



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN

Extracto alergénico de polen de cinco gramíneas:
Phleum pratense L., *Dactylis glomerata* L.,
Anthoxanthum odoratum L., *Lolium perenne* L. y *Poa pratensis* L.

Nombre comercial y presentaciones	▲ ORALAIR® (Stallergenes S.A.) Inicio 100 IR y 300 IR comprimidos sublinguales (106,84 €) 300 IR comprimidos sublinguales (106,84 €)
Excipiente de declaración obligatoria	Lactosa
Condiciones de dispensación	Receta médica. Visado de Inspección
Procedimiento de autorización	Procedimiento de reconocimiento mutuo
Fecha de comercialización	Mayo 2011
Fecha de evaluación	Mayo 2012
Grupo terapéutico	V01AA - Extractos alergénicos

INDICACIONES¹

El extracto alergénico de polen de cinco gramíneas: dátilo (*Dactylis glomerata* L.), grama de olor (*Anthoxanthum odoratum* L.), ballico (*Lolium perenne* L.), espiguilla (*Poa pratensis* L.) y fleo de los prados o hierba timotea (*Phleum pratense* L.) (EA5) 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 debe ser prescrito por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas y, en los niños, con formación y experiencia en pediatría.

CONTRAINDICACIONES¹

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.
- Tratamiento concomitante con betabloqueantes.
- Asma grave o inestable (FEV₁<70% del valor previsto).
- Inmunodeficiencia grave o enfermedad autoinmune.
- Enfermedades malignas.
- Inflamaciones bucales (por ejemplo, liquen plano bucal, úlceras bucales o micosis bucal).

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 alérgico. El extracto alérgico 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 CLÍNICA²⁻⁴

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 específicas²⁻⁴.

En los ensayos, se ha evaluado la eficacia de EA5 administrado por vía sublingual. El tratamiento

comenzó entre los dos o cuatro meses antes del inicio de la estación polínica y se prolongó 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) al finalizar una estación polínica^{2,4} o en la tercera estación polínica consecutiva³. La puntuación de la escala varía entre el valor 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 medicación de rescate, el promedio de medicación 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).

El primero de los estudios² incluyó a 628 pacientes, de entre 18 y 45 años, con diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica por polen de gramíneas de moderada a grave. 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 de tratamiento que recibieron: EA5 100 IR/día (n=157), EA5 300 IR/día (n=155), EA5 500 IR/día (n=160) o placebo (n=156). El tratamiento comenzó cuatro meses antes del inicio de la estación polínica y se prolongó hasta el fin de la misma.

Los resultados de la variable principal de eficacia (puntuación total de los síntomas) 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, solo 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 ($p<0,0031$).

El segundo estudio³, ensayo en fase III, incluyó 633 pacientes de entre 18 a 50 años, asignados a tres grupos de tratamiento, a los que se administró, antes y durante la estación polínica en tres años consecutivos: EA5 300 IR/día 4 meses antes y durante la estación polínica ($n=207$), EA5 300 IR/día 2 meses antes y durante la estación polínica ($n=207$) y placebo ($n=219$). Los resultados observados para la variable principal (media ajustada de la puntuación total de los síntomas a lo largo de la tercera estación polínica) fueron similares en ambos grupos de tratamiento y significativos frente a placebo (3,46 y 3,38 frente a 5,28; $p<0,0001$), con una diferencia absoluta de ambos grupos frente a placebo de -1,81 (IC95%: -2,61 a -1,02; $p<0,0001$) 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 polínica.

El tercer estudio⁴, 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 ($n=139$) o placebo ($n=139$).

Los resultados obtenidos para la variable principal de eficacia (puntuación total de los síntomas de rinoconjuntivitis durante la estación polínica) fueron 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 fue 0,60 en el grupo de EA5 300 IR/día y 0,79 en el grupo placebo de ($p=0,0064$). El patrón de medicación de rescate fue similar entre los dos grupos de tratamiento, con la mayoría de pacientes utilizando antihistamínicos orales ($>64\%$) y

solo una pequeña proporción de pacientes usando corticoides orales ($<5,2\%$).

SEGURIDAD

Reacciones adversas

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

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}. Se ha observado un mejor perfil de seguridad de EA5 a dosis de 300 IR/día frente a dosis de 500 IR/día².

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

Otras reacciones adversas identificadas fueron¹:

- **Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$):** 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.
- **Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$):** disgeusia, mareo, vértigo, prurito palpebral, 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 localizada.

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

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

Precauciones y uso en situaciones especiales¹

- En caso de cirugía oral, incluida la extracción dental, el tratamiento con EA5 debe interrumpirse durante siete días para permitir la cicatrización.
- No hay experiencia clínica en niños menores de 5 años ni con 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.

