variables secundarias, la puntuación promedio de medicación de rescate en el grupo de tratamiento activo con EA5 300 IR/día fue de 0,60, y en el grupo placebo de 0,79 ($p=0,0064$). El patrón de medicación de rescate fue similar entre los dos grupos de tratamiento, con la mayoría de pacientes utilizando antihistamínicos orales ($>64\%$) y sólo una pequeña proporción de pacientes usando corticoides orales ($< 5,2\%$)⁴.

SEGURIDAD

► Reacciones adversas¹

Con respecto a la seguridad de EA5, pueden esperarse reacciones alérgicas locales leves o moderadas, de las cuales el 50% se produce durante los tres primeros días de tratamiento¹.

En los ensayos clínicos, se ha observado mejor perfil de seguridad de EA5 a dosis de 300 IR frente a dosis de 500 IR². El efecto adverso manifestado con mayor frecuencia fue el prurito en la cavidad oral, que duró una media de 12,5 días, y afectó al 26% de los pacientes tratados con EA5, seguido de irritación de garganta. El porcentaje de pacientes que interrumpieron prematuramente su tratamiento debido a un efecto adverso fue del 5,2%^{2,3}.

En el estudio realizado en niños y adolescentes se observaron RAM en el 85% de los tratados frente al 82% en el grupo placebo; siendo el prurito oral la RAM comunicada con mayor frecuencia (32%, frente al 1% en el grupo placebo). Se produjeron siete abandonos por efectos adversos en el grupo tratado y dos en el grupo placebo⁴.

Otras RAM identificadas con menor frecuencia ($\geq 1\%$ y $<10\%$) son: cefalea, parestesias, conjuntivitis, prurito ocular, prurito en el oído, disnea, edema oral, congestión nasal, rinorrea, rinitis, garganta seca, estornudos, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas, dispepsia, glositis, glosodinia, edema y otras alteraciones en la lengua, boca seca, dolor y otras molestias en la cavidad oral, edema facial, prurito, urticaria, fatiga. Con una frecuencia entre $<1\%$ y $\geq 0,1\%$, se han descrito: disgeusia, mareo, vértigo, prurito parpebral, irritación y dolor nasofaríngeo, sequedad nasal, irritación laríngea, colitis, estomatitis, esofagitis, gastritis, disfagia, hiperclorhidria, hipersecreción salival, diarrea, hipoestesia oral, sensación de opresión de garganta, edema palatino, ampollas en la lengua y labios, ansiedad, hipersensibilidad, angioedema, y urticaria localizada¹.

Se han comunicado pocos casos de efectos adversos de gravedad tal que puedan calificarse como anafilaxia⁵.

En caso de producirse RAM sistémicas graves (angioedema, dificultad para deglutir, cambios en la respiración y la voz), debe suspenderse el tratamiento y consultar inmediatamente a un médico¹.

► **Contraindicaciones¹**

El tratamiento con EA5 está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad o intolerancia a lactosa o galactosa,
- asma grave o inestable,
- tratamiento con betabloqueantes,
- inmunodeficiencia grave o enfermedad autoinmune,
- enfermedades malignas (p. ej. cáncer),
- inflamaciones bucales como liquen plano bucal, úlceras bucales o micosis.

► **Advertencias y precauciones¹**

En caso de cirugía oral, incluida la extracción dental, el tratamiento con EA5 debe interrumpirse durante siete días para permitir la cicatrización.

► **Utilización en situaciones especiales¹**

Embarazo: No se debe iniciar el tratamiento. Si se produce un embarazo durante el tratamiento se podrá continuar con el tratamiento tras una evaluación del paciente.

Lactancia: No se dispone de datos. No se recomienda iniciar el tratamiento. No se prevén efectos en los lactantes.

Niños: No hay experiencia clínica en niños menores de 5 años.

Ancianos: No hay experiencia en pacientes mayores de 45 años.

► **Interacciones¹**

No se han descrito interacciones con medicamentos utilizados en el tratamiento sintomático de la RA (antihistamínicos y corticoides). No se dispone de información sobre los posibles riesgos de la inmunoterapia simultánea con otros alérgenos.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: Extracto alergénico de polen de *Phleum pratense*.