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparador/es: extracto alergénico de polen de *Phleum pratense* L.

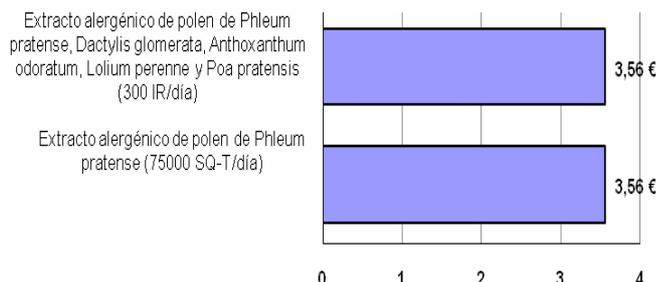
1. Eficacia: no se dispone de estudios frente a comparador activo. En los tres ensayos realizados frente a placebo, se mostró algo más eficaz que este en la mejoría global de los síntomas de la rinoconjuntivitis, en la mejora de la calidad de vida, en la reducción del uso de medicación de rescate, y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

2. 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.

3. Pauta: similar al extracto alergénico de polen de *Phleum pratense* L., pero de menor duración ya que EA5 se administra previo y durante la estación polínica, frente a la administración anual del extracto de polen de *Phleum pratense* L.

4. Coste: igual que el extracto alergénico de polen de *Phleum pratense* L.

COSTE TRATAMIENTO (€/DÍA)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

La rinitis alérgica (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 solo deben emplearse en caso de síntomas persistentes y graves y únicamente en ciclos de corta duración⁶⁻¹⁰.

La inmunoterapia con alérgenos para el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias se ha administrado, tradicionalmente, 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 algunas 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}.

Hasta ahora solo estaba disponible la inmunoterapia como vacuna individualizada pero ya está comercializado en nuestro medio un extracto estandarizado de polen de *Phleum pratense* L., o hierba timotea, de administración sublingual, indicado en el tratamiento de RA⁷.

No se dispone de ensayos comparativos de EA5 frente al tratamiento sintomático de la RA ni frente a la inmunoterapia subcutánea ni frente a inmunoterapia sublingual con extracto alergénico de polen de *Phleum pratense* L. Los estudios frente a placebo han mostrado para la inmunoterapia sublingual una escasa eficacia en cuanto a la reducción de los síntomas de la RA, la necesidad de medicación de rescate 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.

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 es una vacuna de administración sublingual indicada 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.

FRASE RESUMEN: “Seguimos necesitando medicación de rescate”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Eficacia. No hay estudios comparativos frente a la inmunoterapia con otros extractos alergénicos por vía sublingual o subcutánea. Se han realizado dos estudios en adultos y uno en niños, todos frente a placebo, en los que la variable principal de eficacia era la puntuación total de seis síntomas de la rinoconjuntivitis (estornudos, rinorrea, picor nasal, congestión nasal, lagrimeo y picor ocular). Los resultados han mostrado una escasa eficacia del extracto alergénico, con diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. La diferencia de puntuación promedio de medicación de rescate utilizada por paciente fue algo menor que con placebo. Aún y todo muchos pacientes siguen necesitando tratamiento sintomático concomitante.

Seguridad. 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. Existe riesgo de experimentar reacciones adversas graves aunque poco frecuentes (angioedema, dificultad para deglutir o alteraciones respiratorias).

La inmunoterapia sublingual con extracto alergénico de polen de cinco gramíneas debe ser prescrita por especialistas con experiencia en enfermedades alérgicas y, en los niños, con formación y experiencia en pediatría. Su primera administración debe realizarse bajo supervisión médica.

A la vista de lo anterior, su comercialización no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la rinitis alérgica.

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Ficha técnica de Oralair® (extracto alérgico de polen de cinco gramíneas). Laboratorio Stallergenes S.A., 2009 septiembre. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=73244&formato=pdf&formulario=FICHAS> (Consultado 05//2011).
- 2- Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut 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, Worm M, Horak F, Sussman G, de Beaumont O, Le Gall M, 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, Tabar A, Kuna P, Halcken S, Montagut A, de Beaumont O, Le Gall M; SLIT Study Group. 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, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(1 Suppl): S1-55. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar;127(3):840.
- 6- Martín A, Romero E, de Mier M, Martínez E. Rinitis. 2006. Disponible en URL: <http://bit.ly/LMGSNN>
- 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.
- 9- Radulovic S, Calderon M, Wilson D, Durham S. 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- deShazo R, Kemp SF. Pharmacotherapy of allergic rhinitis. UpToDate, 2012. Disponible en URL: <http://bit.ly/KjcQ2D>

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, Euskadi y Navarra.

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.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.