Eficacia: No se dispone de estudios frente a comparador activo. En los tres ensayos realizados frente a placebo, se mostró algo más eficaz que éste, en la mejoría global de los síntomas de la rinoconjuntivitis, en la mejora de la calidad de vida, en la reducción de uso de medicación de rescate, y en el porcentaje de días con medicación de rescate.

Seguridad: No se dispone de estudios frente a comparador activo. Un alto porcentaje de pacientes incluidos en los ensayos, especialmente los niños (85%), comunicaron reacciones adversas locales. Existe riesgo de RAM graves.

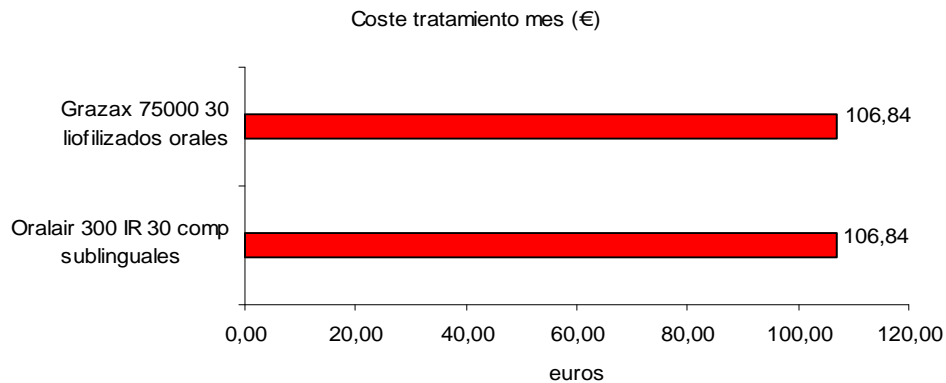
Pauta: Similar al extracto alergénico de polen de *Phleum pratense*, si bien la duración del tratamiento con EA5 es de unos 126 días, frente al tratamiento continuado durante todo el año con el extracto de *Phleum pratense*.

Coste: Coste del tratamiento diario igual que el del extracto alergénico de polen de *Phleum pratense*. Muchos pacientes siguen necesitando tratamiento sintomático concomitante.

Principio activo y dosis	Presentación	PVP (€)	Coste tratamiento-día (€)
Extracto alergénico de polen de <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Anthoxanthum odoratum</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Poa pratensis</i> , <i>Phleum pratense</i>	Oralair® 300 IR 30 comp. sublinguales	106,84	3,56
Extracto alergénico de polen de <i>Phleum pratense</i>	Grazax® 75000 30 liofilizados orales	106,84	3,56

Fuente: Nomenclátor Alcántara, marzo 2012.

Grafico: Coste tratamiento (€)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

La RA se define como una inflamación de la mucosa nasal -mediada por IgE- tras la exposición a un determinado alérgeno. Los alérgenos más frecuentes son los procedentes del polen, ácaros y animales. La RA se manifiesta con estornudos, rinorrea, goteo y obstrucción nasal, y picor de ojos y nariz. En el tratamiento de la RA la medida más importante es evitar el contacto con el alérgeno una vez que ha sido identificado^{6,7}.

Los corticoides nasales son el tratamiento de elección en pacientes con rinitis moderada-grave y en aquellos con síntomas persistentes e intensos, que requieren tratamiento farmacológico de forma continuada. Los antihistamínicos orales de segunda generación y los nasales, constituyen el tratamiento de elección en pacientes con síntomas leves o intermitentes, y en los que requieren un alivio rápido. Los corticoides orales sólo deben emplearse en caso de síntomas persistentes y graves, y sólo en ciclos de corta duración⁶⁻¹⁰.

La inmunoterapia con alérgenos para el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias, tradicionalmente se ha administrado por inyección subcutánea, y se ha mostrado eficaz en el control de los síntomas de la RA. La inmunoterapia subcutánea requiere inyecciones regulares en la consulta del médico (por lo general durante un período de tres a cinco años) y conlleva el riesgo potencial de reacciones anafilácticas graves^{6,7,10}.

La inmunoterapia oral ofrece ventajas sobre la inmunoterapia por inyección: es más fácil de administrar, y conlleva un riesgo mucho menor de anafilaxia que con la inmunoterapia subcutánea, sin embargo, por el momento su eficacia en el alivio de los síntomas de la RA es incierta^{5,7}.

El EA5 no se dispone de ensayos comparativos de frente al tratamiento sintomático de la RA, frente a la inmunoterapia subcutánea, ni frente a inmunoterapia sublingual con extracto alergénico de polen de *Phleum pratense*. Los estudios frente a placebo han mostrado para la inmunoterapia sublingual una eficacia modesta en cuanto a la reducción de los síntomas de la RA, la necesidad de medicación antialérgica y la mejora de la calidad de vida.

Los efectos adversos locales son frecuentes sobre todo en niños; además debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de efectos adversos graves.

El tratamiento con EA5 requiere diagnóstico por especialista y pruebas específicas, además de supervisión médica para la administración de la primera dosis. Un alto porcentaje de pacientes tratados con EA5 siguen necesitando medicación sintomática.

A la vista de lo anteriormente expuesto no parece que la comercialización de EA5 suponga un avance terapéutico en el tratamiento de la RA frente a los tratamientos disponibles anteriormente.

CONCLUSIONES

- El extracto alergénico de polen de cinco gramíneas está indicado para el tratamiento de la rinitis alérgica inducida por polen de gramíneas, en adultos, adolescentes y niños (mayores de cinco años) con síntomas clínicamente relevantes que hayan sido diagnosticados mediante pruebas específicas de alergia al polen de gramíneas.
- No se dispone de estudios comparativos frente a otros tratamientos de la rinitis alérgica, especialmente frente a la inmunoterapia con otros extractos alergénicos por vía sublingual o por vía subcutánea. Se han realizado dos estudios en adultos y uno en niños, todos frente a placebo; en los que se utilizó como variable principal de eficacia la puntuación total de seis síntomas de la rinoconjuntivitis, medida en una escala de 0 (sin síntomas) a 18 (nivel muy intenso y permanente en todos los síntomas). Como variables secundarias se evaluaron la puntuación individual de los síntomas, la utilización de medicación de rescate, la proporción de días con medicación de rescate, y la calidad de vida. Las dosis de extracto alergénico estudiadas han sido 100, 300 y 500 IR/día. IR: Índice de reactividad, expresa el potencial de alergenicidad de un extracto alergénico.
- En conjunto, los resultados han mostrado una modesta eficacia del extracto alergénico. La puntuación de los síntomas de la rinoconjuntivitis para la dosis de 300 IR/día, en cada estudio, fue de 3,58; 3,46; y 3,25; con diferencias estadísticamente significativas frente a placebo (4,93; 5,28 y 4,51). La diferencia de puntuación promedio de medicación de rescate utilizada por paciente fue algo menor que con placebo.
- Las reacciones adversas locales se presentaron en un alto porcentaje de los pacientes incluidos en los ensayos, especialmente entre los niños (83%). Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron las reacciones en la cavidad oral, en general de carácter leve a moderado. No obstante, existe riesgo de experimentar RAM graves, aunque poco frecuentes (angioedema, dificultad para deglutir o alteraciones respiratorias).

FRASE RESÚMEN: No aporta ventajas significativas al tratamiento sintomático.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE 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, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Plaza de la Paz s/n, 4ª planta – 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, M^a Concepción Celaya, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorriño, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica de Oralair (extracto alérgico de polen de cinco gramíneas). Laboratorio Stallergenes S.A. 2009 septiembre.
- 2- Didier A et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2007; 120(6): 1338-45.
- 3- Didier A et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2011; 128(3): 559-66.
- 4- Wahn U et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2009; 123(1): 160-166.e3.
- 5- Cox et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol 2011; 127(1 Suppl): S1-55.
- 6- Romero Sánchez E et al. Rinitis. 2006. Disponible en URL: <http://bit.ly/LMGsNN> [consultado el 27-09-2011]
- 7- Tratamiento de la rinitis alérgica. Infac 2009; 17(4): 10-24.
- 8- Vilaseca Canals J, coordinador. Guía Terapéutica en Atención Primaria. Basada en la selección razonada de medicamentos. 4ª ed. Barcelona: SEMFYC, 2010. Disponible en URL: www.guiaterapeutica.net [consultado el 06-09-2011].
- 9- Radulovic S et al. Inmunoterapia sublingual para la rinitis alérgica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2010 Número 12. Art. No.: CD002893. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en URL: <http://www.update-software.com>
- 10- de Shazo RD et al. Pharmacotherapy of allergic rhinitis. UpToDate, 2012. Disponible en URL: <http://bit.ly/KjcQ2D> [consultado el 15-05-2012]